

# Український неврологічний журнал

№ 2 (11)  
2009

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

## Засновники

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

## Ресстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Рекомендовано Вченою радою НМУ  
ім. О. О. Богомольця, Київ  
Протокол № 3-ВР від 08.04.2009 р.

Журнал внесено до переліку  
фахових видань з медичних наук.  
Постанова Президії ВАК України № 1-05/9  
від 08.11.2007 р.

## Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Періодичність – 4 рази на рік

Наклад – 2000 прим.

## Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Ум. друк. арк. 13,25  
Замовлення № 0209N

## Редакція

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.  
Тел.: (044) 465-30-83, 278-46-69, 406-29-13  
E-mail vitapol@i.com.ua

## Відповідальний секретар

О. М. Берник

## Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Передплатний індекс 96474

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

## Головний редактор

Л. І. Соколова

## Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

П. Г. Костюк (Київ)

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

С. П. Московко (Вінниця)

Н. М. Грицай (Полтава)

Т. І. Негрич (Львів)

О. М. Дзюба (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. М. Єфіменко (Донецьк)

І. З. Самосюк (Київ)

Б. В. Западнюк (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. В. Кузнєцов (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори,  
за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці

Передрук опублікованих статей можливий  
за згоди редакції та з посиланням на джерело

Матеріали зі знаком © розміщені на правах реклами

© УКРАЇНСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ, 2009

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2009

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

**4 Современное состояние организации медицинской и социальной помощи пациентам с рассеянным склерозом в мире**

В.А. ГОЛИК

*Current state of world medical care and social support organization for multiple sclerosis patients*  
V.A. GOLYK

## ОГЛЯДИ

**11 Поражение скелетных мышц при алкогольной интоксикации**

О.Е. ЗИНОВЬЕВА, Б.С. ШЕНКМАН, Г.А. МАСЛОВА, Ю.В. СТОГОВА

*Alcohol-induced muscular disorder*

O.Ye. ZYNOWIEVA, B.S. SHENKMAN, G.A. MASLOVA, Yu.V. STOGOVA

**17 К вопросу о кардиоэмболическом инсульте на фоне фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста**

М.С. ЕГОРОВА

*The discussion of cardioembolic stroke with atrial fibrillation in old and elderly aged patients*  
M.S. YEGOROVA

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**21 Спектрометрия метаболитов мозга в качестве предиктора терапии рассеянного склероза**

В.И. ГОЛОВКИН, И.С. МАРТЕНС, А.В. ПОЗДНЯКОВ

*Cerebral metabolite spectrometry as a predictor of disseminated sclerosis therapy*

V.I. GOLOVKIN, I.S. MARTENS, A.V. POZDNJAKOV

**26 Вплив клініко-демографічних показників на якість життя хворих у гострий період ішемічного інсульту**

Л.І. СОКОЛОВА, Л.В. ПАНТЕЛЕЄНКО

*Clinical and demographic indexes influence on quality of life in patients in an acute period of ischemic stroke*

L.I. SOKOLOVA, L.V. PANTELEENKO

**33 Трирічна виживаність після ішемічного інсульту: вплив підтипу, статі та віку**

Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО, О.Л. МАРКУЛАН, Л.І. ТРЕПЕТ, Н.М. ЛАСКАРЖЕВСЬКА, Т.М. ЧЕРЕНЬКО

*3-years survival after ischemic stroke: influence of subtype, sex and age*

Yu.I. GOLOVCHENKO, O.L. MARKULAN, L.I. TREPET, N.M. LASKARGEVSKA, T.M. CHERENKO

**39 Порушення вестибулярної функції лабіринту у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію за даними навантажувальних проб**

Я.Ю. ГОМЗА

*Labyrinths function disturbances in patients with dyscirculatory encephalopathy by charging trials*  
Ya.Yu. GOMZA**43 Динаміка показників інтенсивності апоптозу у хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі застосування цитиколіну**

Н.В. ПАШКОВСЬКА

*Dynamics of the indices of apoptosis intensity in patients with diabetic encephalopathy under the treatment with citicoline*

N.V. PASHKOVSKA

**49 Анти-GM1 антитела у больных с нейродегенеративными заболеваниями, полиневропатиями и эпилепсией**

Е.В. ЛЕКОВЦЕВА

*Anti-GM1 antibodies in patients with neurodegenerative diseases, polyneuropathies and epilepsy*

Ye.V. LEKOMTSEVA

**53 Віддалені результати протезування міжхребцевих дисків на шийному рівні у пацієнтів з килою диска та радикулопатією**

Є.І. СЛИНЬКО, О.М. ХОНДА, О.М. КВАСНИЦЬКИЙ

*Follow-up results of cervical arthroplasty in patients with cervical disc herniation and radiculopathy*

Ye.I. SLYNKO, O.M. HONDA, O.M. KVASNITSKIY

**58 Селективна фасцикулотомія великогомілкового нерва в лікуванні спастичності нижніх кінцівок хворих на дитячий церебральний параліч**

Л.Д. ПІЧКУР

*Selective fasciculotomy of tibial nerve at treatment of spasticity of lower limbs in infants with cerebral palsy*

L.D. PICHKUR

**ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ**

**65 Диагностика и лечение болезни Хортона**

В.В. ПОНОМАРЁВ, Н.Е. АЛЕЙНИКОВА

*Horton's disease diagnostics and treatment*

V.V. PONOMAREV, N.Ye. ALEJNIKOVA

**71 Магнітно-резонансна томографія в діагностиці внутрішньоспинномозкових пухлин**

В.І. ЦИМБАЛЮК, Р.Б. КОСТРИЦЯ

*Magnetic-resonance image in diagnostics of intrinsic spinal cord tumors*

V.I. TSYMBALYUK, R.B. KOSTRYTSYA

**81 Особливості розвитку депресивних станів після закритої черепно-мозкової травми у людей різного віку**

М.М. МАТЯШ

*Peculiarities of depression development in patients of different age with closed cranial injury*

M.M. MATJASH

**86 Нейрофізіологічна діагностика астеничних станів при ішемічних порушеннях головного мозку**

О.В. ПОГОРЕЛОВ

*Neurophysiological diagnostics of asthenia states in cases of ischemic disorders of brain*

O.V. POGORELOV

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ**

**90 Нові можливості ноотропної терапії у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією**

С.І. ШКРОБОТ, Н.Р. СОХОП, О.Р. ЯСНІЙ

*New possibilities of nootropic therapy in patients with discirculatory encephalopathy*

S.I. SHKROBOT, N.R. SOKHOR, O.R. YASNIY

**96 Обзор холинэргических агентов в лечении нейроповеденческих дефицитов, возникших вследствие травматического повреждения мозга**

S.L. GRIFFIN, R. VAN REEKUM, C. MASANIC

*A review of cholinergic agents in the treatment of neurobehavioral deficits following traumatic brain injury*

S.L. GRIFFIN, R. VAN REEKUM, C. MASANIC

**104 Захист дисертацій**

**З'їзди, конгреси, конференції**

**108 Нові стратегії в неврології (26—29 квітня 2009 року, м. Судак)**

Підготували Л.І. Соколова, Т.М. Черенько, О.А. Мяловицька, Н.С. Турчина

**ПРИВІТАННЯ**

**110 До 55-річчя наукової, педагогічної, лікарської та громадської діяльності професора Є.Г. Дубенка**

**112 Оголошення**

**113 До уваги передплатників**

**114 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



В.А. ГОЛИК

Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности

## Современное состояние организации медицинской и социальной помощи пациентам с рассеянным склерозом в мире

Представлен обзор материалов реализованного в период 2005—2007 гг. совместного проекта Всемирной организации здравоохранения и Международной федерации рассеянного склероза по оказанию медицинской и социальной помощи пациентам с рассеянным склерозом в мире. Проведен анализ глобальной эпидемиологии, состояния диагностики и лечения при рассеянном склерозе, социальной, финансовой и информационной помощи пациентам в странах с различной географической локализацией и экономическим состоянием.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, медицинская помощь, социальная помощь, ВОЗ.

Рассеянный склероз (РС) является одним из наиболее частых неврологических заболеваний и причин инвалидности у пациентов молодого возраста. Несмотря на то, что у некоторых пациентов отмечена незначительная инвалидизация на протяжении жизни, до 60 % больных полностью теряют способность к самостоятельному перемещению в пространстве через 20 лет после начала заболевания, что существенно влияет на качество их жизни и финансовые затраты. Большинство пациентов с рассеянным склерозом имеют нормальную либо приближенную к этому ожидаемую продолжительность жизни. В редких случаях (при злокачественном течении РС) заболевание носит фатальный характер. Несмотря на широкую осведомленность о проблемах, связанных с РС, на сегодняшний день не достаточно данных об имеющихся ресурсах для диагностики, информирования, лечения, реабилитации, социальной поддержки и помощи данной группе пациентов. Всемирная организация здравоохранения и Международная федерация рассеянного склероза (Multiple Sclerosis International Federation) предприняли совместные усилия по определению глобальной эпидемиологии РС, количественной и качественной характеристики необходимых ресурсов. В рамках данного

проекта, реализованного в 2005—2007 гг., было проведено исследование в 112 странах (87,8 % мировой популяции), результаты которого опубликованы в Атласе ВОЗ Multiple Sclerosis Resources In The World, 2008 [2] (первая в мире глобальная публикация подобного рода).

Целью данного исследования была замена «впечатлений и мнений» «фактами и диаграммами», способными повлиять на работу системы здравоохранения, групп пациентов, индустрию здравоохранения и правительства для стимуляции проведения кампаний по улучшению оказания помощи пациентам с рассеянным склерозом.

В процессе подготовки опросника для глобального сбора информации был сформирован специфический глоссарий унифицированной трактовки терминологии всеми респондентами.

**Критерии McDonald** [3, 6] — набор клинических параметров, использующих достижения МРТ-визуализации, разработанный в 2001 г. (обновленный в 2005 г.) международной группой экспертов совместно с Национальным обществом и Международной федерацией рассеянного склероза. Критерии ускоряют и уточняют диагностику и заменяют критерии С. Poser [7] и G. Schumacher [8].

**Релапс** (клиническая/неврологическая атака,

экзацербация, вспышка) — подострое появление неврологических расстройств, продолжающихся не менее 24 ч при отсутствии лихорадки или инфекции и характеризующихся внезапным усугублением имеющихся или появлением новых симптомов РС.

**Невролог по рассеянному склерозу (MS neurologist)** — невролог, чьи профессиональные интересы и деятельность касаются исключительно или специфически оказания помощи пациентам с РС. Доктор курирует клинику или службу для пациентов с РС, обособленную от другой неврологической практики, обеспечивает в полном объеме медицинскую помощь, неврологическое тестирование и оценку, назначение лечения и оценку его эффективности.

**Медсестра по рассеянному склерозу (MS nurse)** — медицинская сестра, имеющая лицензию, чьи профессиональные интересы и деятельность касаются исключительно или специфически оказания помощи пациентам с РС путем непосредственной практики, исследовательской деятельности, образовательной активности или администрирования.

**Терапия, модифицирующая течение болезни,** — группа препаратов, влияющих на течение РС путем торможения прогрессирования заболевания, снижения количества, частоты и тяжести обострений, уменьшения накопления повреждений головного и спинного мозга (повреждения или зоны активно заболевания по данным МРТ), что способствует замедлению прогрессирования инвалидности.

**Дополнительная и альтернативная терапия** — широкий спектр практик, не включенных в доминирующую систему здравоохранения. Это могут быть подходы, отличные от традиционной медицины (альтернативная терапия) или используемые совместно с ней (дополнительная), медикаментозные и немедикаментозные виды лечения. В ряде стран термин «традиционная медицина» используют как синоним указанных видов терапии.

**«Помощь — передышка» (respite care)** — относится к услугам (сервисам), обеспечивающим пациенту временное облегчение повседневных занятий посредством различных видов помощи (помощь на дому, краткосрочный сестринский уход на дому, дневная помощь взрослым).

**Группы само- и взаимопомощи** — взаимопомощь базируется на концепции добровольной эмоциональной поддержки, дружеских взаимоотношений, обмена информацией и собственным опытом пациентов и семей пациентов с РС.

**Группы и организации РС** — неприбыльные организации (основанные и управляемые пациентами), занимающиеся проблемой РС в стране. Варианты названий: ассоциации, общества, лиги, федерации, фонды, союзы или иначе в зависимости от юридической практики конкретной страны.

**Выплаты по инвалидности (disability entitlements)** — могут исходить как из общественного (го-

сударство), так и из частного (работодатель) сектора. Выплатами по инвалидности являются средства (льготы, услуги, привилегии), официально выплачиваемые в случае, когда РС вызвал физические, психические или интеллектуальные расстройства, приведшие к функциональным ограничениям.

Опросник включал следующие разделы: эпидемиология РС; группы и организации РС; помощь, доступная пациентам с РС; диагностика РС; менеджмент РС; лечение РС; качество жизни пациентов с РС; вопросы медицинской помощи. Анализ данных проводили в 6 регионах мира (Европа — данные по 84,6 % стран, Америка — по 57,1 %, Африка — по 39,1 %, Восточное Средиземноморье — по 76,2 %, Западный Тихоокеанский регион — по 33,3 %, Юго-Восточная Азия — по 36,4 % стран). Согласно данным Всемирного Банка страны-респонденты были сгруппированы в зависимости от размера валового национального продукта (ВНП) на человека (World Bank list of economies, 07.2003) — низкий доход (905 дол. США и ниже), ниже среднего (906—3595 дол. США), выше среднего (3596—11 115 дол. США), высокий доход (11 116 дол. США и выше). Украина входит в регион «Европа» и «до кризиса» относилась к категории стран с уровнем дохода «ниже среднего» (World Bank list of economies, 07.2008).

### Эпидемиология

Ввиду наличия национальных или региональных регистров РС лишь в нескольких странах, представленная информация основана на результатах локальных эпидемиологических исследований, опубликованных в научной литературе. Состояние проблемы в каждой конкретной стране зависит от доступности медицинской помощи, медицинской квалификации, количества доступных неврологов, наличия и доступности новых диагностических технологий, степени общественной осведомленности об РС, усилий исследователей и имеющихся ресурсов.

Глобально средняя распространенность РС в мире составляет 30 случаев на 100 000 населения (от 5 до 80 — в разных географических регионах). Наибольший показатель — в европейских странах (80 случаев), в Восточном Средиземноморье (14,9) и в Америке (5). Минимальный показатель в Африке и Юго-Восточной Азии (соответственно 0,3 и 2,8 на 100 000 населения). Это в полной мере соответствует существующим традиционным взглядам на географические особенности эпидемиологии данного демиелинизирующего заболевания (увеличение показателя с удалением от экватора в обоих полушариях). Наибольшая распространенность наблюдается в странах с высоким доходом (89 случаев на 100 000), минимальная — с низким доходом (0,5). Среди стран-респондентов максимальные показатели распространенности отмечены в

Венгрии (176 случаев на 100 000), Словении (150), Германии (149), США (135), Канаде (132,5), Чехии (130), Норвегии (125). Согласно данным статистики МЗО Украины [6], показатель распространенности РС в 2007 г. составил 47,6 случая на 100 000 населения.

Мировой усредненный показатель заболеваемости РС составил 2,5 случая на 100 000 населения (от 1,1 до 4). Среди регионов лидирует Европа (3,8 случая), минимальный показатель — в Африке (0,1). Анализ распределения заболеваемости РС в зависимости от уровня ВНП страны выявил аналогичную картину: лидируют страны с высоким ВНП (3,6 на 100 000), низкие показатели — в странах с низкими доходами населения (0,1). Среди стран-респондентов наибольшие показатели имели: Хорватия (29 случаев на 100 000), Исландия (10), Венгрия (9,8), Словакия (7,5), Коста-Рика (7,5), Великобритания (6), Литва (6). Согласно данным статистики МЗО Украины [1] показатель заболеваемости РС в 2007 г. составил 3,1 случая на 100 000 населения. По обобщенным данным, в мире насчитывается около 1,3 млн пациентов с рассеянным склерозом (цифра не является точной, поскольку в этом опросе не получены данные из некоторых мегастран, например России). По данным украинской официальной статистики [1], в стране зарегистрировано 18 979 пациентов с РС.

Примечательным является наличие РС во всех странах, участвовавших в проекте. Заболевание реже встречается среди представителей небелых рас по сравнению с белой расой, но согласно комментариям исследователей из многих африканских стран выявление большего количества случаев РС становится возможным с увеличением доступности современных диагностических технологий нейровизуализации (МРТ). Аналогичный эффект отмечен в государствах с низкими доходами, что объясняет существенную гиподиагностику.

Проблемой в установлении объективной эпидемиологической картины РС является отсутствие централизованно собираемых общедоступных статистических данных (как административных, так и результатов эпидемиологических научных исследований).

#### **Возраст начала заболевания и половые особенности**

Усредненный возраст начала РС составляет 29,2 года (25,3—31,8 года). Наиболее раннее начало отмечено в Восточном Средиземноморье (26,9 года), Европе (29,2) и Африке (29,3), в странах с низким ВНП и выше среднего (28,9 года). Соотношение женщины/мужчины среди заболевших составляет 2:1 (показатель 0,5, от 0,40 до 0,67), в том числе 0,6 (ж : м = 1,6 : 1) — в Европе и 0,31 (ж : м = 3,2 : 1) — в Тихоокеанском регионе. Полученные данные подтверждают информацию о преобладании среди па-

циентов с РС женщин.

Важным является факт проявления симптоматики в возрасте около 30 лет, то есть в период наибольшей экономической активности человека, который чаще всего является финансовой опорой семьи. Поэтому государственные структуры стратегического планирования должны учитывать влияние РС на производство и социальные последствия заболевания.

#### **Организации по РС**

Общества, занимающиеся проблемами РС, имеются в 73,2 % стран мира (в 92,1 % стран с высоким доходом, в 14,3 % стран с низким доходом, в 95 % стран Америки, в 93,2 % стран Европы, в 22,2 % стран Африки). Группы РС, помимо объединения пациентов, способствуют улучшению качества информирования о новых случаях РС, тем самым влияя на показатели статистики. Данные об Украине в базе данных не представлены.

#### **Диагностика РС**

Критерии McDonald [3] на сегодняшний день используют в 66 % стран мира. В то же время продолжают использовать критерии Poser (31 % стран) и даже критерии Schumacher (3 % стран — Африка, Восточное Средиземноморье). Критерии McDonald применяют в 79,4 % стран с высокими доходами, в 52,9 % — с низкими доходами. Критерии Poser — в 43,5 % стран с доходами ниже среднего и 20,6 % стран с высокими доходами. Данные об Украине в базе данных не представлены.

Доступность МРТ отмечена всеми странами-респондентами, возможность проведения люмбальной пункции составляет 96,9 %, исследования мультимодальных вызванных потенциалов — 95,3 %. Среднее количество аппаратов МРТ в мире составляет 0,12 на 100 000 населения (с интерквартильной широтой 0,04—0,43). Украина относится к странам с количеством аппаратов МРТ в диапазоне 0,05—0,09 (количество аппаратов, включенное в базу данных ВОЗ-31), Россия — 0,31—1,00. Максимальное количество аппаратов МРТ на душу населения отмечено в Тихоокеанском регионе (0,35), Европе (0,31), минимальное — в Африке (0,004) и Юго-Восточной Азии (0,03). Закономерно, что максимальное количество аппаратов МРТ выявлено в высокодоходных странах (0,76), минимальное — в странах с низкими доходами (0,01). Средний период от дебюта заболевания до первичной МРТ-диагностики составляет 1—6 недель (от 0 недель до 12 лет), от дебюта до установления диагноза 4—48 недель (от 1 недели до 40 лет). 31 % стран-респондентов сообщили о практике установления диагноза «Рассеянный склероз» без использования МРТ.

Несмотря на наличие диагностических критериев РС (в отличие от многих других заболеваний), в настоящее время отсутствуют «однозначные спе-

цифичные» диагностические тесты для РС, и ни один из доступных тестов не является на 100 % определяющим. Клинический диагноз РС базируется на умении невролога получить и интерпретировать данные анамнеза, провести неврологическое обследование, интерпретировать данные МРТ. Как правило, невролог диагностирует РС по комбинации наблюдаемых симптомов и исключению других состояний. Клинических данных может быть достаточно для диагностики РС. В случае наличия у пациента двух четко разделенных во времени неврологических эпизодов, характерных для РС, и соответствующей объективной неврологической симптоматики, диагноз РС может быть установлен без дальнейшего тестирования при исключении иной патологии. РС нелегко диагностировать на ранних стадиях. Для пациентов с установленным достоверным диагнозом РС типичным является длинный этапный диагностический путь с тревогой, страхом и травматичными психологическими переживаниями больного и членов его семьи. При наличии разноречивой информации процесс может затянуться на многие месяцы и годы.

Несмотря на активное внедрение в Украине современных диагностических критериев РС и МРТ-технологий в практику рутинного неврологического исследования, остается множество нерешенных вопросов. С одной стороны, они связаны с качеством аппаратов МРТ (низкопольное морально устаревшее оборудование), стандартизацией трактовки МРТ-изображений (относительная монопольность чтения изображений, недоступность некоторых МР-методик из-за технологических причин, отсутствие рутинной практики использования контрастных веществ при первичной МР-диагностике РС). С другой стороны, сказываются низкая осведомленность клиницистов-неврологов о специфике МР-картины демиелинизирующих и конкурентных заболеваний и отсутствие тесного interdisciplinaryного взаимодействия радиологов и неврологов. До настоящего времени люмбальная пункция с выявлением олигоклональных антител и другими дифференциально-диагностическими исследованиями ликвора не внедрены в рутинную неврологическую практику.

С диагностическим процессом тесно связаны вопросы обеспечения качества жизни пациентов с РС. Врач должен понимать психологическое, социальное, финансовое, профессиональное и медицинское влияние информации о наличии диагноза РС у пациента. Пациент должен иметь достаточно времени для вопросов курирующему неврологу. Первично диагностированных пациентов следует направлять в общества РС, обеспечивать доступом к медперсоналу по РС либо другому специалисту здравоохранения с опытом лечения и консультирования больных с РС. Со времени первичной диагностики пациенты с РС должны иметь дос-

туп к информации о РС, что является для них очень важным наряду с информацией о национальных службах медицинской, социальной поддержки, реабилитации и планирования дальнейшей жизни.

### Информация для людей с РС

Наиболее частыми источниками информации для людей с РС в странах-респондентах были: печатные издания (70 %), телефоны доверия (53,7 %), интернет-сайты (53,6 %) и информационные бюллетени (49,1 %). Печатные издания являются доступными в 97,7 % стран Европы, 89,5 % — Америки, 55,6 % — Тихоокеанского региона, 16,7 % — Африки. Тематика печатной информации была следующей: информация общего характера (91,8 %), симптоматика РС (83,6 %), лечение (78,7 %), стиль жизни (диеты, упражнения, повседневная активность — 55,7 %), реабилитация (45,9 %), вопросы, связанные с семьей (дети и беременность — 42,6 %), альтернативная и дополнительная терапия (29,5 %), исследования (29,5 %), трудоустройство (24,6 %), коммуникации (из-за проблем со слухом и речью — 16,4 %). Информация, предоставляемая интернет-сайтами, доступна в 84,1 % стран Европы, 47,4 % — Америки, 44,4 % — Тихоокеанского региона, 11,1 % — Африки. Телефоны доверия имеются в 79,1 % стран Европы, 68,4 % — Америки, 44,4 % — Тихоокеанского региона. Информационные бюллетени — в 77,3 % стран Европы, 55,6 % — Тихоокеанского региона, 47,4 % — Америки.

Соблюдение принципов качества жизни пациентов с РС связано с информационным обеспечением. Люди, страдающие РС, должны иметь возможность контролировать решения, влияющие на их жизнь, и самостоятельно регулировать течение болезни, насколько это возможно. Для поддержания наиболее высокого уровня саморегулирования они должны иметь доступ к широкому спектру информации, касающейся природы РС, его лечения и методов улучшения качества жизни. Доступ к этой информации осуществляют посредством книг, буклетов, веб-сайтов и при участии профессионалов медицинской и социальной помощи. Также для пациентов с РС должна быть доступна помощь экспертов.

### Помощь и услуги для пациентов с РС

Информация поступила преимущественно от развитых стран (62 из 112), вследствие этого полученные данные не носят глобального характера. Украина в базе данных не представлена. В 32 % стран-респондентов отсутствует консультирование государственных структур по сути рассеянного склероза, в то время как в 55 % стран консультирование проводят организации РС, в 34 % — сотрудники государственного сектора здравоохранения, в 3 % — представители фармацевтической/био-

технологической индустрии. В 32 % стран нет лоббирования интересов больных РС с целью улучшения их прав, выплат по инвалидности и качества жизни, в то время как в 65 % стран организации по РС стимулируют достижение указанных целей. В 23 % стран этим занимаются сотрудники государственного сектора здравоохранения и в 16 % — представители фарминдустрии. В 83 % стран организации по РС проводят встречи, семинары и конференции, в 54 % стран они проводятся также сотрудниками государственного сектора здравоохранения, 46 % — представителями фарминдустрии. В 41 % стран организации РС проводят тренинги для специалистов здравоохранения, занимающихся оказанием помощи больным с РС (в 70 % такие тренинги проводят специалисты здравоохранения, в 40 % — представители фарминдустрии).

**Персональная помощь.** 37 % стран сообщили об отсутствии обеспечения рационального трудоустройства пациентов с РС. В 57 % стран этим занимаются организации РС, в 24 % — структуры государственного здравоохранения, 3 % — представители фарминдустрии. Юридическая помощь для больных РС отсутствует в 29 % стран. В 67 % стран ее предоставляют организации РС, 21 % — структуры государственного здравоохранения, 8 % — представители фарминдустрии. Образовательная помощь не предоставляется в 24 % стран, обеспечивается организациями РС — в 67 % стран, государственными структурами здравоохранения — в 32 %, фармакологическими компаниями — в 11 %. Группы само- и взаимопомощи отсутствуют в 22 % стран, в 76 % стран тренинги проводят организации по РС, в 8 % — структуры государственного здравоохранения, в 3 % — представители фарминдустрии. Мероприятия по технической поддержке, помощи и адаптации к повседневной жизни не проводятся в 30 % стран, в 51 % стран их осуществляют организации РС, в 33 % — структуры государственного здравоохранения, в 2 % — представители фарминдустрии. Обеспечение транспортом больных РС не проводится в 45 % стран, в 48 % стран — осуществляется организациями по РС, 7 % — структурами государственного здравоохранения и 2 % — представителями фарминдустрии. В 65 % стран не оказывается финансовая или производственная помощь для членов семей больных РС или лиц, осуществляющих уход, в 21 % стран это осуществляется организациями по РС, 14 % — структурами государственного здравоохранения, 2 % — представителями фарминдустрии.

Отмечена недостаточность общественного и профессионального осознания масштабов заболевания и его влияния на пациентов, лиц, оказывающих им помощь, и общество, стоимости длительной помощи. В частности, требует улучшения передача информации о хронической прогрессирующей природе заболевания. Приведенные дан-

ные подчеркивают важную роль организаций по РС в поддержке, защите прав и помощи пациентам с РС, в отслеживании и переадресации специальных потребностей лиц, непосредственно обеспечивающих помощь. Большинство услуг, связанных с РС, обеспечивают члены семей пациентов и неофициальные помощники. Они, в свою очередь, должны получать помощь от служб, призванных помогать справляться со стрессом и другими влияниями заболевания.

### Медикаментозное лечение РС

Ответы на вопросы о симптоматике и наличии лицензированного лечения были получены из 78 стран. В основном это страны с высокими доходами. Данные об Украине в базе данных не представлены.

Наиболее частыми симптомами РС были моторные расстройства (слабость, спастичность), наблюдавшиеся у 50 % пациентов, чувствительные расстройства и усталость (40 %), зрительные нарушения (31 %), дискоординация (22 %), нарушения функции тазовых органов (17,5 %), болевая симптоматика (15 %), когнитивная и поведенческая патологическая симптоматика (10 %). В середине 80-х годов прошлого столетия считалось, что РС является «безболезненным» состоянием. В настоящее время как минимум 1/3 пациентов с РС периодически страдают от боли, выраженной в различной степени [5]. Эмоциональные и поведенческие симптомы, включая депрессию, в настоящее время часто упускаются из виду, они не являются общепризнанными и даже отвергаются, как «понятные эмоциональные реакции на состояние». В рутинную оценку состояния пациентов РС должна быть включена характеристика усталости для осуществления специфической коррекции [9]. Симптоматическая терапия для пациентов с РС представлена следующими группами препаратов: противоболевые (используют в 96 % стран), препараты для лечения тазовых расстройств (89,9 %), нарушений чувствительности (85 %), слабости (82,7 %), моторных расстройств (77 %), когнитивных нарушений (72,9 %), дискоординации (52,5 %).

Лечение, модифицирующее течение болезни, в виде интерферона  $\beta$ -1 $\beta$ , доступно в 74,5 % стран-респондентов, в то время как интерферон  $\beta$ -1 $\alpha$  (для подкожного введения) доступен в 68,9 % стран, митоксантрон — в 68,6 %, интерферон  $\beta$ -1 $\alpha$  (для внутримышечного введения) — в 64,2 %, глатирамера ацетат — в 45,3 %. Доля пациентов, получающих такую терапию (из общего числа нуждающихся в ней), составила для стран с высокими доходами 75 %, с доходами выше и ниже среднего — соответственно 40 и 34 %, для стран с низкими доходами — 10 %. Причинами отсутствия применения специфической модифицирующей терапии в лечении РС были: «выбор пациента» — в 61,1 % стран, «финансовая ситуация» — 57,7 % стран, «об-

щая клиническая практика» — в 29,6 %, «невозможность получения неврологической помощи» — в 27,8 %. Доля оплаты терапии, модифицирующей течение болезни (государственное финансирование, страховые компании, деньги пациента), составила от 0 до 100 %.

Стероидами, наиболее часто используемыми для лечения атак РС, были: метилпреднизолон (94,1 % стран), преднизолон (73 %), дексаметазон (44,6 %). Пять наиболее часто используемых видов дополнительной или альтернативной терапии: диеты и специальное питание (88,3 %), акупунктура (86,7 %), фитотерапия (81,7 %), различные методики массажа (78,3 %), гомеопатия (73,3 %). Помимо этого, в некоторых странах также используют: хиропрактику и остеопатию (41,7 %), ароматерапию (40 %), гипербарическую оксигенацию (40 %), каннабиноиды (38,3 %), аюрведическую медицину (36,7 %), пилатес (36,7 %), методику «биологической обратной связи» (35 %), гипноз (18,3 %), иридологию (18,3 %).

### Специализированные медицинские кадры

Медицинская помощь пациентам с РС должна оказываться клиницистами, компетентными в отношении РС, включая неврологов. Для обеспечения точного и квалифицированного лечения широкого круга симптомов и функциональных нарушений при РС помощь и лечение должны осуществлять специализированные мультидисциплинарные команды. Основной целью лечения пациентов с РС является улучшение качества жизни, а не просто клиническое ведение заболевания. Глобальный показатель количества «неврологов по РС» составляет 0,04 на 100 000 общего населения (в странах Европы — 0,19, в странах Америки — 0,03). Таковые отсутствуют в странах Юго-Восточной Азии и Африке. Глобальный показатель количества «медсестер по РС» составляет 0 на 100 000 населения (от 0 до 0,07). 44,2 % стран, принявших участие в опросе, сообщили о наличии такой категории медсестер (75 % стран Европы, 50 % — Юго-Восточной Азии, 44,4 % — Америки, 80,1 % стран с высокими доходами, 55 % — с доходами выше среднего). Пациенты с РС наблюдаются специализированными медсестрами в 79,4 % стран Европы, 72,7 % стран Америки. В 82,4 % стран с наличием специализированных медсестер проводятся РС-специфичное образование и тренинги, в то время как международная сертификация медсестер по РС проводится только в 20,6 % стран. Пациенты с РС осматриваются физиотерапевтами в 92,1 % стран, психиатрами и психологами — в 78,4 %, урологами — в 76,1 %, специалистами по «активностям повседневной жизни» — в 61,4 %, социальными работниками — в 56,8 %, гинекологами — в 56,8 %, логотерапевтами — в 53,4 %. Мультидисциплинарные команды по оказанию стационарной

специализированной помощи больным РС имеются в 73,3 % стран-респондентов, амбулаторные команды — в 32,8 %.

### Выплаты по инвалидности, законодательство и страховка

Ответы на данную группу вопросов получены от 50—70 стран, в основном экономически развитых. Данные об Украине в базе данных не представлены. Исследование британских ученых [4] показало, что большинство пациентов трудоустроены на момент установления диагноза РС, но вскоре после установления диагноза больные теряют работу, и спустя 10 лет 80 % пациентов являются безработными. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости реализации специальных программ профессиональной реабилитации для обеспечения возврата к трудовой активности. Также необходимо использовать механизмы реструктуризации рабочей деятельности и стимуляции помощи работодателя в смене вида работы при развитии симптоматики, ограничивающей профессиональные возможности пациентов. Помощь и выплаты по инвалидности должны быть гибкими, учитывающими возможность частичного ограничения жизнедеятельности для обеспечения перерывов в работе при необходимости или продолжения работы с неполным рабочим днем. Эти средства должны обеспечить адекватный стандарт жизни с возможными вариациями в зависимости от характера течения заболевания.

Наиболее частым видом выплат по инвалидности являются финансовые или денежные компенсации (включая пенсии и денежные пособия), которые доступны в 68,6 % стран, пособия для реабилитации (67,7 %), льготы на рабочем месте (52 %), льготное налогообложение (51 %), пособия для помощи дома (адаптация к домашним условиям) (48 %).

Денежные компенсации выплачивают в 90 % стран Европы, 77,8 % — Тихоокеанского региона, в 72,2 % стран Америки, 64,3 % — Восточного Средиземноморья; в 90 % стран с доходами выше среднего, 88,9 % — высокими доходами, 55,6 % — средними доходами, 26,3 % — доходами ниже среднего. Пособия для реабилитации доступны в 85 % стран Европы, в 78,6 % — Восточного Средиземноморья, в 77,8 % — Тихоокеанского региона, в 66,7 % — Америки, в 50 % — Юго-Восточной Азии; в 94,4 % стран с высокими доходами, в 85 % — с доходами выше среднего, в 59,3 % — с доходами ниже среднего и в 10,5 % — с низкими доходами. Льготы на рабочем месте доступны для пациентов с РС в 67,5 % стран Европы, в 57,1 % — Восточного Средиземноморья, в 50 % — Америки, в 33,3 % — Тихоокеанского региона, в 31,3 % — Юго-Восточной Азии; в 69,4 % стран с высокими доходами, в 60 % — с доходами выше среднего, в 44,4 % — с доходами ниже среднего и в 21,1 % — с низкими дохо-

дами. Льготное налогообложение практикуют в 72,5 % стран Европы, в 50 % — Восточного Средиземноморья и Юго-Восточной Азии, в 44,4 % — Америки, в 33,3 % — Тихоокеанского региона, 12,5 % — Африки; в 75 % стран с доходами выше среднего, в 69,4 % — с высокими доходами, в 37 % — с доходами ниже среднего и в 10,5 % — с низкими доходами.

Таким образом, в мировом масштабе основными проблемами пациентов с РС являются: отсутствие социальной поддержки, общедоступной информации и образования относительно РС, доступа и возможности использования терапии, модифицирующей течение заболевания, проблемы, связанные с трудоустройством, медицинским и социальным страхованием. Проблемами специалистов, оказывающих помощь пациентам с РС, являются:

отсутствие достаточной информации и образовательных программ по РС, проблемы длительности диагностики РС, отсутствие доступа и возможности использовать терапию, модифицирующую течение заболевания, малое количество исследований по проблемам РС, недостаточное количество специализированных учреждений здравоохранения, включая центры РС. Основные изменения, необходимые для улучшения помощи при РС: информирование общественности и специалистов здравоохранения по вопросам, связанным с рассеянным склерозом, создание доступных служб, включая центры РС и учреждения реабилитации, создание обществ РС и групп поддержки, расширение исследований, посвященных проблемам РС.

### Литература

1. Жданова М.П., Зінченко О.М., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби України в 2007 році // Статистично-аналітичний довідник.— 2008.— 32 с.
2. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008.— Geneva: World Health Organization, 2008.— 51 p.
3. McDonald W.I., Compston A., Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neurol.*— 2001.— Vol. 50.— P. 121—127.
4. O'Connor R.J., Cano S.J., Ramio L. et al. Factors influencing work retention for people with multiple sclerosis: cross-sectional studies using qualitative and quantitative methods // *J. Neurol.*— 2005.— Vol. 252, N 8.— P. 892—896.
5. Pain and M.S. / Ed. by M.M. Uccelli // *MS in Focus.*— 2007.— N 10.— 28 p.
6. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. Diagnostic Criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the «McDonald Criteria» // *Ann. Neurol.*— 2005.— Vol. 58.— P. 840—846.
7. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // *Ann. Neurol.*— 1983.— Vol. 13.— P. 227—231.
8. Schumacher G.A., Beebe G., Kibler R.F. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis — report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis // *Ann. NY Acad Sci.*— 1965.— Vol. 122.— P. 552—568.
9. Special focus on dealing with fatigue / Ed. by N. Holland // *MS in focus.*— 2003.— N 1.— 28 p.

В.А. ГОЛИК

## Сучасний стан організації медичної та соціальної допомоги пацієнтам з розсіяним склерозом у світі

Наведено огляд матеріалів реалізованого у 2005—2007 рр. спільного проекту Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної федерації розсіяного склерозу щодо надання медичної та соціальної допомоги хворим на розсіяний склероз у світі. Проведено аналіз глобальної епідеміології, стану діагностики, лікування при розсіяному склерозі, надання соціальної, фінансової допомоги, інформаційної підтримки пацієнтам у країнах з різною географічною локалізацією та економічним станом.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, медична допомога, соціальна допомога, ВООЗ.

V.A. GOLYK

## Current state of world medical care and social support organization for multiple sclerosis patients

We presented the World Health Organization and the Multiple Sclerosis International Federation joint project (2005–2007) concerning global medical care and social support organization for multiple sclerosis patients review. The analysis of world epidemiology, diagnostic and treatment issues, social, financial and information support for the group of patients in countries with different geographical location and income groups was performed.

**Key words:** multiple sclerosis, medical care, social support, WHO.



О.Е. ЗИНОВЬЕВА<sup>1</sup>, Б.С. ШЕНКМАН<sup>2</sup>,  
Г.А. МАСЛОВА<sup>1</sup>, Ю.В. СТОГОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова  
ММА им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup>Лаборатория миологии ГНЦ РФ Института  
медико-биологических проблем РАН, Москва

## Поражение скелетных мышц при алкогольной интоксикации

Алкоголь-индуцированное поражение мышц — обобщающий термин, включающий все формы алкогольной миопатии, развивающиеся на фоне острой или хронической алкогольной интоксикации. Наиболее часто встречающейся формой поражения скелетных мышц при алкоголизме является хроническая алкогольная миопатия, развивающаяся у 40—60% алкоголиков независимо от других проявлений алкогольной болезни, таких как полиневропатия, синдром мальабсорбции, поражение печени. Патогенез хронической алкогольной миопатии изучен недостаточно. Обсуждается роль нарушения синтеза белков, усиления перекисного окисления, недостаточности эндогенных антиоксидантных систем.

**Ключевые слова:** алкоголь, алкогольная миопатия, клиника, патогенез.

В настоящее время под термином «алкогольная болезнь» понимают поражение различных органов и систем организма при хронической и острой алкогольной интоксикации, а также при их сочетании [19]. В рамках этого заболевания описана патология сердечно-сосудистой системы, пищеварительного канала, головного мозга и периферических нервов.

Первое описание мышечной слабости, развившейся на фоне длительного приема алкоголя, принадлежит Дж. Джексону и относится к 1822 г. [16]. В 70-е годы XX века появились работы, где впервые обсуждалась возможность прямого токсического воздействия алкоголя и его метаболита — ацетальдегида — на скелетные мышцы [30, 40]. В 80-е годы на основании анализа обширного клинического материала была показана значительная распространенность и клиническая неоднородность синдрома мышечной слабости у больных, злоупотребляющих алкоголем.

Для поражения скелетных мышц и миокарда при злоупотреблении алкоголем предложен собирательный термин «алкоголь-индуцированное поражение мышц» (АИПМ). В него включены: 1) острая некротизирующая миопатия; 2) острая гипокалиемическая миопатия; 3) хроническая алко-

гольная миопатия; 4) асимптомная алкогольная миопатия; 5) алкогольная кардиомиопатия [28].

Острая алкогольная миопатия развивается примерно у 1—5 % больных, как правило, после тяжелого запоя и проявляется слабостью, преимущественно в проксимальных группах мышц, сопровождающейся резкой болезненностью и отеком пораженных мышц, значительным повышением уровня креатинкиназы (КК) в плазме крови, миоглобинурией. Результаты игольчатой электромиографии свидетельствуют о наличии денервационной активности в виде потенциалов фибрилляций, а также об уменьшении амплитуды и длительности потенциалов действия двигательных единиц, что доказывает первичномышечный характер поражения. При морфологическом исследовании выявляют некроз различных типов волокон скелетных мышц (рабдомиолиз), что стало основанием для определения этой клинической формы алкогольной миопатии, как острой некротизирующей миопатии с высоким риском развития острой почечной недостаточности [13]. Лечение этой тяжелой формы необходимо проводить в отделении интенсивной терапии. Оно должно включать витамины группы В, поддержание электролитного баланса, контроль диуреза. В случае развития острой почеч-

ной недостаточности показано проведение гемодиализа. При благоприятных условиях процесс восстановления занимает несколько недель или месяцев, однако более половины случаев заканчиваются летально вследствие присоединившейся острой почечной недостаточности. К острым алкогольным миопатиям относят острую гипокалиемическую миопатию, характеризующуюся генерализованной мышечной слабостью и отличающуюся от некротизирующей алкогольной миопатии отсутствием болезненности и отечности пораженных мышц [34, 44]. Уровень КК при этом также значительно повышен. Содержание калия в плазме крови снижено — 1,4—2,1 ммоль/л (норма 3,6—6,3 ммоль/л). При морфологическом исследовании можно выявить некроз отдельных мышечных волокон и изменения структуры вакуолей. Лечение этой формы включает внутривенное введение хлорида калия в течение нескольких дней с последующим переходом на пероральный прием препарата под контролем уровня калия в крови и моче. Регресс симптоматики, как правило, происходит в течение 1—2 недель.

Хроническая алкогольная миопатия является наиболее часто встречающейся (40—60 %) клинической формой алкогольной миопатии. Распространенность ее составляет 2000 случаев на 100 000 населения, что значительно превышает распространенность наследственных и некоторых метаболических миопатий. Для нее характерны слабость мышц тазового и иногда плечевого пояса, затруднение при ходьбе, болезненные судороги мышц, похудание. Уровень КК в плазме крови, как правило, не превышает норму. Результаты игольчатой электромиограммы могут указывать на отсутствие характерного миопатического паттерна и признаков денервации.

Некоторые авторы [44] выделяют в качестве отдельной клинической формы асимптомную алкогольную миопатию, характеризующуюся повышением уровня КК в крови пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при отсутствии характерных жалоб и клинических проявлений мышечной слабости. Биопсию мышц, морфометрическое и иммуногистохимическое исследования больным этой группы не проводили. Других заболеваний, сопровождающихся повышением КК в крови, у пациентов не выявлено. Тем не менее, нельзя исключить, что асимптомное повышение КК является субклинической формой острой некротизирующей или гипокалиемической алкогольной миопатии [4].

Отдельную группу в рамках алкогольной миопатии составляют больные с алкогольной кардиомиопатией, проявляющейся снижением сократительной функции миокарда, уменьшением сердечного выброса, нарушениями ритма сердечных сокращений. Частота алкогольной кардиомиопатии составляет 15—35 % [28, 43]. В настоящее время алко-

лизм считают наиболее частой причиной поражения сердечной мышцы неишемического генеза [2].

Таким образом, хроническую форму АИПМ выявляют у 40—60 % пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Она является более частым проявлением алкогольной болезни, чем цирроз печени (диагностируется у 15—20 % больных), поражение пищеварительного канала (30—50 %), кардиомиопатия (15—35 %). Важно, что хроническая алкогольная миопатия развивается независимо от других проявлений алкогольной болезни, таких как поражение печени, сердечной мышцы, синдром мальабсорбции, но может с ними сочетаться. Не выявлено зависимости АИПМ от гормональных нарушений, дефицита питания, сопровождающегося гиповитаминозом [29]. В то же время отмечено снижение содержания селена и альфа-токоферола в плазме крови больных с хронической алкогольной интоксикацией [45].

Несмотря на высокую распространенность хронического АИПМ, эта форма поражения скелетных мышц при алкоголизме остается наименее изученной. Вопросы ее диагностики и патогенеза до настоящего времени не разработаны.

Клинические проявления хронической алкогольной миопатии в виде проксимальной мышечной слабости, нарушений походки, крампи не сопровождаются повышением уровня КК и характерными для первичномышечного уровня поражения изменениями электромиограммы, как в случае острой алкогольной миопатии и других форм метаболических и прогрессирующих миодистрофий. Указанные особенности послужили основанием для предположения, что синдром мышечной слабости является результатом денервационных изменений скелетных мышц вследствие алкогольной невропатии. Однако проведенное K.R. Mills в 1986 г. морфологическое исследование биоптатов мышц у больных с клиническими проявлениями хронической алкогольной миопатии показало отсутствие в них изменений, характерных для денервации, в виде группового некроза мышечных волокон [20]. Полученные данные позволяют утверждать, что хроническая алкогольная миопатия может сочетаться с полиневропатией, но эти проявления алкогольной болезни развиваются независимо друг от друга.

Остаются неясными механизмы развития слабости мышц плечевого и тазового пояса, сопровождающейся потерей до 30 % мышечной массы и снижением индекса массы тела, в случае хронического АИПМ. Отсутствуют методы объективизации выявляемых клинически нарушений.

F. Martin с соавторами впервые провели комплексный клиничко-лабораторный и морфологический анализ 150 пациентов с хроническим злоупотреблением алкоголя [19]. Критерием включения пациентов в исследование стал ежедневный при-

ем 100 г этанола в сутки в течение не менее 3 лет. При осмотре у 50 % больных отмечено наличие слабости в мышцах тазового пояса, уровень КК при этом оставался в пределах нормальных значений. Проведенное морфометрическое исследование биоптатов четырехглавых мышц бедра показало наличие атрофии мышечных волокон у 60 % пациентов, причем преимущественно страдали волокна II типа (быстрые анаэробные гликолитические волокна) при относительной сохранности волокон I типа (медленные с аэробным типом течения окислительных процессов). Наличие атрофического процесса подтверждено с помощью количественного метода оценки диаметра мышечных волокон различных типов. Достоверное уменьшение диаметра мышечных волокон II типа по сравнению с группой контроля (здоровые добровольцы) при нормальных значениях этого показателя для волокон I типа подтвердило селективный характер атрофического процесса. Обращало внимание, что атрофические изменения волокон II типа не сопровождалось их некрозом и явлениями воспалительной инфильтрации. Аналогичные результаты получены в других исследованиях с использованием морфометрического анализа, причем в ряде работ частота выявления атрофического процесса мышечных волокон II типа достигала 70—75 % [11, 37].

Таким образом, предложенный диагностический метод позволил объективизировать поражение скелетных мышц у больных с хроническим АИПМ, в том числе и на субклинической стадии патологического процесса. Большинство исследователей считают проведение биопсии проксимальных скелетных мышц (дельтовидная, четырехглавая мышца бедра) и морфометрического исследования «золотым стандартом» в диагностике хронической алкогольной миопатии [17, 42].

Ранее считалось, что даже при длительном ежедневном употреблении алкоголя (5—10 лет) его отмена приводит к регрессу клинических проявлений хронической алкогольной миопатии [7, 19, 36]. В настоящее время установлено, что при длительной хронической алкоголизации имеет место прогрессивный характер течения алкогольной миопатии с постепенным вовлечением в патологический процесс различных групп скелетных мышц, что сопровождается прогрессирующим снижением мышечной массы (до 30 %). Детальное морфологическое исследование пораженных мышц показало, что по мере прогрессирования заболевания атрофии подвергаются, хотя и в меньшей степени, мышечные волокна I типа [21]. В случаях тяжелой хронической алкогольной миопатии даже через 5 лет после отмены алкоголя не происходит регресс клинических и морфологических признаков заболевания [7, 26]. Полученные данные указывают на необходимость ранней, по

возможности субклинической, диагностики хронической формы АИПМ.

Выявляемое при морфометрии уменьшение диаметра мышечных волокон не позволяет судить о механизмах атрофического процесса. Также установлено, что избирательная атрофия мышечных волокон II типа не является специфичным признаком хронической алкогольной миопатии и может наблюдаться при поражениях скелетной мускулатуры у больных с ревматоидным артритом, синдромом Кушинга, гипотиреозом [39]. Все вышеизложенное послужило основанием для углубленного изучения молекулярных, биохимических и физиологических механизмов атрофии мышечных волокон у больных с хроническим АИПМ.

С точки зрения физиологии, в основе атрофического процесса в скелетной мышце лежит дисбаланс синтеза и распада структурных белков. Было установлено, что к атрофии скелетных мышц при хронической алкогольной интоксикации приводит снижение содержания в них белка [46]. Оставалось неясным, какая из этих двух компонент мышечной атрофии преобладает в случаях хронического АИПМ — снижение синтеза белка или усиление процессов протеолиза? Результаты последующих исследований показали, что при хронической алкогольной миопатии определяющим является снижение синтеза белков, в то время как протеолитическая активность не меняется или несколько снижается [18, 24]. Полученные данные могут быть использованы в качестве критерия диагностики хронического АИПМ, так как при других метаболических миопатиях и миопатиях критических состояний преобладают процессы протеолиза [38]. Высказываются предположения, что этанол, не усиливая в целом протеолиз, может оказывать избирательное повреждающее воздействие на сократительные белки скелетных мышц, например, на миозин [28].

Для уточнения роли биохимических и молекулярных механизмов обменных нарушений в развитии хронической АИПМ проведен ряд экспериментальных исследований. В качестве экспериментальной модели для изучения хронической алкогольной миопатии используют крыс. Учитывая, что при исследуемой патологии страдают мышечные волокна II типа, были выбраны для изучения подошвенная мышца, содержащая преимущественно волокна II типа, и икроножная мышца, состоящая в основном из волокон I типа. Разделение мышечных волокон на два типа основано на том, какая изоформа тяжелых цепей сократительного белка миозина синтезируется в данной мышце. В настоящее время выделяют по меньшей мере пять изоформ тяжелых цепей миозина, что соответствует волокнам типа I, IIA, IIB, IIC и IIDX [1, 35]. В экспериментальных работах показано, что при хронической алкогольной миопатии преимущественно

страдают волокна IIB типа, то есть нарушается образование самых быстрых изоформ сократительного белка миозина [39]. В то же время известно, что в скелетных мышцах человека не содержатся волокна IIB типа, а присутствуют быстрые гликолитические волокна IIDX, содержащие другой изомер тяжелых цепей миозина. Наличие биофизических различий скелетной мускулатуры человека и крысы требует осторожности при применении результатов, полученных при экспериментальных исследованиях, к человеку [5, 14]. Основные характеристики хронической алкогольной миопатии могут быть успешно моделированы на крысах [28]. Первые экспериментальные исследования показали сниженное содержание белка в подошвенных мышцах крыс, а при морфометрическом исследовании выявлена атрофия мышечных волокон II типа, из которых преимущественно состоит эта мышца [27, 41]. Снижение синтеза белковых структур в исследованных мышцах может быть связано с уменьшением количества рибосомальной РНК вследствие увеличенной активности фермента РНКазы [32]. Дальнейшие исследования показали снижение в пораженных при хронической алкогольной миопатии скелетных мышцах образования таких сократительных и цитоскелетных белков, как актин, десмин, тропонин, отдельных изоформ тяжелых цепей миозина [27]. Последние экспериментальные работы подтвердили также нарушение синтеза белков саркомерного цитоскелета — титина и небулина, обеспечивающих условия для взаимодействия актина и миозина [15].

Обсуждается роль основного метаболита этанола — ацетальдегида в нарушении синтеза белков миокарда и скелетных мышц. В норме ацетальдегид быстро превращается в печени в ацетат под действием альдегиддегидрогеназы, и его содержание в крови поддерживается на низком уровне. В случаях хронической алкогольной интоксикации в связи со снижением активности альдегиддегидрогеназы в печени значительно повышается концентрация ацетальдегида в крови. Ряд исследователей предполагают, что этанол и ацетальдегид могут оказывать прямое повреждающее воздействие на скелетную мускулатуру и миокард, а также усиливать процессы перекисного окисления, приводя к избыточному образованию свободных радикалов и развитию окислительного стресса [2, 22, 31]. Выявленное в камбаловидной и подошвенной мышцах крыс повышенное содержание соединений холестерина, являющихся маркерами окислительного стресса для скелетных мышц, указывает на повреждение сарколеммы и связанных с ней белков [3, 12]. Нарушение целостности мембранных

структур, повышение активности  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы приводит к изменению гомеостаза кальция и нарушению сократительной функции мышц [23]. Проведенное в Великобритании клиническое исследование показало снижение содержания альфа-токоферола в крови при хроническом алкоголизме, что свидетельствовало о несостоятельности эндогенной антиоксидантной системы [45]. Аналогичное исследование в Испании не выявило снижения уровня альфа-токоферола [9].

Обсуждается роль апоптоза в повреждении скелетных мышц и миокарда на фоне хронического алкоголизма. Поводом послужило выявленное у больных с клиническими проявлениями хронической алкогольной миопатии усиление процессов гибели клеток по сравнению с группой контроля, которую составили здоровые добровольцы того же возраста [9]. Известно, что при усилении апоптоза наблюдается прогрессирующее уменьшение количества клеток в ткани, что может привести к ее атрофии. Однако последующие клинические исследования показали, что степень выраженности апоптоза была одинаковой у больных с хронической алкогольной интоксикацией и длительной артериальной гипертензией. Полученные данные подтверждают, что апоптоз является общебиологическим процессом программированной гибели клеток организма, и его роль в специфическом для хронической алкогольной миопатии повреждении мышечной ткани представляется сомнительной [8, 25].

Встречаются отдельные сообщения, указывающие на возможную роль генетических факторов, влияющих на синтез алкогольдегидрогеназы, в развитии алкогольной миопатии [34].

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что хроническая алкогольная миопатия развивается независимо от алкогольной невропатии, полидефицитарных состояний, гормональных нарушений, алкогольного поражения печени, апоптоза. В то же время на развитие хронического АИПМ оказывают влияние снижение синтеза белка, отсутствие активации процессов протеолиза, окислительный стресс.

Таким образом, патогенез АИПМ представляет собой сложный многокомпонентный процесс. Этанол и его метаболиты выполняют роль триггерного фактора, включающего каскад патологических реакций. Необходимы дальнейшие клинические, экспериментальные, морфологические и иммуногистохимические исследования для выяснения механизмов повреждения скелетных мышц и миокарда на фоне хронической алкогольной интоксикации и разработки способов их коррекции.

## Литература

1. Мак-Комас А.Дж. Скелетные мышцы.— К.: Олимпийская литература, 2001.— 406 с.
2. Aberle N.S., Ren J. Experimental assessment of the role of acetaldehyde in alcoholic cardiomyopathy // *Biol. Proced. Online.*— 2003.— Vol. 5.— P. 1—12.
3. Adachi J., Asano M., Ueno Y. et al. Acute effect of ethanol on 7-hydroperoxycholesterol in muscle and liver // *Lipids.*— 2001.— Vol. 36.— P. 267—271.
4. Amato A.A., Dumitru D., Zwarts M.J. *Electrodiagnostic medicine.*— 2nd ed.— Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002.— P. 1265—1432.
5. Bamman M.M., Clarke M.S., Talmadge R.J., Feeback D.L. Enhanced protein electrophoresis technique for separating human skeletal muscle myosin heavy chain isoforms // *Electrophoresis.*— 1999.— Vol. 20.— P. 466—468.
6. Duane P., Peters T.J. Glucocorticosteroid status in chronic alcoholics with and without skeletal muscle myopathy // *Clin. Sci (Colch).*— 1987.— Vol. 73.— P. 601—603.
7. Estruch R., Sacanella E., Fernandez-Sola J. et al. Natural history of alcoholic myopathy: 5-year study // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*— 1998.— Vol. 22.— P. 2023—2028.
8. Fernandez-Sola J., Sacanella E., Estruch R. et al. Serum and muscle levels of alpha-tocopherol, ascorbic acid, and retinol are normal in chronic alcoholic myopathy // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*— 1998.— Vol. 22.— P. 422—427.
9. Fernandez-Sola J., Nicolas J-M., Fatjo F. et al. Evidence of apoptosis in chronic alcoholic skeletal myopathy // *Hum. Pathol.*— 2003.— Vol. 34, N 12.— P. 1247—1252.
10. Fernandez-Sola J., Fatjo F., Sacanella E. et al. Evidence of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy // *Hum. Pathol.*— 2006.— Vol. 37, N 8.— P. 1100—11010.
11. Ferraz M.L., Gabbai A.A., Oliveira A.S. et al. Histochemical study of the skeletal muscle in chronic alcoholism // *Arq. Neuropsiquiatr.*— 1989.— Vol. 47.— P. 139—149.
12. Fujita T., Adachi J., Ueno Y. et al. Chronic ethanol feeding increases 7-hydroperoxycholesterol and oxysterols in rat skeletal muscle // *Metabolism.*— 2002.— Vol. 51.— P. 737—742.
13. Hed R., Lundmark C., Fahlgren H., Orell S. Acute muscular syndrome in chronic alcoholism // *Acta Med. Scand.*— 1962.— Vol. 171.— P. 585.
14. Hook P., Sriramouju V., Larsson L. Effects of aging on actin sliding speed on myosin from single skeletal muscle cells of mice, rats, and humans // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*— 2001.— Vol. 280.— P. 782—788.
15. Hunter R.J., Neagoe C., Jarvelainen H.A. et al. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats // *J. Nutr.*— 2003.— Vol. 133.— P. 1154—1157.
16. Jackson J. On a peculiar disease resulting from the use of ardent spirits // *N. Eng. J. Med. Surg.*— 1882.— P. 351—353.
17. Kishi T., Kitani M., Uegaki J., Naganuma R. Alcoholic myopathy: evaluation with magnetic resonance imaging — a case study // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*— 1997.— Vol. 21.— P. 1730—1731.
18. Mantle D., Falkous G., Peters T.J., Preedy V.R. Effect of ethanol and acetaldehyde on intracellular protease activities in human liver, brain and muscle tissues in vitro // *Clin. Chim. Acta.*— 1999.— Vol. 281.— P. 101—108.
19. Martin F., Ward K., Slavin G. et al. Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study // *Q. J. Med.*— 1985.— Vol. 55.— P. 233—251.
20. Mills K.R., Ward K., Martin F., Peters T.J. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism // *Alcohol.*— 1986.— Vol. 21.— P. 357—362.
21. Nicolas J.M., Garcia G., Fatjo F. et al. Influence of nutritional status on alcoholic myopathy // *Am. J. Clin. Nutrition.*— 2003.— Vol. 78, N 2.— P. 326—333.
22. Oba T., Maeno Y., Ishida K. Differential contribution of clinical amounts of acetaldehyde to skeletal and cardiac muscle dysfunction in alcoholic myopathy // *Curr. Pharm. Des.*— 2005.— Vol. 11, N 6.— P. 791—800.
23. Ohlendieck K., Harmon S., Koll M. et al. Ca<sup>2+</sup>-regulatory muscle proteins in the alcohol-fed rat // *Metabolism.*— 2003.— Vol. 52, N 9.— P. 1102—1112.
24. Pacy P.J., Preedy V.R., Peters T.J. et al. The effect of chronic alcohol ingestion on whole body and muscle protein synthesis — a stable isotope study // *Alcohol.*— 1991.— Vol. 26.— P. 505—513.
25. Paice A.G., Hesketh J.E., Towner P., Hirako M. No change of apoptosis in skeletal muscle exposed acutely or chronically to alcohol // *Addict. Biol.*— 2003.— Vol. 8, N 1.— P. 97—105.
26. Preedy V.R., Ohlendieck K., Adachi J. et al. The importance of alcohol-induced muscle disease // *J. Muscle Res. Cell. Motil.*— 2003.— Vol. 24, N 1.— P. 55—63.
27. Preedy V.R., Adachi J., Ueno Y. et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis // *Eur. J. Neurol.*— 2001.— Vol. 8.— P. 677—687.
28. Preedy V.R., Salisbury J., Peters T.J. Alcoholic muscle disease: features and mechanisms // *J. Pathol.*— 1994.— Vol. 173.— P. 309—315.
29. Preedy V.R., Duane P., Peters T.J. Comparison of the acute effects of ethanol on the liver and skeletal muscle protein synthesis in the rat // *Alcohol.*— 1988.— Vol. 23.— P. 155—162.
30. Pushkin S., Rubin E. Adenosine diphosphate effect on contractility of human muscle actomyosin: inhibition by ethanol and acetaldehyde // *Science.*— 1975.— Vol. 188.— P. 1319—1320.
31. Pushkin S., Rubin E. Effects of ADP ethanol and acetaldehyde on the relaxing complex of human muscle and its adsorption by polystyrene particle // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1976.— Vol. 177.— P. 574—584.
32. Reilly M.E., Erylmaz E.I., Amir A. et al. Skeletal muscle ribonuclease activities in chronically ethanol treated rats // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*— 1998.— Vol. 22.— P. 876—883.
33. Reilly M.E., Preedy V.R., Peters T.J. Investigations into the toxic effects of alcohol on skeletal muscle // *Adverse. Drug. React. Toxicol. Rev.*— 1995.— Vol. 14.— P. 117—150.
34. Rubenstein A.E., Wainapel S.F. Acute hypokalemic myopathy in alcoholism. A clinical entity // *Arch. Neurol.*— 1977.— Vol. 34.— P. 553—555.
35. Schiaffino S., Gorza L., Ausoni S. et al. The dynamic state of muscle fibers.— Berlin: Walter de Gruyter, 1990.— S. 329—341.
36. Sestoft L., Iversen P., Nordgaard I. et al. Working capacity and expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle of chronic alcoholic men without liver disease after 1 day and 4 weeks of alcohol abstinence // *Clin. Sci. (Colch).*— 1994.— Vol. 86.— P. 433—440.
37. Sharma S.C., Ray R.C., Banerjee A.K., Lakshmanan C. Chronic muscle wasting in alcoholics — a histochemical and biochemical study // *Ind. J. Pathol. Microbiol.*— 1990.— Vol. 33.— P. 244—249.
38. Showalter C.J., Engel A.G. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis // *Muscle Nerve.*— 1997.— Vol. 20.— P. 316—322.
39. Slavin G., Martin F., Ward P. et al. Chronic alcohol excess is associated with selective but reversible injury to type 2B muscle fibers // *J. Clin. Pathol.*— 1983.— Vol. 36.— P. 772—777.
40. Song S.K., Rubin E. Ethanol produces muscle damage in human volunteers // *Science.*— 1972.— Vol. 175.— P. 327—328.
41. Tiernan J.M., Ward L.C. Acute effects of ethanol on protein synthesis in the rat // *Alcohol.*— 1986.— Vol. 21.— P. 171—179.
42. Trounce I., Byrne E., Dennett X. et al. Chronic alcoholic proximal wasting: physiological and biochemical studies in skeletal muscle // *Aust. N. Z. J. Med.*— 1987.— Vol. 17.— P. 413—419.
43. Urbano-Marquez A., Estruch R., Navarro-Lopez F. et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle // *N. Engl. J. Med.*— 1989.— Vol. 320.— P. 409—415.
44. Walsh R.J., Amato A.A. Toxic myopathies // *Neurol. Clin.*— 2005.— Vol. 23, N 2.— P. 397—428.
45. Ward R.J., Peters T.J. The antioxidant status of patients with either alcohol-induced liver damage or myopathy // *Alcohol.*— 1992.— Vol. 27.— P. 359—365.
46. Wassif W.S., Preedy V.R., Summers B. et al. The relationship between muscle fiber atrophy factor, plasma carnosinase activities and muscle RNA and protein composition in chronic alcoholic myopathy // *Alcohol.*— 1993.— Vol. 28.— P. 325—331.
47. Yamauchi M., Maezawa Y., Searashi Y. Polymorphisms in alcohol dehydrogenase 2 gene and alcoholic organ injuries in Japanese alcoholics // *Int. Hepatol. Comms.*— 1995.— Vol. 3.— P. 11.

О.Є. ЗІНОВЬЄВА, Б.С. ШЕНКМАН, Г.А. МАСЛОВА, Ю.В. СТОГОВА

**Ураження скелетних м'язів при алкогольній інтоксикації**

Алкоголь-індуковане ураження м'язів — узагальнюючий термін, який поєднує усі форми алкогольної міопатії, що розвиваються на тлі гострої або хронічної алкогольної інтоксикації. Серед форм ураження скелетних м'язів при алкоголізмі найчастіше спостерігають хронічну алкогольну міопатію, яка розвивається у 40—60 % алкоголіків незалежно від інших виявів алкогольної хвороби, таких як поліневропатія, синдром мальабсорбції, ураження печінки. Патогенез хронічної алкогольної міопатії вивчено недостатньо. Обговорено роль порушення синтезу білків, посилення перекисного окиснення, недостатності ендогенних антиоксидантних систем.

**Ключові слова:** алкоголь, алкогольна міопатія, клініка, патогенез.

O.Ye. ZYNOVJEVA, B.S. SHENKMAN, G.A. MASLOVA, Yu.V. STOGOVA

**Alcohol-induced muscular disorder**

Alcohol-induced muscular disorder (AIMD) is a general term that includes all the forms of alcoholic myopathy that develop in a case of acute or chronic intoxication. Chronic alcoholic myopathy is the most frequent form of alcohol-induced muscular disorders which is detected in 40–60 % alcoholics irrespective of other manifestations of alcoholism such as polyneuropathy, malabsorption syndrome and hepatic abnormalities. The pathogenesis of chronic alcoholic myopathy has not been entirely investigated yet. The role of protein synthesis abnormalities, intensification of lipid peroxidation and the insufficiency of endogenous system is discussed.

**Key words:** alcohol, alcoholic myopathy, clinical manifestations, pathogenesis.



М.С. ЕГОРОВА

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

## К вопросу о кардиоэмболическом инсульте на фоне фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста

Приведен обзор литературы относительно особенностей кардиоэмболического инсульта на фоне фибрилляции предсердий. Обсуждены перспективы комплексной оценки системной, кардиальной и церебральной гемодинамики и структурно-функционального состояния сердца у больных пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова:** кардиоэмболический инсульт, фибрилляция предсердий, пожилой и старческий возраст, взаимосвязь системной, кардиальной и церебральной гемодинамики.

В последние годы отмечается рост сосудистых заболеваний, обусловленный увеличением частоты острых нарушений мозгового кровообращения. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. Установлено многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития инсульта и его гетерогенность. По данным регистров инсульта и современных мировых исследований, кардиогенная эмболия является причиной развития 29—39 % ишемических инсультов. Широкое внедрение в клиническую ангионеврологическую практику кардиологических методов обследования будет способствовать усовершенствованию диагностики патогенеза ишемических инсультов кардиоэмболического генеза [5, 30, 33, 43]. По данным А. Arboix и соавт., проводивших мультивариационный анализ наличия у пациентов инсульта в зависимости от кардиоваскулярного профиля внутрибольничной смертности у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, факторами кардиоваскулярного риска, влияющими на смертность, были: сердечная недостаточность (отношение шансов (ОШ) = 1,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,01—2,90), наличие в анамнезе инсульта (ОШ = 1,75; 95 % ДИ — 1,16—2,63), возраст (ОШ = 1,06; 95 % ДИ — 1,04—1,08) и за-

болевание периферических артерий (ОШ = 2,18; 95 % ДИ — 1,171—4,05). У пациентов с атеротромботическим инсультом факторами кардиоваскулярного риска, влияющими на смертность, были: фибрилляция предсердий (ФП) (ОШ = 1,8; 95 % ДИ — 1,09—2,96), сердечная недостаточность (ОШ = 2,87; 95 % ДИ — 1,44—5,71) и возраст (ОШ = 1,06; 95 % ДИ — 1,04—1,08) [35]. По данным других авторов, кардиоэмболический инсульт протекает более тяжело и чаще приводит к летальному исходу по сравнению с атеротромботическим и лакунарным подтипами [1, 2, 22, 32, 46].

По мере увеличения возраста больного, перенесшего инсульт, отмечается изменение частоты и причин кардиоцеребральной эмболии. По многочисленным данным, доля кардиоэмболического инсульта в пожилом и старческом возрасте достигает 40 % [3, 4, 30, 38]. При этом основной причиной кардиогенной эмболии считают ФП, которую регистрируют у 26—27 % больных данной возрастной группы [25, 30, 47]. Этот факт свидетельствует о наличии прямой зависимости между возрастом и развитием ФП и о том, что ФП в любом возрасте является ведущим фактором риска инсульта. По мнению Н. Yamapouchi и и соавт., одной из основных причин кардиогенной церебральной эмбо-

лии у пожилых пациентов является неревматическая пароксизмальная ФП [9, 30, 33, 43, 44].

В клинической практике ФП — наиболее распространенное персистирующее нарушение ритма [7, 13, 14]. Постоянная форма ФП различной этиологии является наиболее частой аритмией у пациентов с ишемическим инсультом, ее выявляют в 15—20 % наблюдений. Распространенность ФП во взрослой популяции удваивается каждые 10 лет с 0,5 % у пациентов в возрасте 50—59 лет до 9 % у 80—89-летних. Возрастные механизмы увеличения частоты развития ФП обусловлены тем, что при старении происходит прогрессирующее увеличение фиброза и жировой инфильтрации синоатриального узла. Уменьшение податливости (расслабления) миокарда приводит к увеличению предсердий, что предрасполагает к ФП. По данным Фремингемского популяционного исследования, в котором стандартную ЭКГ обязательно регистрировали у каждого участника, распространенность ФП увеличивается с возрастом и чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

В настоящее время механизмы формирования ФП рассматривают как результат сложного взаимодействия различных факторов, включая генетические, молекулярно-биологические, электрофизиологические, спектр которых значительно варьирует у конкретного пациента, создавая многообразие патофизиологических вариантов ФП [5, 13, 23, 42, 45]. Несмотря на увеличение количества фундаментальных исследований, проблема патогенеза ФП остается далекой от окончательного решения [13, 44]. По мнению одного из ведущих специалистов в области патофизиологии аритмий — D.P. Zipes, поиски главного механизма развития нарушений ритма в целом и ФП в частности обречены на неудачу в связи с высокой гетерогенностью их патогенеза и могут быть уподоблены безуспешным «поискам золотого руна» [8].

По данным Фремингемского исследования, распространенность ФП у пожилых мужчин увеличилась втрое за два десятилетия. Этот рост распространенности ФП невозможно объяснить только изменениями распространенности в популяции клапанных заболеваний сердца, инфаркта миокарда или старением популяции. Частота новых случаев ФП также удваивается с каждой возрастной декадой, независимо от изменения распространенности предрасполагающих состояний. Ежегодная заболеваемость составляет от 5 случаев на 1000 мужского населения в возрасте 50—59 лет до 45 на 1000 в возрасте 85—94 лет и от 2,5 до 30 на 1000 женского населения этих же возрастных категорий. Различия в частоте появления новых случаев ФП с учетом пола нивелируются с увеличением возраста [15, 34, 39, 40].

Установлено, что ФП сопровождается нарушением физиологических адаптационных возмож-

ностей сердечно-сосудистой системы, обеспечивающих стабильность кровообращения при постоянно меняющихся условиях. Это связано с повреждением регуляторного влияния автономной нервной системы на сердце. В результате не только ритм желудочковых сокращений, но и их частота не соответствуют потребностям организма в данный отрезок времени. Проявлением такого дисбаланса могут быть ухудшение сократимости миокарда левого желудочка, увеличение частоты желудочковых сокращений, снижение ударного объема левого желудочка или минутного объема сердца, а также периоды асистолии свыше 2 с [24, 36, 41].

ФП приводит к уменьшению мозгового кровотока вследствие вторичной дисфункции церебральных ауторегуляторных механизмов, обусловленной ишемическим поражением мозга. Ситуация усугубляется тем, что из-за внезапности развития инсульта по механизму тромбоэмболии, коллатеральные пути мозгового кровообращения практически не функционируют [21, 26, 30]. Известно, что в результате развития постоянной формы ФП нарушается внутрисердечная гемодинамика, что приводит к снижению ударного индекса левого желудочка в среднем на 43 % [18]. Церебральный кровоток вторично может уменьшиться на 23 % [16]. Эти нарушения могут привести к транзиторному снижению минутного объема сердца, артериального давления и мозгового кровотока [17, 30, 41].

Существует мнение, что дополнительному снижению регионального мозгового кровотока при ФП способствуют сопутствующая коронарная патология и хроническая сердечная недостаточность [30]. Однако другие исследователи полагают, что снижение мозгового кровотока обусловлено исключительно данной аритмией [6, 10, 11].

В современной литературе встречаются лишь единичные источники, указывающие на наличие взаимосвязи между системной, кардиальной и церебральной гемодинамикой. Так, Furio Colivicchi и соавт. доказали, что вовлечение правого островка при поражении правого полушария может приводить к развитию аритмий с неблагоприятными прогностическими последствиями [19]. По мнению A. Alga и соавт., увеличилось количество случаев внезапной смерти у больных с каротидным атеросклерозом и левополушарными инфарктами мозга. Данные авторы выявили связь между локализацией поражения головного мозга и кардиальными нарушениями [8, 20]. Некоторые исследователи отмечают, что пролонгированный интервал QT является предиктором развития опасных для жизни аритмий у пациентов с церебральной ангиопатией [19].

Независимыми предикторами развития тромбоэмболий у пациентов с кардиоэмболическим инсультом являются ФП и изменение фракции выброса левого желудочка (ОШ 7,14; 95 % ДИ — 2,62—

19,48;  $p < 0,001$ ) [16]. R. Lane і соавт. виявили взаємозв'язок між правополушарним інсультом і суправентрикулярною аритмією, а також між левополушарним інсультом і желудочковими порушеннями серцевого ритма [16, 19]. Другі причини кардіогенної емболії в старших вікових групах в літературі детально не обговорюються, за винятком атеросклеротичного ураження дуги аорти. Встановлено, що у похилих хворих, особливо жінок, наявність атероми аорти і збільшення її розмірів є факторами ризику церебральних емболічних ускладнень [30].

ФП є незалежним предиктором першого інсульту, підвищуючим його ризик в 6—8 раз [29]. Степень ризику розвитку інсульту визначається формою ФП, тривалістю, а також наявністю інших факторів ризику інсульту, таких як вік, артеріальна гіпертензія, серцева недостаточність, цукровий діабет і др. [29]. При цьому порівняно з хворими з синусовим ритмом ішемічний інсульт супроводжується більшою розпространеністю осередку ураження головного мозку і розвитком більш вираженого неврологічного дефіциту, що, несомненно, відображається на темпах і результатах реабілітації [12].

Ряд авторів вказують на те, що наявність ФП в 2,5 рази підвищує ризик розвитку повторного інсульту у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки [29]. Зниження насосної функції серця внаслідок ФП проявляється не тільки на системному, але і на регіонарному рівні, що може призводити до порушення церебрального кровотоку [27, 28].

Раніше було встановлено, що серед хворих, перенесених інсульту, більш високий рівень смертності відзначено при постійній формі ФП. При цьому рівень смертності визначається не тільки церебральними, але і кардіальними причинами [30, 37]. По результатам Фремингемського дослідження встановлено, що наявність постійної форми ФП асоціюється з приблизно двократним збільшенням рівня смертності [24, 30, 31, 37].

Слід відзначити, що з'явилися нові аспекти, розширюючі вимоги до обстеження і ведення пацієнтів, перенесених кардіоемболічного інсульту на фоні ФП, а нові технології діагностики функціонального стану серця і мозку дозволяють більш детально вивчити механізми взаємозв'язку системної, кардіальної і церебральної гемодинаміки у даній категорії пацієнтів.

## Література

- Ардашев В.Н. Предиктори ішемічного інсульту при церебральному атеросклерозу і ішемічній хворобі серця // Воєнно-мед. журн.— 2005.— № 5.— С. 58—63.
- Асінова М.І., Приходько В.Ю. Серцево-судинна система та мозковий інсульт // Журн. практ. лікаря.— 2005.— № 2.— С. 35—36.
- Бокерія Л. А. Профілактика інсульту при фібриляції передсердь // Анналы аритмол.— 2005.— № 3.— С. 45—55.
- Гайгалайте В., Богуславський Дж. Ішемічний інсульт у людей в віці 85 років і старше // Журн. невропатол. і психіатрії ім. С.С. Корсакова.— 2002.— № 5.— С. 17—21.
- Деревицька В.Г. Особливості структурно-функціональних змін головного мозку у хворих з фібриляцією передсердь: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.15 / АМН України; Інститут неврології, психіатрії та наркології.— Х., 2006.— 20 с.
- Дубенко О.Є. Структурно-функціональна характеристика кардіогенних інсультів, їх діагностика, лікування, прогноз: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.15 / Харків. мед. акад. післядипломної освіти.— Х., 2001.— 35 с.
- Дядюк А.І. Фібриляція передсердь.— СПб: Фоліант, 1999.— 176 с.
- Дядюк А.І., Багрий А.Є. Серцеві глікозиди: Посібник.— Донецьк: Донбас, 2000.— 300 с.
- Евтушенко С.К. Введення в кардіоневрологію // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.— 2005.— № 1.— С. 88—94.
- Жарінов О.Й. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь // Therapia. Укр. мед. вісн.— 2006.— № 4.— С. 34—39.
- Ісаєва М.Ю., Зотова І.В., Алехін М.Н. і др. Виявлення тромба ушка левого передсердя у хворих з мерцательною аритмією і факторами ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень: роль чреспищеводної ехокардіографії і мультиспиральної комп'ютерної томографії // Кардіол.— 2007.— Т. 47, № 5.— С. 40—45.
- Кондратюк В.Є. Порушення центральної, внутрішньосерцевої гемодинаміки та зміни структурно-функціонального стану серця у хворих старшого віку після інсульту у разі виявлення ранніх потенціалів передсердь // Кровообіг та гемостаз.— 2007.— № 2.— С. 48—52.
- Кушаковський М.С. Аритмія серця.— 3-е изд.— СПб: Фоліант, 2007.— 672 с.
- Кушаковський М. С. Фібриляція передсердь (причини, механізми, клінічні форми, лікування і профілактика).— СПб: Фоліант.— 1999.— 176 с.
- Лихачев С.А. Гіпотензивна терапія у хворих з острым кардіоемболічним інсультом // Вестн. Витебського гос. мед. ун-та.— 2005.— № 4.— С. 62—67.
- Марини К., ДеСантис Ф., Сакко С. і др. Частота розвитку і причини ішемічного інсульту при наявності фібриляції передсердь. Результати популяційного дослідження // Stroke: Російське видання: Науч.-практ. мед. журн.— 2005.— № 9.— С. 4—10.
- Мачерет Є.Л. Допплерографічні критерії в діагностиці кардіоемболічного підтипу ішемічного інсульту // Кровообіг та гемостаз.— 2006.— № 3.— С. 83—87.
- Петрова Н.П. Інфаркт міокарда і інсульт у похилих хворих: кислородозависимий метаболізм нейтрофілів і антиоксидантна заштита // Клініч. геронтол.— 2008.— Т. 14, № 3.— С. 63—66.
- Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основи кардіоневрології.— М.: Медицина, 2001.— 240 с.
- Сичов О.С., Солов'ян Г.М., Срібна О.В. та ін. Європейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники) // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 1.— С. 30—34.
- Сичов О.С. Фібриляція передсердь: стан проблеми в Україні та за кордоном // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 5.— С. 63—66.
- Статінова Е.А., Назаренко В.Г., Фоминова Н.В. Церебро-кардіальний синдром, як фактор тромбоемболічних ускладнень, при ішемічному інсульті в острий період // Матеріали XXI з'їзду хірургів України: (Запоріжжя, 5—7 жовт. 2005 р.) Запоріжжя, 2005.— Т. 1.— С. 538—540.
- Сусліна З.А. Очерки ангионеврологии.— М: Атмосфера, 2005.— 386 с.
- Сусліна З.А., Фонякін А.В., Гераскіна Л.А. Ішемічний інсульт і серце: від патогенезу до профілактики // Клініч. фармакол. і тер.— 2003.— Т. 12, № 5.— С. 47—51.
- Сусліна З.А., Фонякін А.В., Кузнецов Л.А. Кардіоемболічний інсульт: джерела і шляхи профілактики // Атмосфера. Кардіол.— 2004.— № 2.— С. 13—16.
- Танашян М.М. Тромбози і емболії в ангионеврологии // Медицина кафедра.— 2006.— № 2.— С. 29—35.

27. Тихомирова О.В., Маматова Н.Т., Клочева Е.Г., Сорокоумов В.А. Особенности течения ишемического инсульта у пациентов с кардиогенным источником эмболии // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение к журналу).— 2001.— № 2.— С. 31—34.
28. Трунова Е.С., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода // Клиническая фармакология и терапия.— 2007.— Т. 16, № 5.— С. 55—59.
29. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов // Междунар. неврол. журн.— 2006.— Т. 3, № 7.— С. 3—8.
30. Фонякин А.В., Сулина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте.— СПб: Инкарт, 2005.— С. 224.
31. Фонякин А.В. Инсульт и патология сердца // Мед. кафедра.— 2006.— № 2.— С. 45—53.
32. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н. Кардиоэмболический инсульт // Клиническая медицина.— 1998.— № 12.— С. 13—18.
33. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke // Chest.— 2004.— Vol. 126.— P. 483S—512S.
34. Appelros P., Nydevik I., Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year // Stroke.— Vol. 34.— № 1.— P. 122—126.
35. Arbox A., Garcia-Eroles L. et al. Importance of cardiovascular risk profile for in-hospital mortality due to cerebral infarction // Rev. Esp. Cardiol.— 2008.— Vol. 61, N 10.— P. 1020—1029.
36. Benjamin E.J., Wolf P.A. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study // Circulation.— 1998.— Vol. 98.— P. 946—952.
37. Connolly S.J. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation: Current treatments and new concepts // Am. Heart J.— 2003.— Vol. 145, N 3.— P. 418—423.
38. Conway D.S.G. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly. The Rotterdam study // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 413—417.
39. Doufiekias E., Segal A., Kizer J. Cardiogenic and aortogenic brain embolism // J. Am. Cardiol.— 2008.— Vol. 51.— P. 1049—59.
40. Henriques I.L., Barata S., Gondar P. et al. Stroke as first manifestation of cardiac disease // Cerebrovasc. Dis.— 2002.— Vol. 13 (suppl 3).— P. 34.
41. Kastor J.A., Saunders W.B. Arrhythmias.— Philadelphia, Tokyo, 2000.— 477 p.
42. Kottkamp H., Hindricks G., Breithardt G. Atrial fibrillation: epidemiology, etiology and symptoms // Atrial flutter and fibrillation. From basic to clinical application.— New York: Futura Publish. Comp., 1998.— P. 133—152.
43. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 577—617.
44. Sandercock P., Bamford J., Dennis M. et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis // Br. Med. J.— 1999.— Vol. 305.— P. 1460—1465.
45. Scheinman M.M. Mechanisms of atrial fibrillation: is a cure at hand? // Am. Coll. Cardiol.— 2000.— Vol. 35.— P. 1687—1692.
46. Urbinelli R., Bolard P., Lemesle M. et al. Stroke patterns in cardioembolic infarction in a population-based study // Neurol. Res.— 2001.— Vol. 23.— P. 309—314.
47. Yamanouchi H. Paroxysmal atrial fibrillation: high frequency of embolic brain infarction in elderly autopsy patients // Neurol.— 1997.— Vol. 49.— P. 1691—1694.

М.С. ЄГОРОВА

## До питання про кардіоемболічний інсульт на тлі фібриляції передсердь у хворих похилого та старечого віку

Наведено огляд літератури щодо особливостей кардіоемболічного інсульту на тлі фібриляції передсердь. Обговорено перспективи комплексної оцінки системної, кардіальної та церебральної гемодинаміки і структурно-функціонального стану серця у хворих похилого та старечого віку.

**Ключові слова:** кардіоемболічний інсульт, фібриляція передсердь, похилий та старечий вік, взаємозв'язок системної, кардіальної та церебральної гемодинаміки.

M.S. YEGOROVA

## The discussion of cardioembolic stroke with atrial fibrillation in old and elderly aged patients

Modern literature review of the discussed topic has been made. The main characteristics of cardioembolic stroke with atrial fibrillation are presented. The perspectives of complex evaluation of systemic, cardiac and cerebral hemodynamics, and heart structure-functional state in old and elderly aged patients are discussed.

**Key words:** cardioembolic stroke, atrial fibrillation, old and elderly age, correlation of systemic, cardiac and cerebral hemodynamics.



В.И. ГОЛОВКИН, И.С. МАРТЕНС,  
А.В. ПОЗДНЯКОВ

Санкт-Петербургская медицинская академия  
последипломного образования, Россия

## Спектрометрия метаболитов мозга в качестве предиктора терапии рассеянного склероза

**Цель** — проанализировать результаты протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) головного мозга больных с рассеянным склерозом (РС) в различные периоды заболевания (дебют, ремиттирующее, вторично-прогрессирующее течение, ремиссия, экзacerbация) для выявления особенностей метаболизма мозговой ткани и обоснования терапевтических рекомендаций.

**Материалы и методы.** С помощью высокопольной ПМРС головного мозга обследовано 46 больных РС. Дебют заболевания был у 12 пациентов, ремиттирующее течение — у 13, вторично-прогрессирующее течение — у 21.

**Результаты.** Для большинства больных РС, по сравнению с группой здоровых добровольцев, было характерно снижение пика N-ацетиласпартата (в среднем на 10—23 %,  $p < 0,01$ ), креатина (на 15—30 %,  $p < 0,01$ ), холина (на 15—30 %,  $p < 0,01$ ). Концентрация инозитола увеличивалась в среднем на 73 % ( $p < 0,01$ ). Появление пика липидов отмечено в 82 % случаев РС. В случае дебюта РС отмечено значительное повышение концентрации инозитола и снижение концентрации холина и креатина. В фазе клинической ремиссии наблюдали незначительное повышение пика инозитола и снижение пика N-ацетиласпартата, появление пиков липидов. Во вновь возникших бляшках РС отмечено преимущественное увеличение концентрации инозитола. Изменение концентрации холина и креатина было характерным преимущественно для старых очагов демиелинизации. В этих очагах, как правило, регистрировали липиды, имеющие более высокую концентрацию, чем в очагах без контрастного усиления. Снижение содержания N-ацетиласпартата в большей степени было выражено в старых очагах, чем в молодых или неактивных очагах, не накапливающих контраст.

**Выводы.** Выявлены различные метаболические нарушения в мембранах миелина и аксонах нейронов, часть из которых может быть обратима. В зависимости от фазы и типа течения заболевания обнаружены существенные качественные различия спектроскопической картины мозга. Обосновывается необходимость коррекции распада фосфолипидов, ацетиласпартата, креатина, снижения уровня лактат-ацидоза в качестве основы терапии.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, магнитно-резонансная спектроскопия мозга, фосфолипиды, метаболическая терапия.

Эффективность терапии рассеянного склероза (РС) с целью прекращения абсолютных и относительных экзacerbаций при катamnестическом наблюдении в течение пяти лет не превышает 33 % случаев. В амбулаторной практике 53 % больных лечатся сосудистыми, ноотропными препаратами и средствами общего метаболизма (витамины, ферменты), 24 % — эпизодически повторяют кортикостероидную терапию в виде пульсового внутривенного введения метилпреднизолона, 13 % — используют другие способы лечения, в том числе и

препараты, якобы изменяющие течение заболевания (бетафероны, кополимеры). При этом даже в случае клинико-томографической ремиссии при электрофоретическом анализе ликвора выявляют полосы олигоклонального IgG, а при иммуноферментном — повышение содержания его легких цепей, что свидетельствует о продолжающемся интракeальном патологическом процессе.

Поскольку РС является заболеванием нервной системы, а другие системы участвуют в его патогенезе в качестве корреспондентов, то, прежде все-

го, необхідно в'яснити, що происходит в мозговій ткани, як змінюється її метаболізм в процесі ініціації і течення захворювання. Найбільше послідовально (с 1991 г. по нинішнє время) этот вопрос изучается нами [1, 2] с использованием протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС). Благодаря наличию атомов водорода во всех биологических структурах, и с учетом того, что ядра  $^1\text{H}$  обладают самым высоким магнитным моментом и формируют наиболее интенсивный МР-сигнал, ПМРС является наиболее чувствительным и универсальным методом определения даже небольших концентраций метаболитов в тканях и поэтому используется для решения клинических задач чаще, чем другие подобные методы.

**Цель работы** — проанализировать результаты ПМРС головного мозга больных РС в различные периоды заболевания (дебют, ремиттирующее, вторично-прогредиентное течение, ремиссия, эксцелерация) для выявления особенностей метаболизма мозговой ткани и обоснования терапевтических рекомендаций.

### Материалы и методы

Основной методикой исследования головного мозга пациентов была одноканальная протонная магнитно-резонансная спектроскопия ( $^1\text{H}$  МРС), которую выполняли в зоне интереса с объемом  $4\text{--}8\text{ мм}^3$  на аппарате «Magnetom Vision» с напряжением поля 1,5 Тл. Абсолютную концентрацию метаболитов рассчитывали по специальной программе (Неронов, 1996).

Всего обследовано 46 больных с достоверным РС (возраст —  $(35,2 \pm 1,1)$  года, срок заболевания —  $(9,2 \pm 0,7)$  года), из них дебют заболевания был у 12 пациентов, ремиттирующее течение — у 13 и вторично-прогредиентное течение — у 21.

### Результаты

Протонный спектр головного мозга здорового человека (обследовано 30 здоровых добровольцев той же возрастной группы, что и больные РС, то есть от 18 до 40 лет), полученный из белого вещества при временном эхе (TE) = 10 мс, представлял собой характерные пики резонансов, которые соответствовали определенным метаболитическим соединениям (рис. 1).

Для каждой анатомической области, как правило, характерны стабильные концентрации метаболитов. По нашим данным, наибольшие концентрации N-ацетиласпартата (NAA) и холина (Cho) выявлены в височных долях, креатина (Cr) — в лобных и затылочных долях. В среднем абсолютная концентрация, с учетом концентрации воды, основных четко визуализируемых метаболитов составляет: NAA —  $(14,5 \pm 1,2)$  ммоль/л; Cho —  $(18,1 \pm 1,5)$  ммоль/л; Cr —  $(14,2 \pm 1,3)$  ммоль/л; инозитола (Ins) —  $(6,7 \pm 1,3)$  ммоль/л. Это позволяет проводить

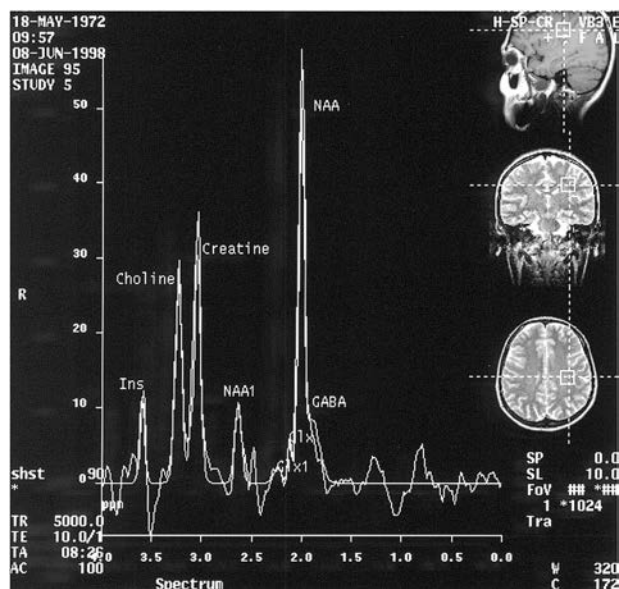
спектроскопию мозга при использовании равных минимальных объемов ткани —  $4\text{--}8\text{ мм}^3$ .

Для большинства больных РС, по сравнению с группой добровольцев, было характерно снижение пика концентрации NAA (в среднем на  $10\text{--}23\%$ ,  $p < 0,01$ ), Cr (на  $15\text{--}30\%$ ,  $p < 0,01$ ), Cho (на  $15\text{--}30\%$ ,  $p < 0,01$ ). Концентрация Ins повышалась в среднем на  $73\%$  ( $p < 0,01$ ). Появление пика липидов отмечено в  $82\%$  случаев РС.

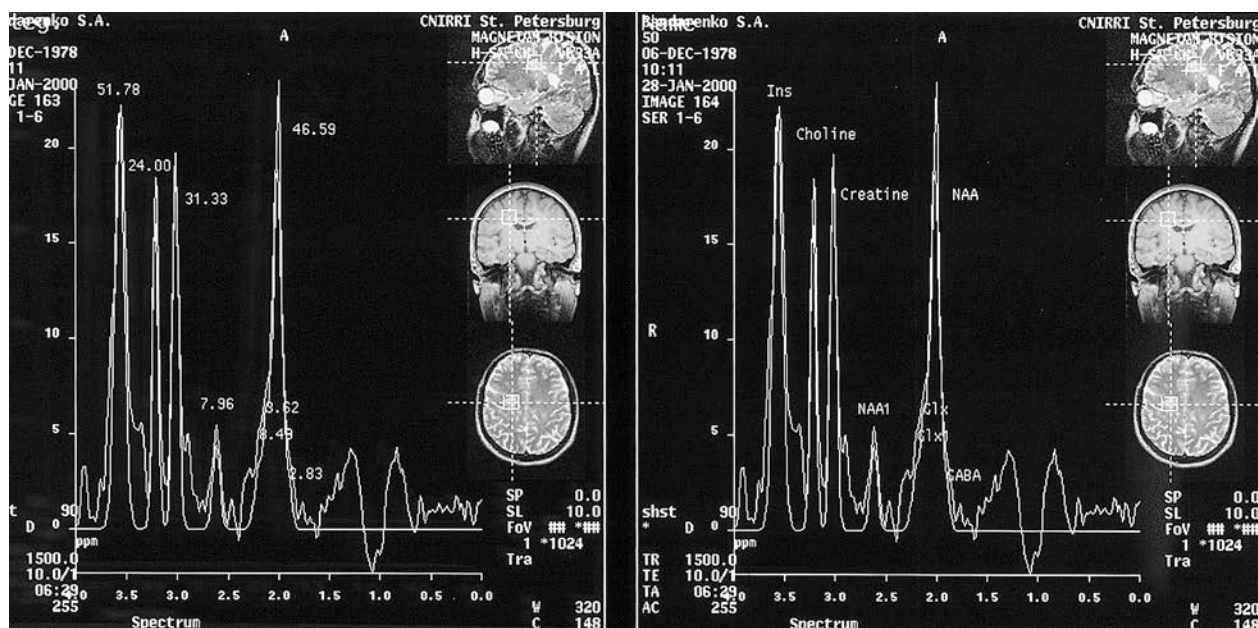
В зависимости от фазы и типа течения заболевания выявлены существенные качественные различия спектроскопической картины мозга. Так, при дебюте РС (острое клиническое начало заболевания и наличие больших фокусов демиелинизации с отеком на магнитно-резонансной томограмме) отмечалось значительное повышение концентрации инозитола (рис. 2). Обычно наблюдались снижение концентрации Cho и Cr. Концентрация NAA практически не изменялась. Пик липидов при дебюте РС не был выявлен ни разу ( $p < 0,05$ ).

В фазу клинической ремиссии при ремиттирующем течении РС отмечено незначительное повышение пика Ins, незначительное снижение пика NAA, но появление пиков липидов (рис. 3).

Изучены особенности метаболизма в очагах демиелинизации в зависимости от активности патологического процесса. Для этого было проведено целенаправленное МРТ-обследование больных с вторично-прогредиентным РС. Всем пациентам было выполнено контрастное усиление, которое позволяло уверенно выявлять «свежие» очаги, о чем свидетельствовало равномерное усиление



**Рис. 1.** Протонная магнитно-резонансная спектрограмма головного мозга здорового человека. Визуализированы следующие метаболиты: инозитол (Ins), холин (Cho), креатин (Cr), N-ацетиласпартат (NAA), глутамин/глутамат (Glx1/Glx), гамма-аминобутил (Gaba)

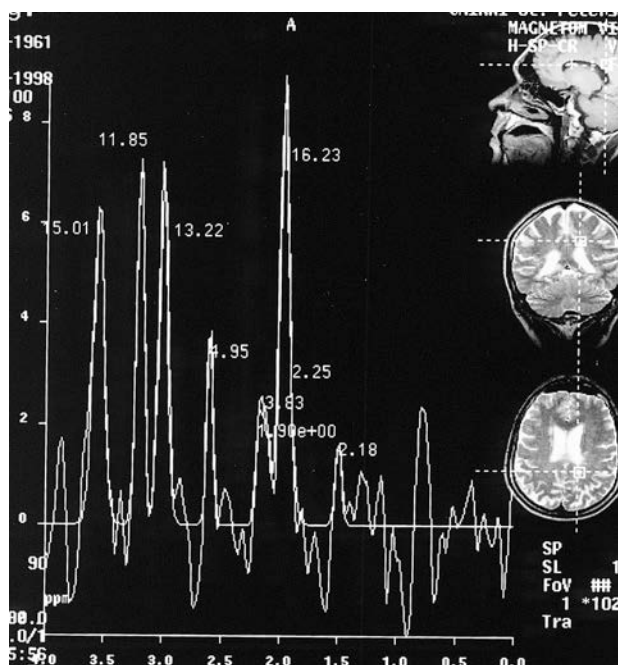


**Рис. 2.** Спектрограмма фокуса демиелинизации в левой теменной области больного Ф. (22 года) во время первой атаки РС; концентрация Ins — 51,78 ммоль/л (при норме до 8,0 ммоль/л), Cho — 24,0 ммоль/л, Cr — 31,33 ммоль/л и NAA — 46,6 ммоль/л (при норме не ниже 20,0 ммоль/л)

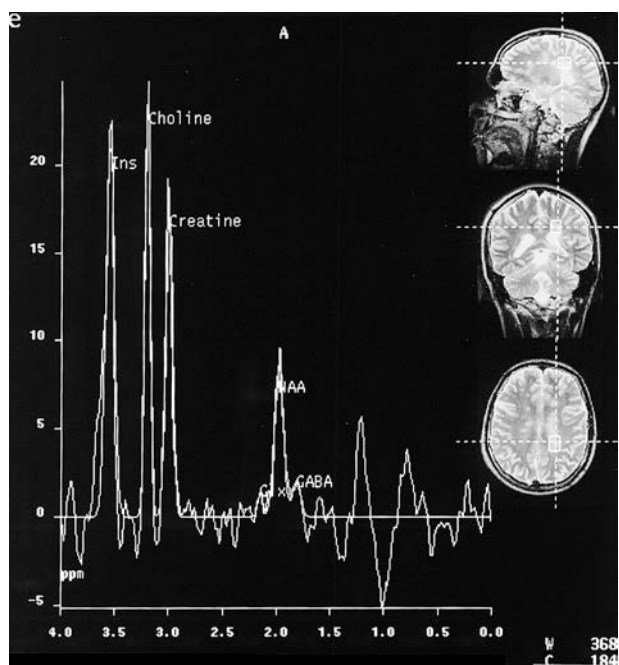
сигнала на T1-взвешенных изображениях, а также обострение «старых» очагов, о чем свидетельствовало усиление интенсивности сигнала по периферии очага. В 64,8 % случаев очаги РС накопили контрастный препарат. При этом в 40 % случаев очаги имели однородное усиление, а в 60 % — контраст накапливался по периферии очага в виде

кольца. Во всех случаях отмечено резкое увеличение концентрации Ins, а также значительное (на 25—30 %) снижение концентраций NAA, Cho и Cr (рис. 4).

Во вновь возникших бляшках РС наблюдали преимущественное увеличение концентрации Ins. Изменение концентрации Cho и Cr было характер-



**Рис. 3.** Спектрограмма фокуса перивентрикулярной демиелинизации у больной К. (37 лет) на 9-м году заболевания; концентрация Ins — 11,85 ммоль/л, концентрация NAA — 16,23 ммоль/л, суммарных липидов — 2,25 ммоль/л при отсутствии их в норме



**Рис. 4.** Спектрограмма бляшки рассеянного склероза в фазе глиоза при вторично-прогрессирующем РС у больной В. (32 года, индекс прогрессирования — 2,3; признаки атрофии мозга на МРТ). Отчетливое снижение пика NAA

но преимущественно для старых очагов демиелинизации. В этих очагах, как правило, регистрировали липиды, имеющие более высокую концентрацию, чем в очагах без контрастного усиления. Снижение содержания NAA в большей степени было выражено в старых очагах, чем в молодых или неактивных, не накапливающих контраст. У 3 из 14 пациентов, обследованных в фазу глиоза, отмечено резкое снижение или полное отсутствие некоторых метаболитов в очагах. В целом, наиболее типичным для больных РС было резкое снижение концентрации NAA в очаге демиелинизации, которое наблюдали в 17 (80,9 %) случаях из 21.

При абсолютной клинической эксацербации РС новые бляшки отличались резким повышением концентрации липидов, достигавшей в отдельных случаях 37,23 ммоль/л.

Кроме определения концентрации метаболитов, важным оказался расчет коэффициента NAA/Cr, который существенно снижался при вторично-прогрессирующем течении, по сравнению с ремиттирующим.

### Обсуждение

Анализируя полученные данные ПМРС у больных РС, можно сделать вывод, что процесс демиелинизации сопровождается потерей нейронов, состояние которых связано с концентрацией NAA (нейронного маркера). В случае быстрого развития РС отмечено увеличение содержания лактата в бляшках, которое связывали с воспалительным отеком [3]. Липидные резонансы были обнаружены в период между 2-й и 4-й неделями после начала приступа, что по мнению исследователей, свидетельствует о разрушении миелиновых оболочек [4]. Важным является повышение содержания Cho, как метаболита, отражающего нарушение метаболиз-

ма фосфолипидов, являющихся компонентом миелиновых мембран, и Ins, являющегося частью этих же фосфолипидов. Изменение концентрации Cr характеризует нарушение энергетического обмена, выявление ее изменения используют как вариант количественной оценки активности метаболизма. Снижение величины соотношения концентраций NAA/Cr рассматривают как наиболее характерное изменение при РС [7].

В некоторых случаях удалось зарегистрировать обратимость перечисленных выше изменений [5,6], что открывает перспективу морбостатической терапии РС. С этой целью используют препараты мембранотропных фосфолипидов: цитидин-5-дифосфохолин, фосфатидилсерин и миоинозитол. Терапевтический эффект обеспечивается стимуляцией фосфатидилхолина в поврежденных участках мозга, усилением синтеза сфингомиелина, стабилизацией аминокласта мембран нейронов. Лактацидоз, характерный для активного воспаления, требует тщательного ощелачивания межклеточного вирхова-робинского пространства. Современные антигипоксантами на основе соединений сукцината, шунтирующие каскад дыхательных митохондриальных ферментов, способствуют сохранению аэробного окисления глюкозы, что увеличивает энергообеспечение клеток. Одновременное введение фосфокреатина и 40 % раствора глюкозы с никотиновой кислотой позволяет выиграть время и преодолеть катаболическую направленность активного патологического процесса при начинающейся эксацербации заболевания.

При индивидуальном подходе к планируемой терапии РС необходимо учитывать изменения метаболизма мозга, которые отчетливо выявляются при протонной магнитно-резонансной спектроскопии.

### Литература

1. Головкин, Бисага Г.Н. Магнитно-резонансные изменения при различных клинических проявлениях рассеянного склероза // *Клин. применение магнитно-резонансной томографии: Тез. докл. науч. конф.*— Л.: ВМедА, 1991.— С. 27—28
2. Головкин, В.И., Бисага Г.Н. Клинико-магнитно-резонансно-томографические соотношения при рассеянном склерозе // *Неврол. журн.*— 1997.— Вып. 3.— С. 26—29.
3. Arnold D.L. Magnetic resonance spectroscopy: imaging axonal damage in MS // *J. Neuroimmunol.*— 1999.— Vol. 98 (1).— P. 2—6.
4. Eng J., Ceckler T., Balaban R.S. Quantitative  $^1\text{H}$  magnetization transfer imaging in vivo // *Magn. Reson. Med.*— 1991.— Vol. 17.— P. 304—314.
5. Filippi M., Miller D.H. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis and monitoring of the treatment of multiple sclerosis // *Curr. Opin. Neurol.*— 1996.— Vol. 9.— P. 178—186.
6. Pozdnjakov A.V., Bisaga G.N., Tjutin L.A., Golovkin V.I. Proton magnetic resonance spectroscopy in different types of multiple sclerosis // *Multiple sclerosis.*— 1998.— Vol. 4, N 4.— P. 296.
7. Stark D., Bradley W. Magnetic resonance imaging.— Mosby, Year Book, 1992.— 1267 p.

V.I. ГОЛОВКІН, I.C. МАРТЕНС, А.В. ПОЗДНЯКОВ

## Спектрометрія метаболітів мозку як предиктор терапії розсіяного склерозу

**Мета** — проаналізувати результати протонної магнітно-резонансної спектроскопії (ПМРС) головного мозку хворих з розсіяним склерозом (РС) у різні періоди захворювання (дебют, ремітуючий, вторинно-прогресивний перебіг, ремісія, екзацербация) для виявлення особливостей метаболізму мозкової тканини й обґрунтування терапевтичних рекомендацій.

**Матеріали і методи.** За допомогою високопольної ПМРС головного мозку обстежено 46 хворих на РС. Дебют захворювання був у 12 пацієнтів, ремітуючий перебіг — у 13, вторинно-прогресивний перебіг — у 21.

**Результати.** Для більшості хворих на РС, порівняно з групою здорових добровольців, було характерне зниження піка N-ацетиласпартату (у середньому на 10—23 %,  $p < 0,01$ ), креатину (на 15—30 %,  $p < 0,01$ ), холіну (на 15—30 %,  $p < 0,01$ ). Концентрація інозитулу збільшувалася в середньому на 73 % ( $p < 0,01$ ). Появу піка ліпідів відзначено у 82 % випадків РС. У разі дебюту РС спостерігали значне підвищення концентрації інозитулу і зниження концентрації холіну і креатину. У фазу клінічної ремісії спостерігали незначне підвищення піка інозитулу і зниження піка N-ацетиласпартату, появу піків ліпідів. У виниклих бляшках РС відзначене переважно збільшення концентрації інозитулу. Зміна концентрації холіну і креатину була характерною переважно для старих вогнищ демієлінізації. У цих вогнищах, як правило, реєстрували ліпіди, що мають більш високу концентрацію, ніж у вогнищах без контрастного підсилення. Зниження вмісту N-ацетиласпартату було більш виражене в старих вогнищах, ніж у молодих чи неактивних вогнищах, що не накопичують контраст.

**Висновки.** Виявлено різні метаболічні порушення в мембранах мієліну й аксонах нейронів, частина з яких може бути оборотна. Залежно від фази і типу перебігу захворювання виявлені істотні якісні розходження спектроскопічної картини мозку. Обґрунтовано необхідність корекції розпаду фосфоліпідів, ацетиласпартату, креатину, зниження рівня лактат-ацидозу як основи терапії.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, магнітно-резонансна спектроскопія мозку, фосфоліпіди, метаболічна терапія.

V.I. GOLOVKIN, I.S. MARTENS, A.V. POZDNJAKOV

## Cerebral metabolite spectrometry as a predictor of disseminated sclerosis therapy

**Purpose** – to analyze cerebral MRI proton spectrometry results in patients with disseminated sclerosis in different periods of disease to determine metabolism peculiarities of cerebral tissue and substantiate therapeutic recommendations.

**Methods and subjects.** By means of cerebral MRI spectrometry 46 patients were examined. 12 patients had a disease onset, 13 patients experienced remitted course, 21 patients experienced remission course.

**Results.** All patients experienced reduction of N-acetylspartat peak (in average 10–23 %,  $p < 0.01$ ), creatinine (15–30 %,  $p < 0.01$ ), choline (15–30 %,  $p < 0.01$ ). Inositol concentration increased for 73 % ( $p < 0.01$ ). There was lipids peak in 82 % of patients. In case of disease onset there was significant inositol concentration and reduction of choline and creatine concentration. In case of remission there was inositol increasing and reduction of N-acetylspartat, occurrence of lipids peak. Changes of choline and creatine concentration was typical for old demyelization focuses. Reduction of N-acetylspartat was marked in old focuses.

**Conclusions.** Different metabolic disorders were determined in myelinated membranes and neuron axons, part of them can be reversible. Depending on period and type of disease the spectrographic cerebral image was different. There is a necessity of phospholipin, acetil aspartat, creatine splitting correction, reduction of lactat acydose as a therapy.

**Key words:** disseminated sclerosis, cerebral MRI spectrometry, phospholipin, metabolic therapy.



Л.І. СОКОЛОВА, Л.В. ПАНТЕЛЕЄНКО

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

## Вплив клініко-демографічних показників на якість життя хворих у гострий період ішемічного інсульту

**Мета** — визначення впливу віку, статі, рівня функціональної незалежності та локалізації ішемічного інсульту (ІІ) на показники якості життя (ЯЖ) хворих у гострий період ІІ.

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 72 хворих (28 чоловіків та 44 жінок) віком від 46 до 81 року (середній вік —  $(64,9 \pm 9,9)$  року) у гострий період ІІ. Верифікацію діагнозу та виявлення локалізації ділянки ішемії здійснювали за допомогою магнітно-резонансної та/або комп'ютерної (КТ) томографії головного мозку. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали за шкалою NIHSS, рівень повсякденної життєвої активності — за допомогою індексу Бартеля. Ступінь когнітивних порушень визначали за шкалою MMSE. Наявність депресії, тривоги та стресу — за допомогою шкали DASS. Якість життя оцінювали наприкінці гострого періоду за шкалою SF-36 та індексом ЯЖ — Інсультна версія III (QLI).

**Результати.** За шкалою SF-36 зниження загальної оцінки за компонентом фізичного здоров'я і його складовими спостерігали в осіб віком понад 75 років. У цій групі оцінка ЯЖ за психічним компонентом здоров'я та шкалами соціального функціонування, рольового функціонування, зумовленого емоційним станом, та психічного здоров'я була статистично значно вищою ( $p < 0,05$ ). Чоловіки оцінювали ЯЖ за фізичним компонентом здоров'я та його складовими нижче, ніж жінки. За психічним компонентом здоров'я спостерігали протилежну залежність. У разі локалізації ділянки ішемії у вертебро-базиллярному басейні виявлено найвищу оцінку за SF-36 та QLI. Показники психічного здоров'я за SF-36 ( $p < 0,001$ ) та загальної оцінки за QLI ( $p < 0,001$ ) були статистично значно нижчими за наявності депресії.

**Висновки.** ЯЖ хворих у гострий період ІІ залежить від демографічних та клінічних показників, а саме від віку хворих, локалізації ішемічного вогнища, ступеня функціональної незалежності, наявності депресії та когнітивних порушень. Клініко-демографічні показники по-різному впливають на фізичні та психосоціальні аспекти ЯЖ і повинні враховуватися у клінічній практиці і наукових дослідженнях для поліпшення наслідку ІІ.

**Ключові слова:** якість життя, ішемічний інсульт.

Останніми роками вивчення якості життя (ЯЖ), що пов'язана зі станом здоров'я (в англійській літературі — health related quality of life, HRQL), розвивається як окремий напрям медичної науки, який має свої методи дослідження, критерії оцінки, сферу застосування тощо. ВООЗ дала таке визначення ЯЖ: це співвіднесення людиною свого положення у житті спільноти у контексті культури і системи цінностей суспільства зі своїми цілями, планами, можливостями і ступенем загальної невлаштованості. Термін «якість життя» у медицині вперше застосували в 1920 р., широко використовувати

стали після того, як ВООЗ розширила визначення здоров'я — «стан фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороб». У медицині про ЯЖ судять за рівнем благополуччя і задоволеності тими аспектами життя, на які впливають хвороби, нещасні випадки або їхнє лікування, наслідком чого стає обмеження функціональної здатності [3, 18]. Сукупність цих характеристик і складає ЯЖ, пов'язану зі станом здоров'я. Хвороба порушує не тільки самопочуття людини, а й настрій, фізичні можливості, емоційний рівень, соціальну і професійну активність. Показник ЯЖ,

пов'язаної зі станом здоров'я, узагальнено відбиває ступінь адаптації людини до хвороби і можливість виконання звичних функцій, залежно від її соціально-економічного стану [2, 20].

Оцінка ЯЖ як інтегрального показника фізичного, соціального, емоційного та психологічного функціонування хворого стала невід'ємним елементом сучасних комплексних рандомізованих досліджень у різних галузях медицини. Аналіз сучасних методів лікування має враховувати показники ЯЖ і вплив на них хвороби та терапії. Доцільність включення препарату або способу лікування до стандартних протоколів лікування визначають після дослідження їхнього впливу на ЯЖ пацієнта. У визначенні комплексного впливу терапії, толерантності хворого до курсу лікування основним параметром оцінки є ЯЖ.

Відомо понад 50 наукових груп та інститутів, які займаються розробкою методів дослідження ЯЖ. Загалом зареєстровано понад 1000 загальних та спеціальних опитувальників [6—8]. У 1994 р. створено Міжнародне товариство дослідження якості життя (International Society for Quality of Life Research — ISOQOL), яке об'єднало експертів різних країн.

В Україні дослідженням ЯЖ приділяється мало уваги, що зумовлено низкою проблем, насамперед відсутністю чіткої та адекватної методології дослідження ЯЖ, яка існує в усьому світі і представлена в численних керівництвах з урахуванням рекомендацій ВООЗ на основі досвіду роботи Центру з вивчення ЯЖ.

Інструментом дослідження ЯЖ є різні види опитувальників та індексів, які можуть бути загально-медицині [MOS SF-36 (Medical Outcome Survey — Short Form 36), PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), Quality of Life Index] або профільними, спеціалізованими [FACT-An (Functional Assessment in Cancer Therapy — Anemia), FACT-G (General), FACT-BMT (Bone Marrow Transplantation)]. Загальні опитувальники можна використовувати для оцінки ЯЖ як у хворих, так і у здорових осіб. Спеціалізовані — розроблені для застосування в певній галузі медицини або при певній нозології чи певному стані. Більшість сучасних опитувальників за параметрами надійності та чутливості можна було б застосовувати і в Україні. Проте будь-який міжнародний опитувальник потребує валідації — культурної та мовної адаптації. Цей момент є досить важливим, бо опитувальник не може бути лише дослівним перекладом, а має враховувати етно-лінгвістичні особливості популяції та її ментальність.

Недостатньо вивчено ЯЖ в Україні при ішемічному інсульті (ІІ). Актуальність цієї проблеми в нашій країні не викликає сумніву, адже щорічно реєструють понад 100 тис. нових випадків ІІ [1]. Ця хвороба впливає майже на всі функції людини і,

на відміну від повільно перебігаючих інвалідизуючих станів, розвивається раптово, спричиняючи тяжкі наслідки.

Опитувальники, які використовують для вивчення ЯЖ після інсульту, мають бути доступними й прийнятними, враховувати наявні когнітивні порушення та розлади психіки, що можуть спостерігатися у хворих. У деяких випадках важливо також, щоб на запитання дослідників могли відповідати не тільки самі хворі, а й особи, що доглядають за ними, враховуючи можливі труднощі в розумінні питань або в спілкуванні.

В Україні, як і в світі, досить активно вивчають зміни у функціональному статусі хворих після ІІ, динаміку регресу порушень неврологічних функцій у гострий період ІІ [1]. Найчастіше для оцінки рівня функціональної незалежності та функціональних порушень використовують індекс Бартеля [9, 13, 25, 34]. Визначенню показників ЯЖ хворих після ІІ, виявленню їхнього зв'язку із клініко-демографічною характеристикою хворих та показниками їх інвалідизації у нас в країні не приділяли достатньої уваги.

**Мета дослідження** — визначення впливу віку, статі, рівня функціональної незалежності та локалізації ішемічного інсульту на показники ЯЖ хворих у гострий період ішемічного інсульту.

#### Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 72 хворих (28 чоловіків та 44 жінок) віком від 46 до 81 року (середній вік —  $64,9 \pm 9,9$  року) у гострий період ІІ.

Діагноз ІІ та його локалізація були верифіковані за допомогою магнітно-резонансної та/або комп'ютерної томографії головного мозку. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали у першу добу після госпіталізації за шкалою NIHSS [5]. Рівень повсякденної життєвої активності оцінювали за допомогою індексу Бартеля. Ступінь когнітивних порушень визначали за шкалою MMSE [11]. Наявність депресії, тривоги та стресу — за допомогою шкали DASS [16]. Наприкінці гострого періоду ІІ після стабілізації гемодинамічних показників (зазвичай на 3-му тижні від початку хвороби) хворим пропонували заповнити опитувальник ЯЖ SF-36, який широко використовується для оцінки ЯЖ хворих із серцево-судинною патологією. Додатково ми використовували хворобо-специфічний опитувальник — індекс ЯЖ — Інсультна версія ІІІ (QLI). Хворих з грубими афатичними розладами та наявною вираженою деменцією, які не могли самостійно заповнити опитувальники, не включали до групи дослідження.

Опитувальник SF-36 [4, 31, 32] складається з 36 питань, розподілених на 8 шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю

(ІБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕ), та психічне здоров'я (ПЗ). Всі шкали формують дві категорії: фізичного (ФКЗ) і психічного (ПКЗ) компонента здоров'я. Результати отримують у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами та 2 категоріями. Показники кожної шкали варіюють від 1 до 100, де 100 балів — повне здоров'я.

Індекс якості життя (Інсульта версія III) [10, 14, 35], хворобо-специфічний опитувальник ЯЖ, складається з 4 категорій: здоров'я та загального функціонування (ЗФ), соціально-економічної (СЕ), духовно-психологічної (ДП) та сімейної (С). Кожну з категорій оцінювали у балах (від 0 до 30), а також підраховували загальний бал (ІЯЖ) (від 0 до 30), який характеризував загальну ЯЖ. Вищий бал свідчить про вищий рівень ЯЖ.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням критерію Крускера-Уолліса та критерію  $\chi^2$ .

Дані оцінок за шкалою SF-36 та QLI представлені згідно з методичними вказівками для підрахунку відповідних опитувальників.

### Результати та обговорення

У 21 (29 %) хворого ішемічне вогнище локалізувалося у лівій півкулі головного мозку, у 31 (43 %) — у правій півкулі, у 20 (28 %) — у стовбурових структурах головного мозку.

Згідно з показниками індексу Бартеля розподіл за ступенем залежності від сторонньої допомоги був таким: 36 хворих оцінено як функціонально незалежні (індекс Бартеля 75—100 балів), 28 — мали залежність помірного ступеня (50—74 бали), 8 — виражену залежність (< 50 балів).

За шкалою MMSE когнітивні функції відповідали віковій нормі (28—30 балів) у 24 хворих, переддементні порушення когнітивних функцій (24—27 балів) мав 41 пацієнт, у 5 хворих виявлено деменцію легкого ступеня (20—23 бали), у 3 — помірно виражену деменцію (< 19 балів) (табл. 1)

За шкалою DASS у 8 хворих визначено депресію легкого ступеня (10—13 балів), у 15 — депресію помірного ступеня (14—20 балів), у 5 — тяжку депресію (21—27 балів), у 8 — вкрай тяжку депресію (> 28 балів). У 6 хворих була наявна тривога легкого ступеня (8—9 балів), у 26 — помірна (10—14 балів), у 5 — виражена (15—19 балів), у 6 — вкрай виражена (> 20 балів). У 18 хворих виявили легкий стрес (15—18 балів), у 5 — помірний (19—25 балів) і у 2 — тяжкий (26—33 бали). Вкрай тяжкого стресу (> 34 балів) у досліджуваній групі не спостерігали.

Порівнюючи ЯЖ хворих за шкалами та категоріями SF-36 залежно від віку, виявили зниження загальної оцінки за компонентом фізичного здоров'я і його складовими у старших вікових групах. За компонентом психічного здоров'я найнижче оцінювали ЯЖ хворі віком від 65 до 75 років, тоді як у групі віком понад 75 років оцінка ЯЖ за психічним компонентом здоров'я та шкалами соціального функціонування, рольового функціонування, зумовленого емоційним станом, та психічного здоров'я була статистично значно вищою ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

За шкалою QLI середня оцінка ЯЖ знижувалася зі збільшенням віку. Найвища оцінка ЯЖ — за сімейною категорією (рис. 2).

При дослідженні показників ЯЖ за шкалою SF-36 залежно від статі відзначено тенденцію до нижчої оцінки ЯЖ чоловіками за фізичним компонентом здоров'я та його складовими. За психічним компонентом здоров'я спостерігали протилежну тенденцію. Загальна оцінка ЯЖ за шкалою QLI була також нижчою у жінок, але статистично значущої різниці не виявлено. В літературі наведено інші дані [17, 23]. Очевидно, це пояснюється значно більшою часткою хворих з помірною та вираженою функціональною залежністю серед чоловіків, аніж серед жінок (46 та 18 % проти 34 та 7 %).

Середні оцінки ЯЖ за відповідними шкалами та категоріями SF-36 та QLI залежно від статі наведено відповідно на рис. 3, 4.

Т а б л и ц я 1

### Демографічна та клінічна характеристика досліджуваної групи

Показник	Чоловіки			Жінки			Усього		
	n	M ± m	Медіана	n	M ± m	Медіана	n	M ± m	Медіана
Вік, роки	28	63,4 ± 8,1	66,0	44	67,0 ± 10,6	68,0	72	65,6 ± 9,8	68,0
<b>Індекс Бартеля</b>									
Функціонально незалежні	10	87,9 ± 8,6	85,0	26	87,3 ± 4,3	87,5	36	87,5 ± 5,3	85
Помірна функціональна залежність	13	63,7 ± 6,7	65,0	15	62,5 ± 6,3	62,5	28	62,9 ± 6,6	65
Виражена функціональна залежність	5	41,0 ± 5,5	45,0	3	37,5 ± 5,0	35,0	8	38,8 ± 5,2	35
<b>MMSE</b>									
Норма	11	28,9 ± 0,9	29,0	13	28,9 ± 0,9	29,0	24	28,9 ± 0,9	29,0
Переддементні порушення	14	25,4 ± 1,01	25,5	26	25,4 ± 0,9	25,0	40	25,5 ± 0,9	26,0
Легка деменція	3	22,2 ± 1,5	22,0	2	21,7 ± 1,1	21,0	5	22,0 ± 1,2	22,0
Помірна деменція	0	—	—	3	18,5 ± 0,7	18,5	3	18,5 ± 0,7	18,5

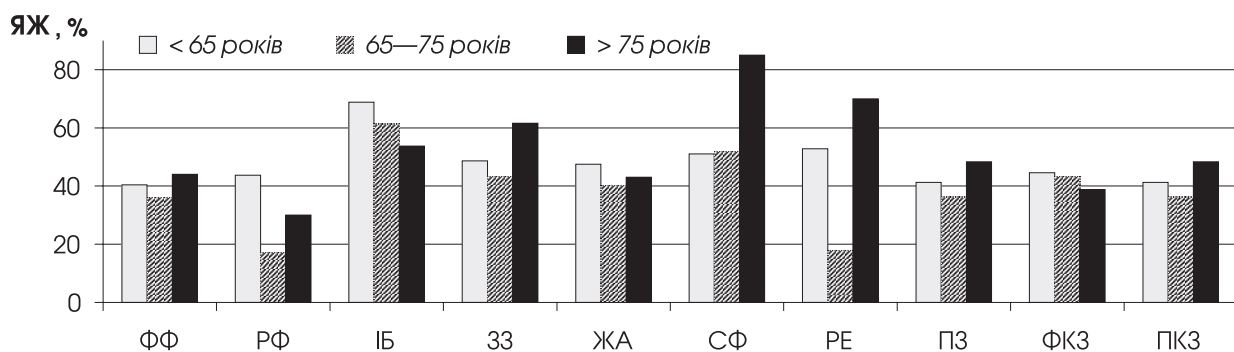


Рис. 1. Середня оцінка ЯЖ за основними шкалами та категоріями опитувальника SF-36 залежно від віку

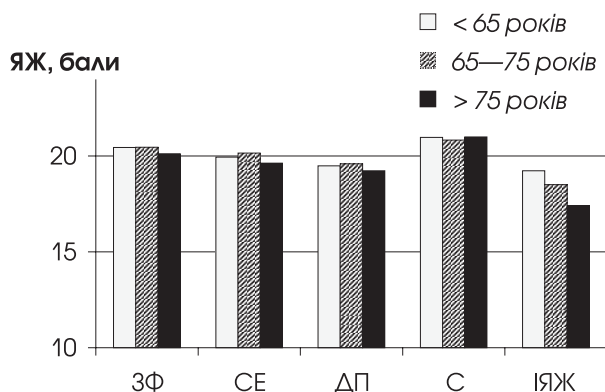


Рис. 2. Середня оцінка ЯЖ за основними категоріями опитувальника QLI залежно від віку

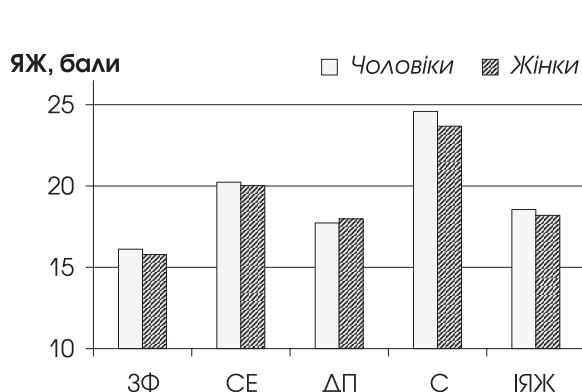


Рис. 3. Середня оцінка ЯЖ за основними категоріями опитувальника QLI залежно від статі

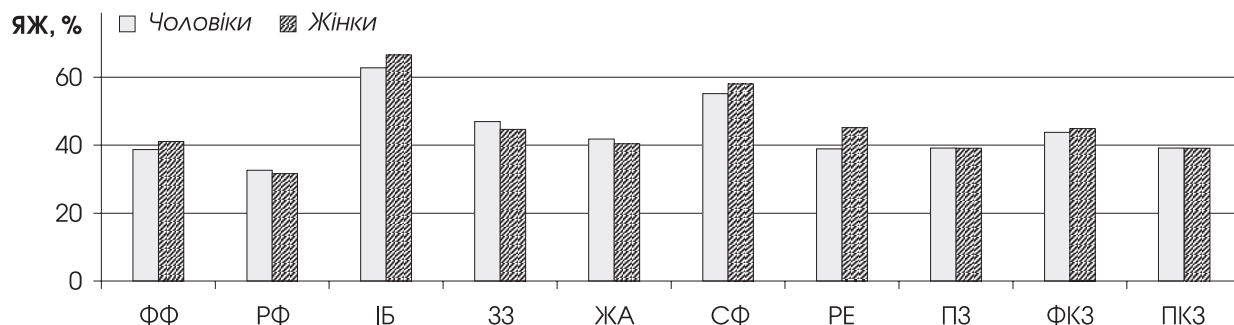


Рис. 4. Середня оцінка ЯЖ за основними шкалами та категоріями опитувальника SF-36 залежно від статі

Є дані, що правопівкульний ІІ асоціюється з гіршою оцінкою ЯЖ [19, 22, 27]. У нашому дослідженні аналогічні результати виявлено тільки для загального балу за QLI: найнижчий загальний бал спостерігали при локалізації вогнища у правому каротидному басейні, найвищий — у вертебро-базиллярному басейні (рис. 5). Залежно від локалізації вогнища найвищу оцінку за фізичним та психічним компонентом здоров'я за SF-36 виявлено також при локалізації ділянки ішемії у вертебро-базиллярному басейні, найнижчу — при локалізації у лівому каротидному басейні але статистично значущу різницю зафіксували тільки для психічного компонента (рис. 6).

Ми порівнювали оцінки різних категорій ЯЖ за шкалою SF-36 та QLI залежно від різних варіантів, які включали не тільки вік хворих, стать, судинний басейн, а й показники індексу Бартеля, наявність депресії, тривоги, стресу та когнітивних порушень (табл. 2).

У гострий період ішемічного інсульту ЯЖ залежить від різних клінічних та демографічних складових. Статистично значущу різницю виявлено між різними віковими групами ( $p < 0,05$ ) за фізичним компонентом здоров'я шкали SF-36 з вищою оцінкою у віковій групі до 65 років.

При порівнянні ЯЖ за індексом Бартеля вища оцінка була у групі, незалежній від сторонньої до-

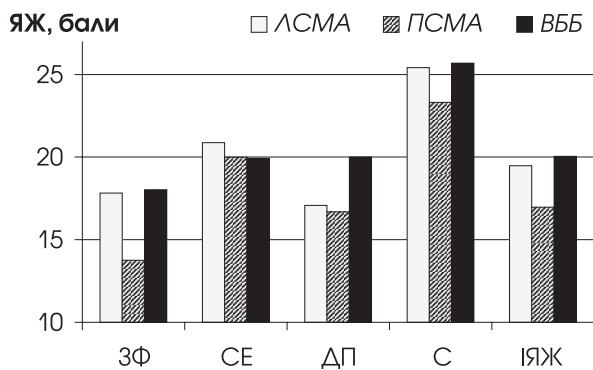


Рис. 5. Середня оцінка ЯЖ за основними категоріями опитувальника QLI залежно від локалізації ішемічного вогнища

помоги, і нижча — у групі з вираженою залежністю. Різниця показників була статистично значущою для фізичного ( $p < 0,001$ ) і психічного ( $p < 0,05$ ) компонентів здоров'я шкали SF-36 та загальної оцінки за QLI ( $p < 0,001$ ).

За даними різних досліджень, депресія виникає після перенесеного інсульту у 30—40 % випадків [12, 24, 26]. У нашому дослідженні депресію виявлено у 39 % хворих, її наявність негативно впливала на швидкість одужання, функціональний та соціальний вихід. Показники психічного здоров'я ( $p < 0,001$ ) та загальної оцінки за QLI ( $p < 0,001$ ) були статистично значно нижчими за наявності депресії. Відзначено, що хворі, які мали міцні родинні стосунки і значну підтримку з боку

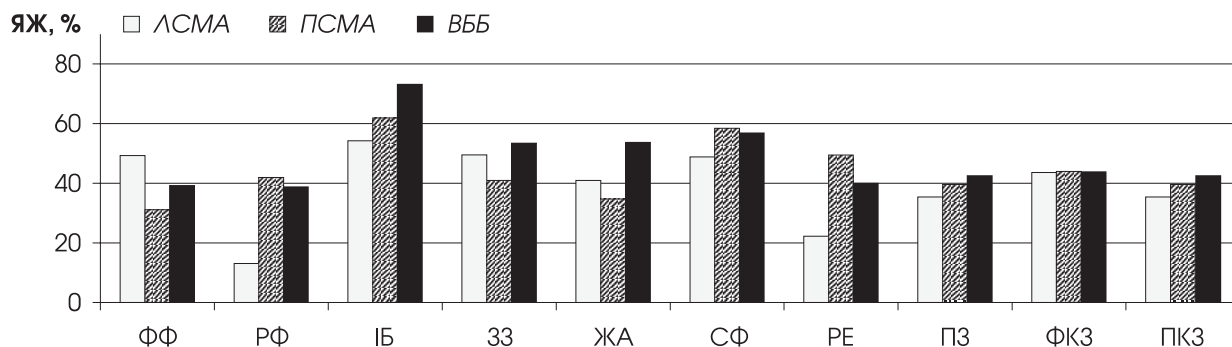


Рис. 6. Середня оцінка ЯЖ за основними шкалами та категоріями опитувальника SF-36 залежно від локалізації ішемічного вогнища: ЛСМА, ПСМА — ліва та права сонні мозкові артерії, ВББ — вертебро-базиллярний басейн

Таблиця 2

Середні оцінки фізичного та психічного здоров'я за опитувальником SF-36 та ЯЖ за QLI

Показник	ФК3 за SF-36, %		ПК3 за SF-36, %		ІЯЖ за QLI, бали	
	М ± m	p	М ± m	p	М ± m	p
Вік, роки	< 65 (n = 27)	44,55 ± 8,07	41,27 ± 2,25		19,23 ± 4,09	
	65—75 (n = 34)	43,42 ± 7,33	36,30 ± 8,50	0,246	18,51 ± 4,53	0,071
	> 75 (n = 11)	38,81 ± 9,28	48,38 ± 6,50		17,41 ± 2,91	
Стать	чоловіки	43,79 ± 7,48	39,15 ± 11,04	0,894	18,55 ± 4,01	0,460
	жінки	44,92 ± 7,75	39,08 ± 11,50		18,19 ± 3,41	
Басейн	ЛСМА	43,57 ± 8,03	35,37 ± 10,27	0,784	19,47 ± 4,84	
	ПСМА	43,94 ± 6,80	39,56 ± 10,93		16,97 ± 3,77	< 0,05
	ВББ	43,80 ± 8,26	42,50 ± 11,30		20,04 ± 2,39	
Індекс Бартеля	75—100 балів	44,09 ± 7,82	40,10 ± 11,10		19,22 ± 3,31	
	50—74 бали	46,33 ± 5,43	38,28 ± 10,35	< 0,05	18,40 ± 4,38	< 0,001
	0—49 балів	33,60 ± 1,90	37,97 ± 14,03		16,04 ± 5,01	
Депресія	легка	45,02 ± 11,44	39,01 ± 10,39	< 0,001	22,21 ± 2,95	
	помірна	43,19 ± 5,48	40,77 ± 9,44	0,273	17,07 ± 1,56	< 0,001
	тяжка	46,99 ± 11,09	34,88 ± 11,55		15,45 ± 1,39	
	вкрай тяжка	43,49 ± 9,01	21,14 ± 3,73	< 0,001	11,83 ± 1,49	
Тривога	легка	41,11 ± 2,43	39,18 ± 4,53	0,413	17,51 ± 3,36	0,694
	помірна	42,42 ± 7,83	39,29 ± 10,52		18,25 ± 4,43	
	тяжка	39,73 ± 0,29	48,01 ± 7,40	0,591	16,25 ± 1,87	
	вкрай тяжка	42,97 ± 3,01	36,97 ± 12,22		17,08 ± 4,02	
Стрес	легкий	41,85 ± 6,29	41,58 ± 12,38	0,595	16,05 ± 3,60	0,390
	помірний	51,26 ± 7,19	33,69 ± 10,46	0,968	17,78 ± 0,74	
	тяжкий	39,21 ± 2,08	26,29 ± 6,25		13,01 ± 0,65	
Когнітивні порушення	норма	46,29 ± 8,24	42,74 ± 13,36	0,080	19,80 ± 3,13	
	переддементні	41,95 ± 6,30	38,16 ± 8,14		17,81 ± 3,94	0,088
	легка деменція	39,82 ± 6,99	44,29 ± 1,73	0,335	22,85 ± 4,64	
	помірна деменція	43,79 ± 7,48	39,15 ± 11,04		18,55 ± 4,01	

Достовірність розраховували за критерієм Круска-Уолліса.

близьких, швидше адаптувалися до наявного фізичного дефекту, мали менш виражені депресивні розлади або не мали їх взагалі, а отже, мали кращі показники ЯЖ.

За даними літератури, нижчі бали за шкалою MMSE знижують середню оцінку ЯЖ у хворих після інсульту [15, 21, 29]. За результатами нашого дослідження виявлено тенденцію до зниження ЯЖ (за умови переддементного стану) і до відносного зростання показників у помірно дементних хворих, які мали вищі показники ЯЖ за фізичним компонентом здоров'я, що можна пояснити некритичним їх ставленням до власного стану.

## Висновки

Результати проведеного дослідження засвідчили, що ЯЖ хворих у гострий період ішемічного інсульту залежить від демографічних та клінічних показників, а саме — від віку хворих, локалізації іше-

мічного вогнища, ступеня функціональної незалежності, наявності депресії та когнітивних порушень.

Гірше оцінюють ЯЖ хворі старших вікових груп, чоловіки, хворі з помірною та вираженою функціональною залежністю, краще — хворі до 65 років, без грубих функціональних порушень, із локалізацією ішемічного вогнища у вертебро-базиллярному басейні.

Виразені депресивні розлади знижують ЯЖ уже в гострий період ішемічного інсульту, що потребує уваги з боку лікарів та близьких. Хворі, які отримують значну підтримку з боку членів сім'ї, краще пристосовуються до свого стану, а отже, мають кращу оцінку ЯЖ.

Клініко-демографічні показники по-різному впливають на фізичні та психо-соціальні аспекти ЯЖ і мають бути враховані у клінічній практиці і наукових дослідженнях для поліпшення наслідків ішемічного інсульту.

## Література

1. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К: Наукова думка, 2006.— 286 с.
2. Кадыков А.С. Реабілітація после інсульту.— М.: Миклош, 2003.— 176 с.
3. Ягенський А.В., Січкарук І.М. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці // Журн. внутр. мед.— 2007.— № 3.— С. 27—32.
4. Anderson C. Laubscher S. Burns R. Validation of the short form 36 (SF-36) health survey questionnaire among stroke patients // Stroke.— 1996.— Vol. 27.— P. 1812—1816.
5. Bradley G.W., Daroff B.R., Fenichel M.G., Jancovic J. Neurology in clinical practice, principles of diagnosis and management.— Philadelphia Elsevier, 2004.
6. Buck D., Jacoby A., Massey A., Ford G. Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke // Stroke.— 2000.— Vol. 31.— P. 2004—2010.
7. Campolina A.G., Ciconelli R.M. Quality of life and utility measures: clinical parameters for decision-making in health // Pan Am. J. Public Health.— 2006.— Vol. 19 (2).— P. 128—136.
8. Carr A.J., Higginson I.J., Robinson P.G. Quality of life // BMJ.— 2003.
9. Clarke P., Black S.E. Quality of life following stroke: negotiating disability, identity and resources // J. Appl. Gerontol.— 2005.— Vol. 24, N 4.— P. 319—336.
10. Ferrans C.E., Powers M.J. Psychometric assessment of the quality of life index // Res. Nurs. Health.— 1992.— Vol. 15.— P. 29—38.
11. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician // J. Psych. Research.— 1975.— Vol. 12.— P. 189—198.
12. Gum A., Snyder C.R., Duncan P.W. Hopeful thinking, participation, and depressive symptoms three months after stroke // Psychology & Health.— 2006.— Vol. 21 (3).— P. 319—334.
13. Kelly-Hayes M., Robertson J.T., Broderick J.P. et al. The American Heart Association Stroke Outcome. Classification // Stroke.— 1998.— Vol. 29.— P. 1274—1280.
14. King R.B. Quality of life after stroke // Stroke.— 1996.— Vol. 27.— P. 1467—1472.
15. Kwa V.I., Limburg M., de Haan R.J. The role of cognitive impairment in the quality of life after ischaemic stroke // J. Neurol.— 1996.— Vol. 243.— P. 599—604.
16. Lovibond S.H., Lovibond, P.F. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales.— 2nd ed.— Sydney: Psychology Foundation, 1995.
17. Mackenzie A.E., Chang A.M. Predictors of quality of life following stroke // Disabil. Rehabil.— 2002.— Vol. 24 (5).— P. 259—265.
18. McKevitt C., Redfern J., Mold F. et al. Qualitative studies of stroke: a systematic review // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P.1499—505.
19. Moon Y.S., Kim S.J., Kim H.C. et al. Correlates of quality of life after stroke // J. Neurol. Scien.— 2004.— Vol. 224.— P. 37—41.
20. Myint P.K., Surtees P.G., Wainwright N.W.J. et al. Physical health-related quality of life predicts stroke in the EPIC-Norfolk // Neurology.— 2007.— Vol. 69.— P. 2243—2248.
21. Narushime K., Chan K.L., Kosier J.T., Robinson R.G. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression // Am. J. Psychiatry.— 2003.— Vol. 160 (6).— P. 1157—1162.
22. Patel M.D., McKevitt C., Lawrence E. et al. Clinical determinants of long-term quality of life after stroke // Age and Ageing.— 2007.
23. Patel M.D., Tilling K., Lawrence E. et al. Relationships between long-term stroke disability, handicap and health-related quality of life // Age and Ageing.— 2006.— Vol. 35.— P. 273—279.
24. Robinson-Smith G., Johnston M.V., Allen J. Self-care self-efficacy, quality of life and depression after stroke // Arch. Phys. Med. Rehab.— 2000.— Vol. 81.— P. 460—464.
25. Samsa G.P., Matchar D.B. How strong is the relationship between functional status and quality of life among persons with stroke // Rehabil Res. Develop.— 2004.— Vol. 41 (3A).— P. 279—282.
26. Secret J.A., Zeller R. The relationship of continuity and discontinuity, functional ability, depression, and quality of life over time in stroke survivors // Rehabilitation Nursing.— 2007.— Vol. 32 (4).— P. 158—164.
27. Sturm J.W., Dewey H.M., Donnan G.A. et al. Handicap after stroke: how does it relate to disability, perception of recovery, and stroke subtype? // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 762—768.
28. Sturm J.W., Donnan G.A., Dewey H.M. et al. Determinants of handicap after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS) // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P. 2340—2345.
29. Tengs T.O., Yu M., Luistro E. Health-related quality of life after stroke. A comprehensive review // Stroke.— 2001.— Vol. 32.— P. 964—972.
30. Vestling M., Ramel E., Iwarsson S. Quality of life after stroke: well-being, life satisfaction, and subjective aspects of work // Scand. J. Occup. Ther.— 2005.— Vol. 12 (2).— P. 89—95.
31. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual (1994) Boston, MA: The Health Assessment Lab.
32. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide (1993) Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated.
33. WHOQOL group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment // Psychol. Med.— 1998.— Vol. 28.— P. 551—558.
34. Wilkinson P.R., Wolfe C.D., Warburton F.G. et al. Longer term quality of life and outcome in stroke patients: is the Barthel index alone an adequate measure of outcome? // Qual Health Care.— 1997.— Vol. 6.— P. 125—30.
35. Williams L.S., Weinberger M., Harris L.E. et al. Development of a stroke-specific quality of life scale // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 1362—1369.

Л.И. СОКОЛОВА, Л.В. ПАНТЕЛЕЕНКО

## Влияние клинко-демографических показателей на качество жизни больных в острый период ишемического инсульта

**Цель** — определение влияния возраста, пола, уровня функциональной независимости и локализации ишемического инсульта (ИИ) на показатели качества жизни (КЖ) больных в острый период ИИ.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клинко-неврологическое и лабораторное обследование 72 больных (28 мужчин и 44 женщин) в возрасте от 46 до 81 года (средний возраст —  $64,9 \pm 9,9$  года) в острый период ИИ. Верификацию диагноза и выявление локализации участка ишемии осуществляли с помощью магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии головного мозга. Степень нарушения неврологических функций оценивали по шкале NIHSS, уровень повседневной жизненной активности — с помощью индекса Бартеля. Степень когнитивных нарушений определяли по шкале MMSE. Наличие депрессии, тревоги и стресса — с помощью шкалы DASS. Качество жизни оценивали в конце острого периода по шкале SF-36 и индексу КЖ — Инсультная версия III (QLI).

**Результаты.** По шкале SF-36 снижение общей оценки по компоненту физического здоровья и его составляющим наблюдали у лиц в возрасте старше 75 лет. В этой группе оценка КЖ по психическому компоненту здоровья и шкалам социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и психического здоровья была статистически значительно выше ( $p < 0,05$ ). Мужчины оценивали КЖ по физическому компоненту здоровья и его составляющим ниже, чем женщины. Относительно психического компонента здоровья наблюдали противоположную зависимость. В случае локализации участка ишемии в вертебро-базиллярном бассейне выявлена наиболее высокая оценка по SF-36 и QLI. Показатели психического здоровья по SF-36 ( $p < 0,001$ ) и общая оценка по QLI ( $p < 0,001$ ) были статистически значительно ниже при наличии депрессии.

**Выводы.** КЖ больных в острый период ИИ зависит от демографических и клинческих показателей, а именно от возраста больных, локализации ишемического очага, степени функциональной независимости, наличия депрессии и когнитивных нарушений. Клинко-демографические показатели по-разному влияют на физические и психосоциальные аспекты КЖ и должны учитываться в клинческой практике и научных исследованиях для улучшения последствий ИИ.

**Ключевые слова:** качество жизни, ишемический инсульт.

L.I. SOKOLOVA, L.V. PANTELEENKO

## Clinical and demographic indexes influence on quality of life in patients in an acute period of ischemic stroke

**Purpose** – to determine the age, sex, level of functional independence and ischemic stroke localization influence on patients life quality indexes in an acute period of ischemic stroke.

**Methods and subjects.** 72 patients (28 male and 44 female) aged 46–81 years were examined in an acute period of ischemic stroke. Diagnosis and ischemia localization were determined by means of MRI and computer tomography. The degree of neurological functions disturbances was determined according to NIHSS scale, level of every day life – according to Bartel index. Degree of cognitive disorders was determined according to MMSE scale. Depression, anxiety and stress were defined by means of DASS scale. Life quality was evaluated at the end of acute period according to SF-36 scale and index of life quality – Insult version III (QLI).

**Results.** According to SF-36 scale the reduction of physical health index was in patients aged more that 75 years. These patients experienced statistically higher ( $p < 0.05$ ) life quality evaluation according to psychological health component and scales of social functioning, roller functioning. Male patients evaluated life quality according to the physical health condition and it was lower than in female patients. Under the evaluation of psychological condition the was opposite situation. In case of ischemia localization in vertebra-basilar region there was the highest evaluation according to SF-36 and QLI. Psychological health indexes according to SF-36 ( $p < 0.001$ ) and general evaluation according to QLI ( $p < 0.001$ ) were lower under the depression.

**Conclusions.** Life quality depends on demographic and clinical indexes: age, ischemic focus localization, level of functional independence, depression, cognitive impairments. Clinical and demographic indexes influence physical and psychological aspects of life quality and they should be considered in treatment and researches.

**Key words:** life quality, ischemic stroke.



Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО<sup>1</sup>, О.Л. МАРКУЛАН<sup>1</sup>,  
Л.І. ТРЕПЕТ<sup>2</sup>, Н.М. ЛАСКАРЖЕВСЬКА<sup>3</sup>,  
Т.М. ЧЕРЕНЬКО<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup> Олександрівська лікарня м. Києва

<sup>3</sup> Міська клінічна лікарня № 4, Київ

<sup>4</sup> Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Трирічна виживаність після ішемічного інсульту: вплив підтипу, статі та віку

**Мета** — вивчення показників трирічної виживаності хворих на ішемічний інсульт та встановлення зв'язків з підтипом інсульту, віком та статтю.

**Матеріали і методи.** Обстежено 372 хворих протягом 3 років після первинного ішемічного інсульту. Проведено клініко-неврологічне та інструментальне обстеження, загальний та біохімічний аналіз крові, коагулограму, магнітно-резонансну та спіральну комп'ютерну томографію головного мозку, дуплексне сканування мозкових судин, УЗД судин серця, ехокардіоскопію.

**Результати.** Атеротромботичний підтип інсульту встановлено в 151 хворого, кардіоемболічний — у 102, лакунарний інфаркт — у 75 та у 44 хворих не вдалося з'ясувати підтип інсульту. Залежно від патогенезу інсульту відрізнялися за розподілом статей, проте достовірні відмінності у співвідношенні чоловіків та жінок встановлено лише для кардіоемболічного та лакунарного підтипів. Найбільший відсоток фатальних випадків спостерігали у разі кардіоемболічного інсульту, достовірно меншою смертність була у разі атеротромботичного інсульту та інсульту невизначеного характеру. Найменшою частотою фатальних випадків характеризувався лакунарний інфаркт. Виявлено помірний достовірний зв'язок між віком та кількістю летальних наслідків для всіх патогенетичних підтипів інсульту. За допомогою методу пропорційних ризиків Кокса визначено прогностичне значення підтипу інсульту, віку та статі щодо летального наслідку.

**Висновки.** Виживаність після ішемічного інсульту зумовлена патогенетичним механізмом його розвитку. Підтип інсульту та вік хворого — незалежні предиктори смертності протягом 3 років.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, виживаність, патогенетичний підтип інсульту, фатальні наслідки.

Згідно з епідеміологічними даними, мозковий інсульт посідає провідне місце в структурі захворюваності у світі. За оцінками експертів, щорічно інсульт виникає у 10 млн людей [13]. Вплив його на життя пацієнтів, їхніх сімей та суспільства значний. Унаслідок інсульту у 2005 р. загинуло 5,8 млн людей, 2/3 з яких — у країнах з низьким та середнім рівнем життя [15]. Однак і в розвинених країнах рівень захворюваності та летальності від інсульту є дуже високим. Так, у Німеччині щорічно діагностують близько 153 тис. нових випадків мозкового інсульту [2]. У США щороку у 700 тис. осіб реєструють первинний або повторний інсульт [14]. В Україні захворюваність на мозковий інсульт у

2007 р., за даними офіційної статистики, становила 278,2 випадку на 100 тис. населення (понад 105 тис. нових випадків інсульту) [2].

Показник смертності від мозкового інсульту в Україні є досить високим: 91,3 випадку на 100 тис. населення (у 2007 р. від мозкового інсульту померло 44 тис. людей), тоді як у розвинених країнах — 37—47 випадків на 100 тис. населення [2]. Проте довгострокові наслідки інсульту в Україні вивчені недостатньо.

**Мета дослідження** — вивчення показників трирічної виживаності хворих на ішемічний інсульт та встановлення зв'язків з підтипом інсульту, віком та статтю.

## Матеріали і методи

У дослідження ввійшло 372 хворих з первинним мозковим ішемічним інсультом (MI), які лікувалися у відділеннях неврології та цереброваскулярної патології Олександрівської лікарні м. Києва, а також у неврологічному відділенні міської клінічної лікарні № 4 м. Києва в період з 2003 по 2005 р. Серед них було 198 (53,2 %) чоловіків та 174 (46,8 %) жінки, середній вік хворих —  $(68,27 \pm 10,43)$  року. Більшість хворих (297 (79,9 %)) були віком від 55 до 84 років (рис. 1).

Середній вік чоловіків становив  $(67,98 \pm 10,05)$  року і достовірно не відрізнявся від такого у жінок —  $(68,60 \pm 10,89)$  року ( $p = 0,566$ ). Також не виявлено достовірної різниці у розподілі чоловіків і жінок за віковими групами.

Діагноз MI встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (симптоми фокальної та/або глобальної втрати церебральних функцій, що швидко розвиваються, із симптоматикою, яка триває понад 24 год або призводить до смерті без явних інших причин) [8].

Усіх пацієнтів було госпіталізовано протягом 24 год від початку MI.

Клінічний діагноз формулювали з урахуванням анамнестичних даних, результатів загального та біохімічного аналізу крові, коагулограми, обстеження очного дна, даних клініко-інструментальних методів обстеження, спіральної комп'ютерної (СКТ) та магнітно-резонансної (МРТ) томографії головного мозку, УЗД судин серця, ехокардіоскопії, дуплексного сканування мозкових судин. Патогенетичний підтип MI визначали з урахуванням TOAST-критеріїв [3].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми статистичного аналізу SPSS 13 for Windows з використанням параметричних (за Стьюдентом) та непараметричних (за Манном—Уїтні) методів порівняння середніх значень у групах хворих, а також оцінки функції виживання за методом Каплана—Мейєра. Предиктори летальних наслідків визначали за методом Кокса [1].

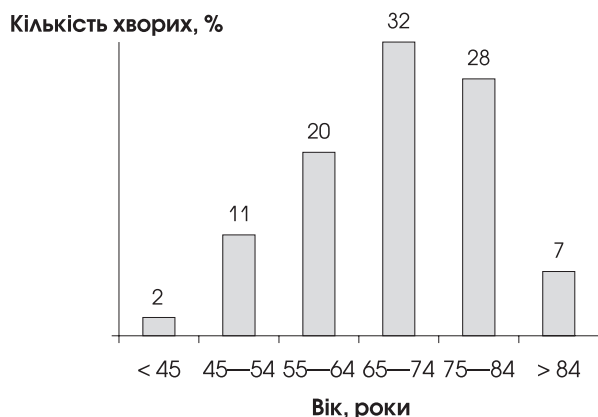


Рис. 1. Розподіл хворих з MI за віком

## Результати та обговорення

Атеротромботичний (АТ) підтип інсульту виявлено у 151 (40,6 %) хворого, кардіоемболічний (КЕ) — у 102 (27,4 %), лакунарний (ЛАК) — у 75 (20,2 %). У 44 (11,8 %) пацієнтів не вдалося встановити природу інсульту (невизначений (НВ) підтип).

Виявлено, що хворі з АТ підтипом інсульту мали достовірно нижчий середній вік —  $(65,36 \pm 10,58)$  року порівняно з пацієнтами з КЕ ( $(70,22 \pm 10,89)$  року) та ЛАК ( $(71,85 \pm 7,52)$  року) ( $p = 0,001$ ), проте не відрізнялися від НВ підтипу —  $(67,64 \pm 10,50)$  року ( $p = 0,557$ ). Пацієнти з різним етіопатогенетичним підтипом інсульту відрізнялися за розподілом статей: у разі АТ, ЛАК та НВ підтипу частка чоловіків була більшою за частку жінок (рис. 2).

Водночас відмінності на рівні статистичної значущості у співвідношенні чоловіків і жінок виявлено лише для КЕ і ЛАК підтипів.

За час спостереження померло 115 (30,9 %) хворих. Безпосередньо від церебральних причин або через ускладнення від знерухомленості внаслідок інсульту померло 42 (36,5 %) пацієнти, від серцево-судинних чинників — 37 (32,2 %). Смерть 21 (18,3 %) хворого не була пов'язана з ураженням серця і судин. У 15 хворих причину смерті не вдалося визначити. Смертність у разі первинного АТ підтипу становила 37,4 % (43 хворих), у разі КЕ — 40 % (46), у разі ЛАК — 10,4 % (12), у разі НВ — 12,2 % (14). Інформацію про 10 хворих було втрачено у різні строки післяінсультного спостереження (цензуровані дані).

Ми проаналізували відсоток фатальних випадків від загальної кількості госпіталізованих хворих (залежно від підтипу інсульту) протягом трьох років (рис. 3).

Привертає увагу, що найбільший відсоток фатальних випадків характерний для кардіоемболічного підтипу інсульту, причому показник летальності перевищував аналогічний у разі АТ підтипу в 1,6 разу, а у разі лакунарного — більше ніж у 2,5 разу. Наші результати певною мірою узгоджуються із даними P.L. Kolominsky-Rabas і співавт. [9] про те,

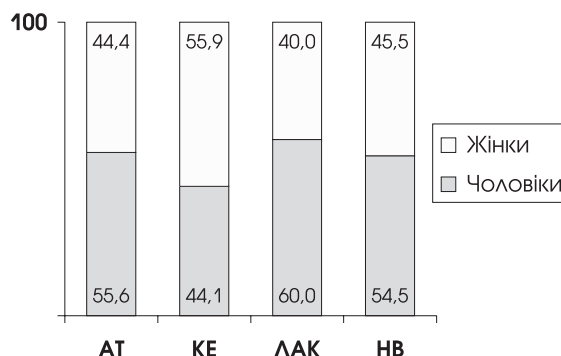


Рис. 2. Співвідношення кількості чоловіків і жінок залежно від підтипу інсульту

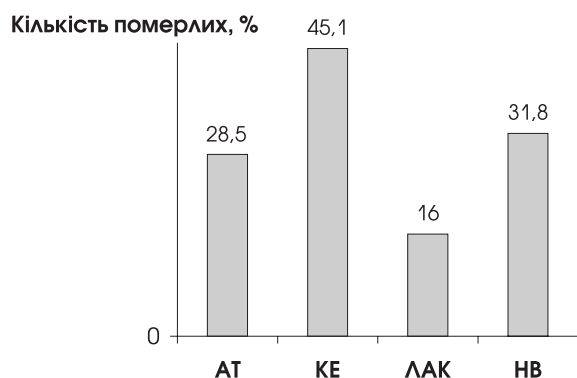


Рис. 3. Частка померлих від загальної кількості госпіталізованих хворих залежно від підтипу МІ

що смертність від кардіоемболічного інсульту була втричі вищою, ніж від лакунарного. Аналіз фатальних наслідків інсульту протягом 3 років засвідчив, що найбільшу щільність летальних випадків спостерігали в перших 30 днів після МІ. Кумулятивна виживаність для всіх хворих з МІ в перші 30 днів становила 87 %, через 6 міс — 83 %, через 1 рік — 81 %, через 2 роки — 75 %, через 3 роки — 69 % (рис. 4).

Ми виявили, що летальність після інсульту була зумовлена патогенетичним механізмом його розвитку (рис. 5).

Вказані розбіжності були спричинені переважно достовірною ( $p = 0,001$ ) різницею щодо кумулятивної виживаності між хворими з ЛАК та КЕ підтипами протягом трьох років (таблиця).

Привертає увагу, що найбільший рівень летальності спостерігали у хворих з КЕ підтипом протягом усього періоду спостережень, достовірно меншою частота фатальних випадків була у разі АТ та НВ підтипу, причому два останні показники суттєво не відрізнялися між собою, особливо протягом двох років. У хворих з ЛАК підтипом смертність була найменшою (в 2,5—3 рази меншою, ніж у хворих з АТ, КЕ та НВ підтипами протягом 2 років).

Ураховуючи «значний внесок» летальності протягом перших 30 днів у смертність протягом досліджуваного періоду, що може впливати на загальну картину наслідків інсульту, важливо проаналізувати частоту летальності хворих після їх виписування зі стаціонару (рис. 6).

Таблиця  
Кумулятивна виживаність протягом 3 років спостереження, смертність/виживаність

Тип МІ	30 днів	6 міс	1 рік	2 роки	3 роки
АТ	13/87	17/83	19/81	23/77	27/73
КЕ	20/80	29/71	35/65	43/57	46/54
ЛАК	0/100	1/99	7/93	9/91	21/79
НВ	11/89	16/84	18/82	25/75	32/68

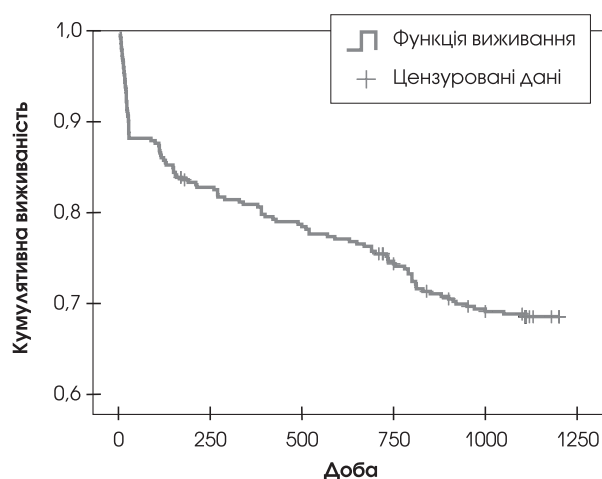


Рис. 4. Графік виживання, побудований за методом Каплана—Мейєра, для всіх хворих з МІ

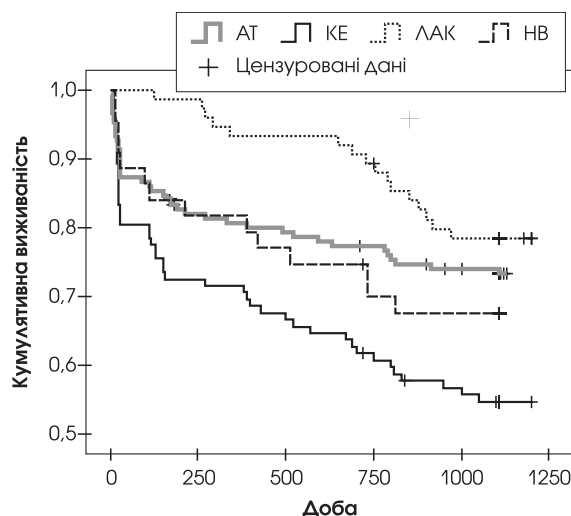


Рис. 5. Графік виживання, побудований за методом Каплана—Мейєра, залежно від підтипу МІ

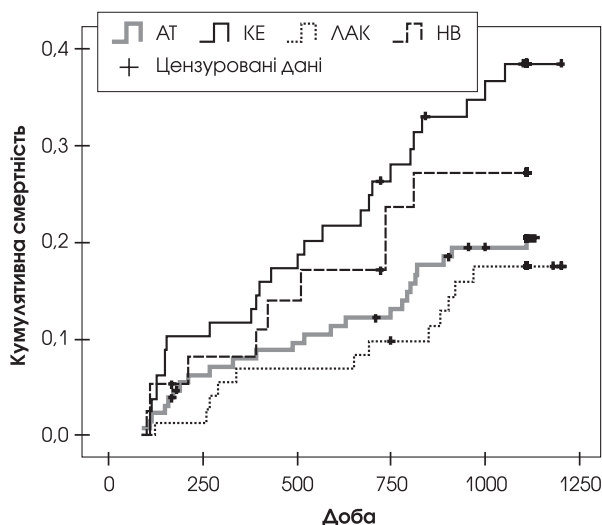


Рис. 6. Кумулятивна смертність тих, хто вижив упродовж перших 30 днів після МІ, залежно від підтипу інсульту ( $p < 0,05$ )

Після виключення з аналізу хворих, які померли протягом перших 30 діб, кумулятивна смертність наприкінці періоду спостереження була найбільшою у разі КЕ підтипу (32 %), найменшою — у разі ЛАК (16 %). Досить великий ризик смерті зберігався для хворих з НВ підтипом інсульту (24 %). Привертає увагу нерівномірний розподіл показника ризику смерті за роками, профіль якого відрізнявся залежно від підтипу. Для КЕ підтипу ризик смерті в перший рік становив 19 % (причому 11 % з них припадали на перші 180 діб) і був найбільшим порівняно з іншими періодами спостереження (4 та 9 % за 2-й та 3-й рік відповідно). Подібний напрямок змін показника летальності (тобто найбільше зростання протягом 180 діб) спостерігали також для підтипів АТ і НВ. Водночас для лакунарного інфаркту відзначено іншу динаміку показника: найменше порівняно з іншими підтипами зростання в перший рік (7 %), уповільнення зростання протягом другого року (9 %) та підйом показника летальності до 16 % впродовж 3-го року, що майже наблизило його до аналогічного показника у разі АТ підтипу. На перший погляд, це може здаватися несподіваним фактом, адже хворі з лакунарним інфарктом переважно мають легкий та помірний неврологічний дефіцит, чверть з них виписують зі стаціонару без функціональних розладів. Але, враховуючи, що лакунарний інфаркт, за даними А. Arboix та співавт. [4], супроводжується артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і гіперхолестеринемією, а також запускає розвиток судинної деменції, прояви якої констатують більше ніж у половини хворих вже в перший місяць після інфаркту, стає зрозумілим такий високий відсоток фатальних наслідків.

Виявлено помірний достовірний кореляційний зв'язок між віком та кількістю летальних наслідків

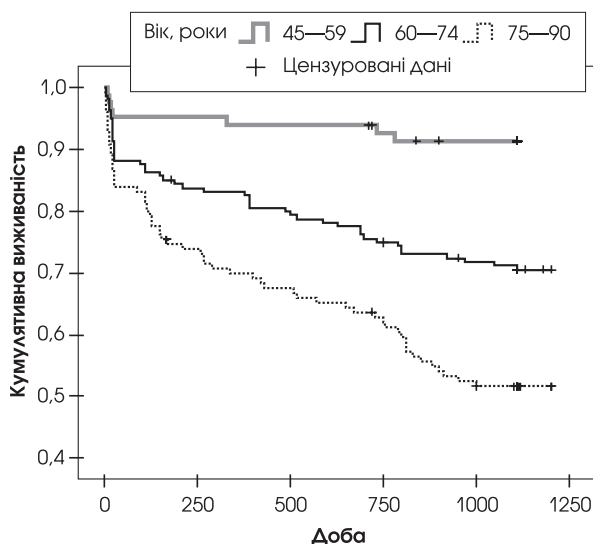


Рис. 7. Аналіз кумулятивної виживаності за методом Каплана—Мейєра в різних вікових групах

(0,357—0,398) за всіх патогенетичних підтипів інсульту.

Аналіз виживаності за методом Каплана—Мейєра дав змогу встановити, що в групі хворих віком 45—59 років виживаність була найбільшою і становила 91 %, а у віковій групі 75—90 років — найменшою (54 %) ( $p < 0,05$ ). Ця закономірність простежувалася незалежно від підтипу МІ, а також незалежно від статі хворих (рис. 7).

Натомість нами не виявлено достовірної різниці між трирічною виживаністю у чоловіків та жінок, хоча і спостерігалася тенденція до збільшення кумулятивної трирічної летальності у жінок ( $p = 0,143$ ) (рис. 8).

Ми також дослідили прогностичне значення таких чинників, як підтип інсульту, вік та стать, щодо летального наслідку за допомогою методу пропорційних ризиків Кокса. Виявилось, що лише підтип інсульту та вік хворих були незалежними предикторами летальності протягом 3 років.

У літературі трапляються суперечливі дані щодо зв'язку між статтю та рівнем летальності, що пояснюється відмінностями етнічного характеру та різною кількістю досліджених. Так, за даними М. Niwada та співавт. [10], жінки мали більшу кількість фатальних випадків протягом 14 діб та 6 міс після інсульту. Автори визнали стать незалежним предиктором смерті та залежності від оточуючих через 6 міс. У роботі G. Staaf та співавт. [12] вік та чоловіча стать були незалежними прогностичними чинниками щодо смерті тільки у разі ЛАК інфаркту. Отримані нами результати певною мірою узгоджуються з результатами А. Di Carlo та співавт. [6], згідно з якими стать не впливала на 3-місячну виживаність, а також з даними Q.T. Chen та співавт. [5] і G.W. Petty та співавт. [11], які також дійшли висновку, що стать не впливає на прогноз інсульту. Хоча, можливо, збільшення кількості хворих у нашій роботі спричинить трансформацію деяких показників.

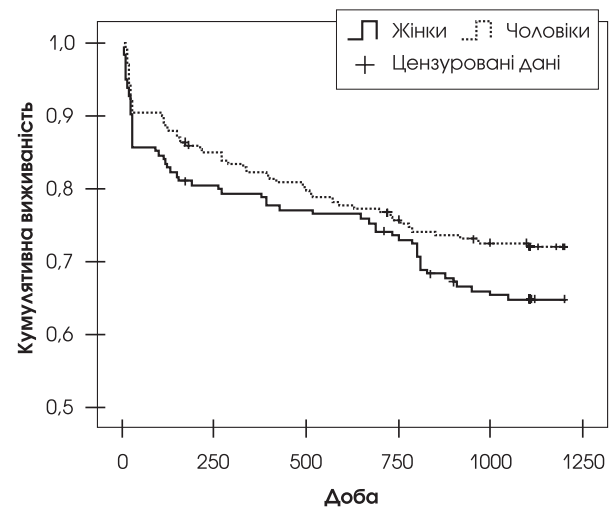


Рис. 8. Зв'язок кумулятивної виживаності зі статтю

## Висновки

Виживаність після ішемічного інсульту пов'язана з патогенетичним механізмом його розвитку: найбільшу частоту летальних випадків протягом 3 років виявлено у разі кардіоемболічного підтипу інсульту, найменшу — у разі лакунарного інфаркту.

Встановлено помірний достовірний кореляційний зв'язок між віком та кількістю летальних наслідків для всіх патогенетичних підтипів інсульту.

Підтип інсульту та вік — незалежні предиктори смертності протягом 3 років.

## Література

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика.— М.: Мед. информ. агентство.— 2007.— 475 с.
2. Мищенко Т.С. Лечение мозгового инсульта: на пути к полному использованию возможностей терапевтического окна // Здоров'я України.— 2009.— № 1—2.— С. 12—15.
3. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke.— 1993.— Vol. 24.— P. 35—41.
4. Arboix A., Font A., Garro C. et al. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2007.— Vol. 78, N. 12.— P. 1392—1394.
5. Chen Q.T., Ling R. A 1—4 year follow-up study of 306 cases of stroke // Stroke.— 1985.— Vol. 16.— N 2.— P. 323—327.
6. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M., European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry // Stroke.— 2003.— Vol. 34, N 5.— P. 1114—1119.
7. Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J. et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study // Stroke.— 1998.— Vol. 29, N. 12.— P. 2491—2500.
8. Hillen T., Coshall C., Tilling K. et al., South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register // Stroke.— 2003.— Vol. 34, N 6.— P. 1457—1463.
9. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study // Stroke.— 2001.— Vol. 32, N 12.— P. 2735—2740.
10. Niewada M., Kobayashi A., Sandercock P.A. et al., International Stroke Trial Collaborative Group. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial // Neuroepidemiology.— 2005.— Vol. 24.— P. 123—138.
11. Petty G.W., Brown R.D. Jr., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence // Stroke.— 2000.— Vol. 31, N. 5.— P. 1062—1068.
12. Staaf G., Lindgren A., Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke // Stroke.— 2001.— Vol. 32, N. 11.— P. 2592—2596.
13. Talelli P., Greenwood R.J. Recurrent stroke: where do we stand with the secondary prevention of noncardioembolic ischaemic strokes? // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.— 2008.— Vol. 2, N. 5.— P. 387—405.
14. Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation.— 2006.— Vol. 113, N 6.— P. e85—151.
15. Tunstall-Pedoe H. Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report.— Geneva: World Health Organization, 2005.

Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО, О.Л. МАРКУЛАН, Л.И. ТРЕПЕТ,  
Н.М. ЛАСКАРЖЕВСКАЯ, Т.М. ЧЕРЕНЬКО

## Трехлетняя выживаемость после ишемического инсульта: влияние подтипа, пола и возраста

**Цель** — изучение показателей трехлетней выживаемости у больных с ишемическим инсультом и установление связей с подтипом инсульта, возрастом и полом.

**Материалы и методы.** Обследовано 372 больных в течение 3 лет после первичного ишемического инсульта. Проведены клинично-неврологическое и инструментальное обследование, общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, магнитно-резонансная и спиральная компьютерная томография головного мозга, дуплексное сканирование мозговых сосудов, УЗИ сосудов сердца, эхокардиоскопия.

**Результаты.** Атеротромботический подтип инсульта установлен у 151 больного, кардиоэмболический — у 102, лакунарный инфаркт — у 75 и у 44 больных не удалось выявить подтип инсульта. В зависимости от патогенеза инсульты отличались по распределению полов, однако достоверные отличия в соотношении мужчин и женщин установлены только для кардиоэмболического и лакунарного подтипов. Наибольший процент фатальных случаев наблюдался при кардиоэмболическом инсульте, достоверно меньшей была смертность при атеротромботическом инсульте и инсульте неопределенного характера. Наименьшей частотой фатальных случаев характеризовался лакунарный инфаркт. Выявлена умеренная достоверная связь между возрастом и количеством летальных случаев для всех патогенетических подтипов инсульта. С помощью метода пропорциональных рисков Кокса определено прогностическое значение подтипа инсульта, возраста и пола больного относительно летальных последствий.

**Выводы.** Выживаемость после ишемического инсульта обусловлена патогенетическим механизмом его развития. Подтип инсульта и возраст — независимые предикторы смертности в течение 3 лет.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, выживаемость, патогенетический подтип инсульта, фатальные последствия.

Yu.I. GOLOVCHENKO, O.L. MARKULAN,  
L.I. TREPET, N.M. LASKARGEVSKA, T.M. CHERENKO

### **3-years survival after ischemic stroke: influence of subtype, sex and age**

**Purpose** – to study indicants of 3-years survival in ischemic stroke patients and determinate association with stroke subtype, sex and age.

**Methods and subjects.** Results of examination of 372 patients with first ischemic stroke during 3 years are represented in this article. Clinical-neurological and instrumental examination, common and biochemic haemanalysis, coagulogram, CT, MRI, ultrasound heart vessels examination, duplex ultrasonography screening of cerebral vessels have been carried out.

**Results.** Aterotrombotic genesis of stroke was determined in 151 patients, 102 patients had cardioembolic nature of stroke, lacunar stroke was diagnosed in 75 patients and it was impossible to find out subtype of stroke in 44 patients. Cardioembolic subtype have had the highest rate of death cases, atherothrombotic stroke and undetermined stroke have had significant lower rate of fatality incidents and the lowest frequency of death has been found for lacunar stroke. Moderate reliable association between age and death for all stroke subtypes has been detected. Prognostic value of stroke subtype, age and sex regarding fatality consequences has been determined by using Cox proportional hazards regression analysis.

**Conclusions.** Survival after stroke is related to pathogenic subtype. Stroke subtype and age were found as independent predictors of 3-years mortality.

**Key words:** ischemic stroke, survival, pathogenic stroke subtype, fatality consequences.



Я.Ю. ГОМЗА

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Порушення вестибулярної функції лабіринту у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію за даними навантажувальних проб

**Мета** — визначити ознаки порушень вестибулярної функції лабіринту у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ).

**Матеріали і методи.** Обстежено 40 хворих на ДЕ. Вестибулометрія включала навантажувальні проби: обертальну пробу Барані; пробу вестибулярної ілюзії протиобертання; калоричну пробу; електроністамографія — дослідження спонтанного, позиційного, експериментального ністагму.

**Результати.** За результатами дослідження експериментального ністагму при навантажувальних реакціях в обертальній пробі Барані та калоричній пробі порушення реактивності лабіринту виявлено у 27 (67,5 %) хворих на ДЕ. Гіперрефлексію, яка свідчить про наявність периферійного вестибулярного синдрому, діагностовано у 16 (40,0 %), гіперрефлексію, яка також є ознакою периферійного вестибулярного синдрому, — в 11 (27,5 %) хворих. Функція лабіринту була у межах норми тільки у 13 (32,5 %) обстежуваних.

**Висновки.** У 67,5 % хворих на ДЕ спостерігають поєднаний вестибулярний синдром (центральний і периферійний), що свідчить про залучення в патологічний процес рецепторів лабіринту.

**Ключові слова:** вестибулярна дисфункція, дисциркуляторна енцефалопатія.

Частою патологією, що призводить до порушення рівноваги, запаморочення, особливо в осіб похилого віку, є цереброваскулярні захворювання з явищами недостатності мозкового кровообігу [8, 10, 16, 25], які найчастіше розвиваються на тлі вже сформованої хронічної цереброваскулярної недостатності [11, 13]. У 65 років близько 30 % людей періодично відчувають напади запаморочення і порушення рівноваги. Враховуючи значну частоту цереброваскулярної патології [6, 15], це велика кількість хворих. З віком кількість людей, які страждають на запаморочення і порушення рівноваги, збільшується [23, 24].

Хронічна недостатність мозкового кровообігу майже завжди виникає в разі склеротичного звуження артерій і дуже рідко — за іншої патології [1, 22]. Запаморочення і порушення рівноваги, за даними низки авторів, є першим і найчастішим симптомом вертебрально-базиллярної недостатності [3, 17, 18], і, навпаки, вертебрально-базиллярна недостатність належить до найчастіших причин пору-

шення рівноваги і координації рухів [3, 2, 1]. Вертебрально-базиллярна недостатність призводить до порушення живлення мозкової тканини в стовбурі мозку, мості і повздожньому мозку, мозочку, потиличній і висковій ділянках кори, лабіринті [14, 21]. Особливо чутливі до зниження кровотоку в базиллярній артерії вестибулярні ядра, які займають велику ділянку в латеральній частині стовбуру мозку. Ішемія в цій ділянці часто призводить до появи вестибулярних центральних симптомів [2, 5, 9, 12]. Проте на сьогодні характер периферійних вестибулярних симптомів (порушення вестибулярної функції внутрішнього вуха) у хворих на судинні захворювання головного мозку практично не вивчений, таких даних в літературі немає. Це потребує подальших досліджень з метою вдосконалення якості надання медичної допомоги цій категорії хворих.

Повільно прогресуюче порушення мозкового кровообігу — дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) — розвивається на тлі артеріальної гіпертензії, атеросклерозу тощо. Одним із механізмів її розвитку є дис-

пропорція між потребою та забезпеченням тканин головного мозку повноцінним кровопостачанням, що може призводити до лакунарного інфаркту мозку. Розрізняють три стадії ДЕ, і вже перша характеризується наявністю запаморочення, яке є одним із трьох основних симптомів цієї стадії. Надалі вестибулярні симптоми наростають, і друга стадія характеризується наявністю виражених вестибулярних, координаційних, атактичних розладів, часто виникають вегетативно-судинні пароксизми, які досягають найбільшої вираженості на третій стадії хвороби [7].

Виявити порушення функції внутрішнього вуха — лабіринту — у таких хворих можуть допомогти навантажувальні проби вестибулометричного обстеження.

**Мета дослідження** — визначити ознаки порушень вестибулярної функції лабіринту у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

Завдання дослідження — дослідити вияви периферійних вестибулярних порушень у хворих на ДЕ за допомогою навантажувальних проб вестибулометрії.

### Матеріали і методи

Обстежено 40 хворих на ДЕ, які перебували на плановому стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні та мали 2-у стадію захворювання. Вік хворих — від 35 до 60 років. Середній вік —  $(50,0 \pm 1,0)$  року. Серед них було 16 (40,0 %) жінок та 24 (60,0 %) чоловіки. Всі хворі підлягали загальноклінічному та ендоскопічному обстеженню ЛОР-органів. До досліджуваної групи включали хворих, у яких не виявлено клінічно значущих патологічних змін ЛОР-органів. Вестибулометричне обстеження виконували в клініці кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Навантажувальні проби вестибулярного апарату проводили згідно з методикою, запропонованою у 1988 р. В.Г. Базаровим [4], яка передбачає використання таких тестів: обертальної проби Барані; проби вестибулярної ілюзії протиобертання (ВІП); калоричної проби. Електроністагмографія

включала дослідження спонтанного, позиційного, та експериментального ністагму.

При статистичній обробці отриманих результатів вірогідність різниці оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Різницю між показниками вважали достовірною при  $p < 0,05$ . Статистичну обробку проводили за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2007 і пакета програм Statistica 5.0, 6.0.

### Результати та обговорення

Під час проведення електроністагмографії спонтанний ністагм виявили у 38 (95,0 %) хворих. Інтенсивність ністагму першого ступеня (дрібно-розмашистий ністагм) спостерігали у 29 (72,5 %), другого ступеня (середньорозмашистий ністагм) — у 9 (22,5 %) хворих.

Позиційний ністагм реєстрували у 38 (95,0 %) хворих. У 6 з них (15,0 %) — першого ступеня за Nylen, що може свідчити про наявність центрального вестибулярного синдрому, у 32 (80,0 %) — третього ступеня, що може свідчити про наявність як центрального, так і периферійного вестибулярного синдрому [4].

Результати навантажувальних проб наведено в таблиці.

Реактивність лабіринту у хворих на ДЕ в різних навантажувальних тестах наведена на рисунку.

При дослідженні експериментального ністагму в обертальній пробі Барані норморефлексію лабіринтів виявлено у 9 (22,5 %) обстежуваних, гіпорефлексію — у 25 (62,5 %), гіперрефлексію — у 6 (15,0 %).

При дослідженні експериментального ністагму в калоричній пробі при холодній калоризації лабіринтів норморефлексію лабіринтів виявлено у 13 (32,5 %) обстежуваних, гіпорефлексію — у 16 (40,0 %), гіперрефлексію — у 11 (27,5 %) хворих.

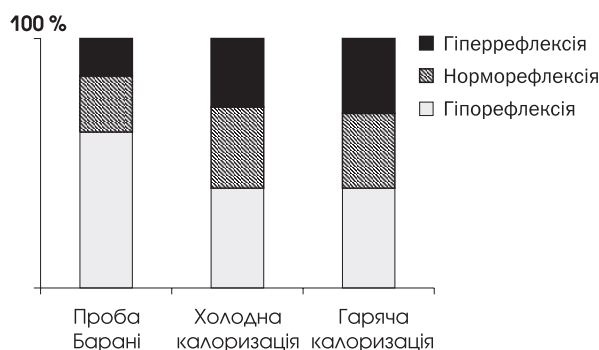
При дослідженні експериментального ністагму в калоричній пробі при гарячій калоризації лабіринтів норморефлексію лабіринтів виявлено у 12

### Т а б л и ц я

#### Зведені результати навантажувальних проб вестибулометрії у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію

Відхилення показників навантажувальних проб	Обертальна проба Барані		Калорична проба			Проба ВІП
	ПР	ЛП	Холодна калоризація		ПР	
			ПР	ЛП		ПР
Тривалість параметрів ністагмової реакції, с	25,7 ± 1,1	19,2 ± 0,8	104,4 ± 9,0	17,8 ± 0,9	111,7 ± 9,4	40,6 ± 4,4
Кількість хворих з асиметрією параметрів ністагмової реакції	6 (15,0 %)	14 (35,0 %)	9 (22,5 %)	8 (20,0 %)	16 (40,0 %)	19 (47,5 %)
Асиметрія параметрів ністагмової реакції, с	42,5 ± 2,7	20,4 ± 1,0	76,7 ± 7,9	12,6 ± 0,5	50,5 ± 2,7	35,6 ± 1,7
Кількість хворих з ВВР I ступеня	18 (45 %)	3 (7,5 %)		7 (17,5 %)		12 (30,0 %)
II ступеня	13 (32,5 %)	1 (2,5 %)		—		7 (17,5 %)
III ступеня	3 (7,5 %)	—		—		3 (7,5 %)

ПР — період реакції, ЛП — латентний період, ВВР — вестибуло-вегетативні реакції.



**Рисунок.** Реактивність лабіринту у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію в різних навантажувальних тестах (n = 40)

(30,0 %) обстежуваних, гіпорефлексію — у 16 (40,0 %), гіперрефлексію — у 12 (30,0 %) хворих.

Таким чином, при навантажувальних реакціях у обертальній пробі Барані та калоричній пробі порушення реактивності лабіринту виявлено у 27 хворих на ДЕ: гіпорефлексію, яка свідчить про наявність периферійного вестибулярного синдрому, діагностовано у 16 (40,0 %), гіперрефлексію, яка також є ознакою периферійного вестибулярного синдрому, — у 11 (27,5 %) хворих. Функція лабіринту була у межах норми тільки у 13 (32,5 %).

## Література

- Агаханова Д.Г. Головокружение как один из симптомов начальной проявлений неполноценности кровоснабжения мозга при нейрциркуляторных дистониях // Журн. невропатол. и психиатр.— 1981.— Т. 81, вып. 9.— С. 1294—1297.
- Алексеева Н.С., Кистенев Б.А., Лаврова С.В. Диагностическая ценность кохлеовестибулярного синдрома в объективизации начальных форм сосудисто-мозговой недостаточности при артериальной гипертензии // Неврологические и психиатрические аспекты ранних форм цереброваскулярной патологии.— М., 1983.— С. 17—18.
- Антонов И.П., Гиткина Л.С., Шалькевич В.Б. Систематизированное головокружение при проходящем нарушении кровообращения в системе вертебро-базиллярных артерий // Матер. II Съезда невропатологов и психиатров Узбекистана.— Ташкент, 1987.— С. 10—13.
- Базаров В.Г. Клиническая вестибулометрия.— К., 1988.— 197 с.
- Бурак Г.Г., Ольшанникова В.В. Морфометрические исследования ядер вестибулярного комплекса при нарушениях кровотока в вертебро-базиллярной системе // Журн. ушных, носовых и горловых болезней.— 1987.— № 5.— С. 32—37.
- Бурчинский С.Г. Стресс-протекторные аспекты нейрометаболической фармакопрофилактики // Мистецтво лікування.— 2008.— № 1 (47).— С. 73—75.
- Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи.— К.: Наук. думка, 1999.— 250 с.
- Головченко Ю., Адаменко Р. Применение бетасерка в лечении больных с головокружениями сосудистого генеза // Лечащий врач.— 2003.— № 8.— С. 18—19.
- Гофман В.Р., Кориюкин В.Е., Решетников В.Н., Усачев В.И. Асимметрия и компенсация вестибулярной функции при поражении ушного лабиринта.— СПб: Оргтехиздат, 1994.— 115 с.
- Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты // Consilium medicum Ukraina.— 2007.— Т. 1, № 7.— С. 28—32.
- Мищенко Т.С., Дмитриева Е.В. Сосудистая деменция: диагностика, лечение, профилактика // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 2 (6).— С. 16—20.

Порушення реактивності внутрішнього вуха спостерігали в усіх випадках на тлі дисоціації вестибулярних реакцій — вестибуло-сенсорних, вестибуло-соматичних і вестибуло-вегетативних, тому у жодного хворого не вдалося діагностувати чистий периферійний вестибулярний синдром, але виявлено поєднані порушення вестибулярного аналізатора (центральної і периферійної) у 27 (67,5 %) хворих на ДЕ.

За вираженістю проявів вестибулярних реакцій переважно діагностували поєднаний постійний за перебігом, середнього ступеня тяжкості вестибулярний синдром — у 19 (47,5 %) хворих. Поєднаний нападаподібний середнього ступеня тяжкості вестибулярний синдром зареєстровано у 2 (5,0 %) пацієнтів, поєднаний постійний легкого ступеня — у 3 (7,5 %), поєднаний постійний тяжкий — у 3 (7,5 %).

## Висновки

У 67,5 % хворих на дисциркуляторну енцефалопатію виявлено поєднаний вестибулярний синдром (центральної і периферійної), що свідчить про залучення в патологічний процес рецепторів лабіринту. Подальші дослідження в цьому напрямі є перспективними, і їхні результати слід урахувати при призначенні лікування таким пацієнтам.

- Мьюрсел Я.Р. Диагностика кохлеовестибулярных расстройств при проходящих нарушениях кровообращения в вертебро-базиллярной системе: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Таллин, 1984.— 20 с.
- Пашковський В.М., Іванюк О.П., Кривецька І.І., Жуковський О.О. Динаміка когнітивних функцій у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію при застосуванні карведилу та Краталу // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 3 (4).— С. 49—52.
- Помухіна А.Н. Нарушение кровообращения в вертебробазиллярной системе как одна из причин дисфункции вестибулярного анализатора при болезни Меньера: Автореф. дис. ...д-ра мед.наук.— М.,1980.— 34 с.
- Соколова Л.І., Ласкаржевська Н.М., Тимрієнко А.В. та ін. Клінічна ефективність препарату Гілоба фітосоми у хворих на різні періоди після ішемічного інсульту // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 3 (4).— С. 71—75.
- Трошин В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы.— Нижний Новгород: Нижполиграф, 1992.— 302 с.
- Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга.— М.: Медицина, 1976.— 284 с.
- Barber H.O., Dionne J. Vestibular findings in vertebro-basilar ischemia // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.— 1971.— Vol. 80, N 7.— P. 805—813.
- Ferbert A., Bruckmann H., Drummen R. Clinical features of proven basilar artery occlusion // Stroke.— 1990.— Vol. 21, N 8.— P. 1135—1142.
- Kikuchi S., Kaga K., Yamasoba T. et al. Slow blood flow of the vertebrobasilar system in patients with dizziness and vertigo // Acta OtoLaryngologica.— 1993.— Vol. 113, N 3.— P. 257—260.
- Naritomi H.F., Meyer J.S. Pathogenesis of transient ischaemic attacks within the vertebrobasilar arterial system // Arch. Neurol.— 1979.— Vol. 36, N 2.— P. 121—128.
- Nichtweis M., Wiegand C., Hundsdorf W. Zerebrale Ichamien junger Erwachsener. Typische Ursachen und diagnostische Probleme // Nervenarzt.— 1990.— Bd. 61, N 8.— S. 472—481.
- Sidebotham P. Balance through the ages of man // J. Laryngol. Otol.— 1988.— Vol. 102, N 3.— P. 203—208.
- Taguchi K., Kikukawa M., Miyashita Y. et al. Relationship between movements of the head and the center of gravity of the body in Meniere's disease // Auris Nasus Larynx.— 1986.— Vol. 13, suppl. 2.— P. 161—169.
- Tuohimaa P. Vestibular disturbances after mild head injury // Acta Otolaryngol.— 1978.— Vol. 359.— P. 1—59.

Я.Ю. ГОМЗА

## Нарушения вестибулярной функции лабиринта у больных дисциркуляторной энцефалопатией по данным нагрузочных проб

**Цель** — определить признаки нарушений вестибулярной функции лабиринта у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

**Материалы и методы.** Обследовано 40 больных ДЭ. Вестибулометрия включала нагрузочные пробы: вращательную пробу Барани; пробу вестибулярной иллюзии противовращения; калорическую пробу; электронистагмография — исследование спонтанного, позиционного, экспериментального нистагма.

**Результаты.** По результатам исследования экспериментального нистагма при нагрузочных реакциях во вращательной пробе Барани и калорической пробе нарушения реактивности лабиринта выявлены у 27 (67,5 %) больных ДЭ. Гипорефлексия, которая свидетельствует о наличии периферического вестибулярного синдрома, диагностирована у 16 (40,0 %), гиперрефлексия, которая также является признаком периферического вестибулярного синдрома, — у 11 (27,5 %). Функция лабиринта находилась в границах нормы только у 13 (32,5 %) обследованных.

**Выводы.** У 67,5 % обследованных больных ДЭ наблюдают сочетанный вестибулярный синдром (центральный и периферический), что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс рецепторов лабиринта.

**Ключевые слова:** вестибулярная дисфункция, дисциркуляторная энцефалопатия.

Ya.Yu. GOMZA

## Labyrinths function disturbances in patients with dyscirculatory encephalopathy by charging trials

**Purpose** – to reveal inner ear vestibular function disturbances symptoms in patients with dyscirculatory encephalopathy.

**Materials and subjects.** 40 patients with dyscirculatory encephalopathy were examined. They underwent charging trials of vestibulometry: rotative test Barany, illusion of contrarotation test, caloric test, electronystagmography.

**Results.** During charging trials – there were revealed inner ear vestibular function disturbances symptoms in 27 (67.5 %) patients with dyscirculatory encephalopathy: hyporeflexia of labyrinths in 16 (40.0 %) patients, hyperreflexia of labyrinths in 11 (27.5 %) patients. Function of labyrinths was in norm in 13 (32.5 %) patients.

**Conclusions.** The combine – peripheral and central vestibular syndrome was determined in 67.5 % patients with dyscirculatory encephalopathy by charging trials evidences labyrinths vestibular function disturbances. That should be taken into account during administration of treatment to such patients.

**Key words:** vestibular dysfunction, dyscirculatory encephalopathy.



Н.В. ПАШКОВСЬКА

Буковинський державний медичний університет,  
Чернівці

## Динаміка показників інтенсивності апоптозу у хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі застосування цитиколіну

**Мета** — з'ясування особливостей динаміки показників інтенсивності апоптозу у хворих на діабетичну енцефалопатію при застосуванні у комплексному лікуванні цитиколіну.

**Матеріали і методи.** Обстежено 73 пацієнти з діабетичною енцефалопатією: у 31 — захворювання перебігло на тлі цукрового діабету 1 типу та у 42 — 2 типу. Хворі першої групи (23 особи) отримували базисне лікування, другої (34 хворих) — додатково церебропротекторний препарат Цераксон (цитиколін).

**Результати.** В обстежених хворих відзначено зростання рівня сироваткового фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , збільшення експресії Fas-ліганда родини рецепторів фактора некрозу пухлин та гранзіму В на тлі зменшення вмісту розчинного антиапоптичного фактора sbal-2 та зростання кількості десквамованих ендотеліоцитів у крові з вірогідно більшим ступенем змін за цукрового діабету 2 типу. Застосування цитиколіну сприяло зменшенню вмісту індукторів та зростанню експресії інгібітора апоптозу із зниженням показника ендотеліоцитемії.

**Висновки.** Цитиколін виявив високу ефективність у лікуванні хворих на діабетичну енцефалопатію як препарат, що має цитопротекторну дію, яка реалізується шляхом гальмування індукції апоптозу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, енцефалопатія, апоптоз, цитиколін.

Останнім часом цукровий діабет (ЦД) набув ознак «неінфекційної епідемії», яка охопила близько одного мільйона населення нашої країни. Водночас, за даними епідеміологічних досліджень, реальний показник є у 3—4 рази вищим за рахунок недіагностованих випадків цього захворювання [3]. На сьогодні у світі зареєстровано близько чверті мільярда хворих на ЦД, а за прогнозами експертів ВОЗ, до 2030 р. очікується збільшення цього показника у півтора разу [6].

Разом із зростанням поширеності ЦД збільшується частота його хронічних ускладнень, серед яких важливе місце посідають цереброваскулярні захворювання. Так, наявність ЦД підвищує ризик виникнення гострих порушень мозкового кровообігу в 6 разів із зростанням ризику смерті від них майже втричі [10].

Хронічні ураження центральної нервової системи при ЦД називають діабетичною енцефалопатією (ДЕ), що є стійкою церебральною патологією,

яка виникає внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень, клінічно виявляється неврозоподібними дефектами, органічною неврологічною й вегетативною церебральною симптоматикою [1].

В основі формування церебральних патологічних змін за енцефалопатії будь-якої етіології лежить загибель нейронів. Нейрональний апоптоз — це запрограмована смерть нейронів у результаті ендогенних внутрішньоклітинних процесів, що запускаються «суїцидними» генами. Вона полягає у зменшенні розмірів клітин, секвестрації тіла нейрона на тільця, які фагоцитуються сусідніми клітинами. Програма апоптозу контролюється нейротрофічними чинниками, гормонами і медіаторами. Хронічна ішемія призводить до відстроченої загибелі олігодендроцитів унаслідок активації системи каспаз. Це спричиняє прогресуючу демієлінізацію аксонів, насамперед у білій речовині великих півкуль [10].

Головним чинником індукції клітинної загибелі у хворих на ЦД є хронічна гіперглікемія, що призводить до неферментативного глікозилювання білків, оксидантного стресу, кінцеві продукти яких мають потужну проапоптотичну дію. Важливу роль у цьому відіграє порушення фосфоліпідного складу клітинних мембран, що спричиняє вихід фосфатидилсерину з внутрішнього моношару у зовнішній [2, 11], тому актуальним є пошук препаратів, здатних відновити фосфоліпідний баланс клітин, інгібуючи при цьому процеси їх запрограмованої загибелі, у хворих на ДЕ.

**Мета дослідження** — з'ясування особливостей динаміки показників інтенсивності апоптозу у хворих на діабетичну енцефалопатію при застосуванні у комплексному лікуванні цитиколіну.

### Матеріали і методи

Обстежено 73 пацієнти з діабетичною енцефалопатією та 20 практично здорових осіб, які склали контрольну групу.

ДЕ встановлено у 31 хворого на ЦД 1 типу (1-ша група) та у 42 пацієнтів із ЦД 2 типу (2-га група). Серед хворих на ЦД 1 типу в 11 було діагностовано ДЕ I стадії, у 12 — II, у 8 — III. 12 пацієнтів із ЦД 2 типу мали ДЕ I стадії, 17 — II, 13 — III.

Діагноз енцефалопатії встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик.

Для оцінки динаміки показників інтенсивності апоптозу у хворих на ДЕ було створено дві групи. Хворі першої групи (23 особи) отримували стандартне лікування ДЕ, що включало, окрім адекватної гіпоглікемічної терапії, вазоактивні та ноотропні препарати. Пацієнти другої групи (34 хворих) на тлі стандартного лікування отримували церебропротекторний препарат цитиколін (Цераксон) у дозі 600 мг/добу впродовж 5—6 тижнів.

Вміст у сироватці крові показників інтенсивності апоптозу, зокрема фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),

Fas-ліганда родини рецепторів фактора некрозу пухлин FasL/Apo-1 (CD95), антиапоптотичного протеїну sBcl-2, гранзиму B (Gr-B), визначали імуноферментним методом із застосуванням комерційних тест-систем фірм «Diaclone» (Франція) та «Bender MedSystems» (Австрія).

Кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н. Петрищева та співавт. [5].

Отримані результати обробляли за допомогою статистичної програми «Biostat». Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування визначали за парним критерієм Стюдента.

### Результати та обговорення

Серед різних моделей клітинної загибелі апоптоз, що індукується через CD95 і рецептор TNF, вважається найбільш біологічно значущим. CD95 (Fas або APO-1) — трансмембранний глікопротеїн. Зв'язування цієї молекули з Fas-лігандом призводить до індукції запрограмованої клітинної загибелі. CD95 представлений на CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, В-лімфоцитах. За активації клітин експресія цієї молекули збільшується [12].

Отримані результати засвідчили статистично значуще зростання сироваткового вмісту TNF- $\alpha$  у 3,6 разу за ЦД 1 типу та у 4,4 разу за ЦД 2 типу із вірогідною різницею між групами ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). На цьому тлі відбувалося зростання експресії ліганда родини рецепторів фактора некрозу пухлин FasL/Apo-1, причому вірогідно ( $p < 0,001$ ) більше у хворих на інсулінонезалежний ЦД (у 3,3 разу проти 2,3 разу у групі порівняння).

На підставі отриманих даних можна припустити, що Fas-опосередкований апоптоз у хворих на ДЕ перебігає інтенсивніше за наявності ЦД 2 типу.

Дослідження останніх років довели, що гранзими, особливо Gr-B (серинова протеаза, що перет-

Т а б л и ц я 1

Показники інтенсивності апоптозу у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від типу основного захворювання (M  $\pm$  m)

Показник	Контроль (n = 20)	Діабетична енцефалопатія	
		ЦД 1 типу (n = 31)	ЦД 2 типу (n = 42)
TNF- $\alpha$ , пг/мл	24,19 $\pm$ 1,460	86,48 $\pm$ 4,249*	106,50 $\pm$ 3,940**
FasL/Apo-1, пг/мл	15,10 $\pm$ 0,987	34,76 $\pm$ 1,668*	50,07 $\pm$ 1,824**
Gr-B, пг/мл	25,85 $\pm$ 2,739	35,72 $\pm$ 1,904**	44,61 $\pm$ 2,163***
sBcl-2, МЕ/мл	16,0 $\pm$ 0,871	11,65 $\pm$ 0,465*	9,405 $\pm$ 0,492***
Ендотеліоцити, $\cdot 10^4$ /л	3,2 $\pm$ 0,138	14,61 $\pm$ 0,664*	17,24 $\pm$ 0,546***

Вірогідність змін щодо контролю: \*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ ;

Вірогідність змін щодо групи хворих на ЦД 1 типу: #  $p < 0,001$ , ##  $p < 0,01$ .

ворює прокаспазу 3 на активну каспазу 3), відіграють важливу роль в індукції апоптозу [8, 16]. Активна цитотоксичних Т-лімфоцитів призводить до вивільнення з їхніх гранул перфоруину і гранзимів. Вважається, що перфорин утворює у плазматичній мембрані клітин-мішеней пори, через які проникають гранзими. Крім того, зростання вмісту Gr-B може свідчити про інтенсифікацію процесів дестабілізації атеросклеротичних бляшок [15].

У хворих на ДЕ відзначено вірогідне підвищення вмісту сироваткового Gr-B: меншою мірою (на 38,2 %) у обстежених з ЦД 1 типу та вірогідно ( $p < 0,01$ ) більше (на 72,6 %) у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Провідну роль у механізмах клітинної загибелі відіграють мітохондрії, при цьому відбувається збільшення проникності мітохондріальної мембрани. Співвідношення між про- й антиапоптичними членами сімейства Bcl-2 регулює вихід проапоптичних речовин з мітохондрій, що призводить до запуску апоптозу, зокрема цитохрому С. Вихід цитохрому С з мітохондрій спричиняє утворення апоптосом в цитоплазмі, що активує каспазу-9 і запускає клітинну смерть. Антиапоптична дія Bcl-2 пов'язана з нормалізацією функції мітохондрій, що беруть участь у реалізації апоптозу. Механізмами цього процесу є блокування вивільнення з мітохондрій цитохрому С, участь білків Bcl-2 у формуванні трансмембранних мітохондріальних пор, що визначає трансмембранний потенціал, а також вивільнення різних активних сполук та іонів з мітохондрій. Велике значення надають можливості проникнення згаданих білків у ліпідні структури мембран і формування іонних каналів, що впливає на розподіл іонів  $Ca^{2+}$  між ядром, мітохондріями та ендоплазматичним ретикуломом [14].

У нашому дослідженні ДЕ супроводжувалася вірогідним зниженням сироваткового вмісту sBcl-2 на 27,2 % у хворих на ЦД 1 типу та на 41,2 % у пацієнтів з ЦД 2 типу з вірогідною ( $p < 0,01$ ) різницею між групами, що свідчить про запуск апоптозу, причому це більше проявляється за інсулінонезалежного ЦД.

У формуванні церебральних порушень велику роль відіграє ушкодження судинного ендотелію. При цьому клітини ендотелію, що піддалися апоптозу, мають прокоагулянтні властивості і є причиною скупчення активованих тромбоцитів у ділянках, де багато десквамованих ендотеліоцитів. У цих ділянках також спостерігали експозицію позаклітинної матриці, що призводило до гіперкоагуляції. Все це індукує каскад подальших патологічних змін.

У досліджуваних нами хворих показник кількості десквамованих ендотеліоцитів у периферійній крові вірогідно зростав у 4,6 рази за ЦД 1 типу та у 5,3 рази — за ЦД 2 типу із вірогідною різницею між групами ( $p < 0,01$ ), що свідчить про підсилення процесів десквамації ендотеліальних клітин із більшим ступенем прояву у хворих на інсулінонезалежний ЦД.

Кореляційний аналіз виявив тісний кореляційний зв'язок між показником ендотеліоцитемії та сироватковим рівнем FasL/Apo-1 ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,05$ ), що може бути свідченням провідної ролі цього ліганда клітинної загибелі у механізмах програмованої клітинної смерті клітин судинного ендотелію.

Ендотелій у спокійному стані містить незначну кількість Fas і стійкий до ефектів розчинного і мембранозв'язаного FasL унаслідок експресії на ендотелії білка-інгібітора c-FLIP (FADD-like IL-1 $\beta$ -converting enzyme). Артерії з атеросклеротичними змінами на відміну від артерій здорових донорів меншою мірою експресують c-FLIP унаслідок підвищення чутливості ендотелію до Fas-опосередкованого апоптозу під впливом окиснених ліпопротеїдів низької щільності, продуктів глікозилювання тощо. Це може збільшити чутливість ендотелію до апоптозу через активовані Т-лімфоцити, що експресують FasL [12].

Той факт, що виявлені ендотеліальні порушення стосуються саме церебральних судин, підтверджується проведеними нами раніше гістопатологічними дослідженнями [4]. У гістологічних препаратах судин різних ділянок головного мозку померлих, які за життя хворіли на ЦД, встановлено ознаки судинної деформації, периваскулярного набряку, десквамації судинного ендотелію, а також зниження коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів, що свідчить про меншу активність ядра щодо залучення ДНК до синтетичних процесів та можливу наявність ендотеліального апоптозу, в ході якого відбувається маргінація та конденсація ядерного хроматину.

Таким чином, аналізуючи все викладене вище, можна дійти висновку, що ДЕ супроводжується посиленням апоптичних процесів як за Fas-опосередкованим, так і за гранзим-індукованим механізмами. Крім того, зниження вмісту в крові антиапоптичного фактора Bcl-2 дає змогу припустити можливість реалізації сценарію клітинної загибелі мітохондріальним шляхом (рисунок).

Для корекції виявлених змін ми обрали церебропротекторний препарат цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін), що належить до групи нуклеотидів — біомолекул, які відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі. Він є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину), що становить основу клітинних мембран. За рахунок цього препарат виявляє мембраностабілізуювальну та антиоксидантну дію, інгібуючи активність фосфоліпази та знижуючи концентрацію вільних жирних кислот [15].

Застосування на тлі стандартного лікування хворих на ДЕ цитиколіну (Цераксону) дозволило не тільки поліпшити когнітивні функції та зменшити неврологічний дефіцит у досліджуваних пацієнтів, а й оптимізувати показники інтенсивності апоптозу.

Вміст сироваткового TNF- $\alpha$  у хворих, які отримували виключно базисну терапію, мав невірогідну

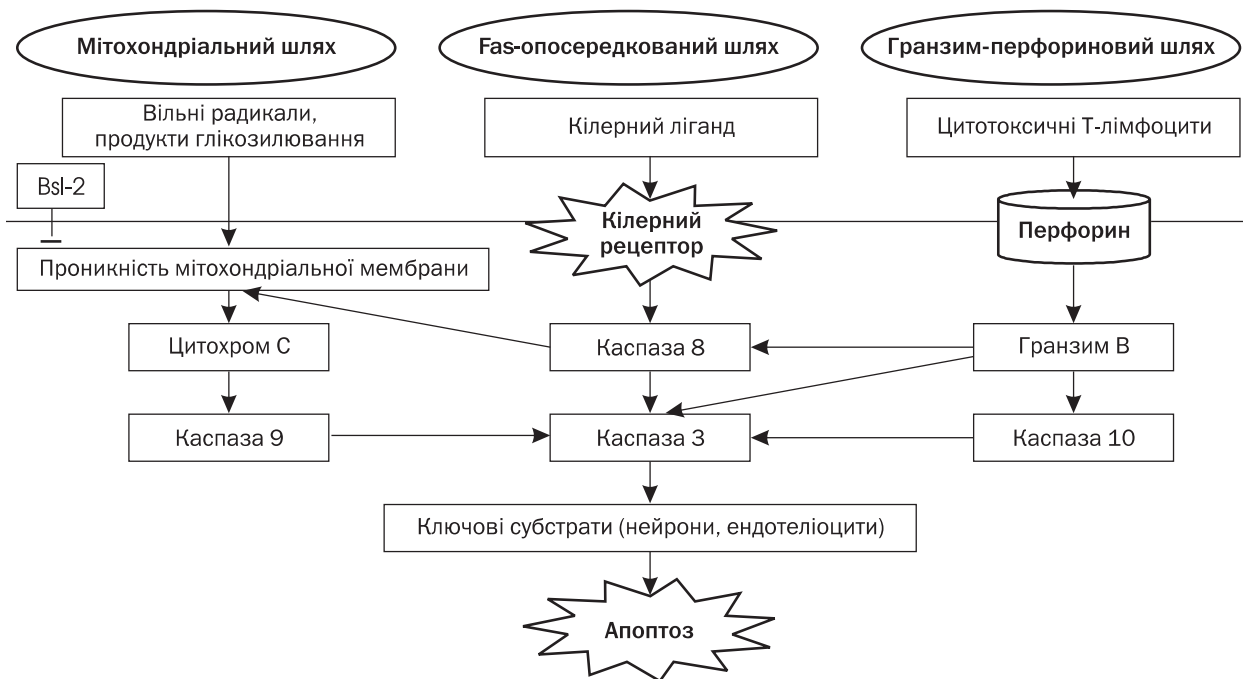


Рисунок. Механізми клітинної загибелі за діабетичної енцефалопатії

тенденцію до зниження (табл. 2). Приєднання до комплексного лікування цитиколіну (Цераксону) сприяло його статистично значущому зменшенню на 22,4 % ( $p < 0,01$ ).

Лікування пацієнтів обох груп супроводжувалося вірогідним зниженням експресії FasL/Apo-1, проте це зменшення було більшим у групі хворих, які отримували цитиколін (Цераксон), — на 33,6 % ( $p < 0,001$ ) проти 13,9 % у пацієнтів, яким проводили терапію виключно базисними препаратами ( $p < 0,05$ ).

У разі застосування стандартного лікування зменшення вмісту Gr-B було невірогідним, тоді як використання у комплексній терапії цитиколіну (Цераксону) сприяло статистично значущому зниженню цього показника на 23,9 % ( $p < 0,001$ ).

Експресія антиапоптичного фактора sBcl-2 вірогідно не змінилася в групі пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію, тоді як у хворих, які

додатково отримували церебропротектор, вона вірогідно зросла на 45,2 % ( $p < 0,001$ ).

Після проведення базисної терапії у хворих на ДЕ зареєстровано вірогідне зменшення показника ендотеліоцитемії на 19,7 % ( $p < 0,01$ ), а у разі використання у комплексній терапії цитиколіну (Цераксону) — на 42 % ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, цитиколін гальмує механізми апоптозу, запобігаючи його реалізації.

Як засвідчили результати багатьох досліджень, нейропротекторна дія цитиколіну (Цераксону) на різні клітинні та молекулярні ланки ушкодження тканини мозку полягає у запобіганні розвитку феномену глутаматної ексайтотоксичності внаслідок зменшення надлишкового вивільнення з аксональних терміналей ексайтотоксинів, стимуляції зворотного внутрішньоклітинного захоплення нейромедіаторних амінокислот. Доведено, що препарат знижує активність NMDA-, AMDA-нейрорецепторів, запобігає руй-

Таблиця 2

Динаміка показників інтенсивності апоптозу у хворих на діабетичну енцефалопатію за використання у комплексному лікуванні цитиколіну (M ± m)

Показник	Контроль (n = 20)	Базисне лікування (n = 23)		Базисне лікування + цитиколін (n = 34)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
TNF-α, пг/мл	24,19 ± 1,46	92,26 ± 4,032	78,26 ± 5,704	98,85 ± 4,524	76,73 ± 4,760**
FasL/Apo-1, пг/мл	25,85 ± 2,739	40,53 ± 2,48	34,91 ± 2,605***	46,32 ± 2,311	30,76 ± 1,605*
Gr-B, пг/мл	16,0 ± 0,871	34,51 ± 3,494	30,10 ± 3,069**	34,38 ± 3,065	26,16 ± 2,295*
sBcl-2, МЕ/мл	15,10 ± 0,987	10,55 ± 0,729	12,98 ± 0,897	10,20 ± 0,505	14,81 ± 0,732*
Ендотеліоцити, ·10 <sup>4</sup> /л	3,2 ± 0,138	16,09 ± 0,725	12,61 ± 0,702**	16,50 ± 0,716	9,53 ± 0,410*

Вірогідність змін щодо показників до лікування: \*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

нуванню зовнішніх клітинних та інтрацелюлярних мембран, відновлює їхню структурну цілісність, пластичність за рахунок стимуляції синтезу фосфатидилхоліну. Крім того, цитиколін активує енергетичні процеси в нейронах, відновлює активність  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази і рівень АТФ, інгібує продукцію вільних радикалів, а також активує систему внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту. Цей препарат здатний зменшувати тромбоцитарну адгезію та інгібувати експресію проапоптотичних білків [9, 13].

Отримані результати свідчать про високу ефективність у лікуванні хронічних діабетичних уражень головного мозку цитиколіну (Цераксону) як препарату з цитопротекторною дією, яка реалізується шляхом гальмування індукції апоптозу.

## Висновки

За діабетичної енцефалопатії відбувається посилена індукція клітинного апоптозу із зростанням рівня сироваткового фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , а також вірогідним збільшенням експресії Fas-ліганда родини рецепторів фактора некрозу пухлин та гранзіму В на тлі зменшення вмісту розчинного антиапоптотичного фактора Bcl-2 із вірогідно більшим ступенем змін за інсулінонезалежного цукрового діабету.

Мембраностабілізуючий препарат цитиколін (Цераксон) виявляє високу ефективність у лікуванні хворих на діабетичну енцефалопатію як препарат із цитопротекторною дією, яка реалізується шляхом гальмування індукції апоптозу.

## Література

- Мищенко Т.С., Перцева Т.Г. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения // Укр. неврол. журн.— 2008.— № 3.— С. 4—13.
- Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету // Міжнар. ендокринолог. журн.— 2006.— № 1.— С. 55—60.
- Паньків В.І. Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання // Практ. ангіол.— 2007.— № 1 (6).— С. 4—10.
- Пашковська Н.В. Гістопатологічні аспекти ендотеліальної дисфункції судин мікроциркуляторного русла головного мозку за діабетичної енцефалопатії // Морфологія.— 2008.— Т. 2, № 1.— С. 96—90.
- Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови // Клин. лаб. диагностика.— 2001.— № 1.— С. 50—52.
- Baliga B.S., Weinberger J. Diabetes and stroke: Part one. Risk factors and pathophysiology // Curr. Cardiol. Rep. DOI.— 2007.— Vol. 8.— P. 23—28.
- Vax J.J., Inzucchi S.E., Bonow R.O. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes // Diabetes Care.— 2007.— Vol. 30, N 5.— P. 1295—1304.
- Cullen S.P., Adrain C., Luthi A.U. et al. Human and murine granzyme B exhibit divergent substrate preferences // J. Cell. Biol.— 2007.— Vol. 176, N 4.— P. 435—444.
- Fioravanti M., Buckley A.E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment // Clin. Interv. Aging.— 2006.— Vol. 1, N 3.— P. 247—251.
- Kaindl A.M., Koppelstaetter A., Nebrich G. Brief alteration of NMDA or GABA<sub>A</sub> Receptor-mediated neurotransmission has long term effects on the developing cerebral cortex // Mol. Cell. Proteomics.— 2008.— Vol. 17 (7).— P. 2293—2310.
- Limonta D., Torres G., Capo V. Guzman Apoptosis, vascular leakage and increased risk of severe dengue in a type 2 diabetes mellitus patient // Diabetes Vasc. Dis. Res.— 2008.— N 5.— P. 213—214.
- Manicassamy S., Sun Z. The critical role of protein kinase C- in Fas/Fas ligand-mediated apoptosis // J. Immunol.— 2007.— Vol. 178.— P. 312—319.
- Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 2006.— Vol. 27.— P. 1—56.
- Shore G., Nguyen M. Bcl-2 proteins and apoptosis: choose your partner // Cell.— 2008.— Vol. 135 (6).— P. 1004—1006.
- Skjelland M., Michelsen A.E., Krohg-Sorensen K. et al. Plasma levels of granzyme B are increased in patients with lipid-rich carotid plaques as determined by echogenicity // Atherosclerosis.— 2007.— Vol. 195, N 2.— P. 142—146.
- Waterhouse N.J., Sutton V.R., Sedelies K.A. Cytotoxic T lymphocyte-induced killing in the absence of granzymes A and B is unique and distinct from both apoptosis and perforin-dependent lysis // J. Cell. Biol.— 2006.— Vol. 173, N 1.— P. 133—144.

Н.В. ПАШКОВСКАЯ

## Динамика показателей интенсивности апоптоза у больных диабетической энцефалопатией на фоне применения цитиколина

**Цель** — выяснение особенностей динамики показателей интенсивности апоптоза у больных диабетической энцефалопатией при применении в комплексном лечении цитиколина.

**Материалы и методы.** Обследовано 73 пациента с диабетической энцефалопатией: у 31 заболевание протекало на фоне сахарного диабета 1 типа и у 42 — 2 типа. Больные первой группы (23 обследованных) получали базисное лечение, второй (34 больных) — дополнительно церебропротекторный препарат Цераксон (цитиколін).

**Результаты.** У обследованных больных отмечено повышение уровня сывороточного фактора некроза опухолей  $\alpha$ , увеличение экспрессии Fas-лиганда семейства рецепторов фактора некроза опухолей и гранзіма В на фоне уменьшения содержания растворимого антиапоптотического фактора sBcl-2 и увеличения количества десквамированных эндотелиоцитов в крови с достоверно большей степенью изменений при сахарном диабете 2 типа. Применение цитиколина способствовало уменьшению уровня индукторов и увеличению экспрессии ингибитора апоптоза со снижением показателя эндотелиоцитемии.

**Выводы.** Цитиколін проявил высокую эффективность при лечении больных диабетической энцефалопатией как препарат, обладающий цитопротекторным действием, которое реализуется путем торможения индукции апоптоза.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, энцефалопатия, апоптоз, цитиколін.

N.V. PASHKOVSKA

## Dynamics of the indices of apoptosis intensity in patients with diabetic encephalopathy under the treatment with citicoline

**Purpose** – to study the peculiarities of the dynamics of apoptosis intensity indices in patients with diabetic encephalopathy (DE) under the complex treatment with citicoline administration.

**Methods and subjects.** 73 patients with DE, associated with type 1 diabetes mellitus (DM) in 31 subjects and in with type 2 DM in 42 subjects, were examined. In order to assess the dynamics of the indices of apoptosis intensity under the treatment with citicoline (Ceraxon), the study has concerned two groups of patients. Patients of the first group (23 subjects) received basic treatment and patients of the second group (34 subjects) were under administration of neuroprotective preparation Ceraxon (citicoline) into complex treatment.

**Results.** The rise of serum tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), increased expression of FAS-ligand of the receptors to TNF- $\alpha$  and granzyme B, accompanied with lowered content of soluble anti-apoptosis factor sbsl-2 and elevated blood level of desquamated endotheliocytes, has been established in examined patients, being reliably more substantial in type 2 DM. Citicoline administration contributed to the decrease of apoptosis inductor and augmented expression of apoptosis inhibitor accompanied with lowered index of endotheliocythemia.

**Conclusions.** Citicoline appeared to be highly effective for the treatment of patients with DE as neuroprotective preparation, inhibiting the apoptosis induction.

**Key words:** diabetes mellitus, encephalopathy, apoptosis, citicoline.



Е.В. ЛЕКОМЦЕВА

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

## Анти-GM1 антитела у больных с нейродегенеративными заболеваниями, полиневропатиями и эпилепсией

**Цель** — изучить клинико-биохимическое значение содержания анти-GM1 антител к ганглиозидам у больных с аутоиммунными, нейродегенеративными заболеваниями и эпилепсией.

**Материалы и методы.** Методом иммуноферментного анализа обследовано 11 больных в возрасте 29—51 год с демиелинизирующей полиневропатией, 15 — в возрасте 34—48 лет с боковым амиотрофическим склерозом и 16 — в возрасте 23—31 год с фармакорезистентной эпилепсией в межприступный период.

**Результаты.** У 54 % больных с демиелинизирующей полиневропатией выявлен высокий титр анти-GM1 антител к ганглиозидам в сыворотке крови (более 40 pM). У 18,7 % больных с первично-генерализованной эпилепсией, частыми припадками и у 20 % больных с боковым амиотрофическим склерозом имеет место незначительное повышение ( $\geq 20$  pM) уровня анти-GM1 антител.

**Выводы.** У больных с аутоиммунными заболеваниями наблюдают значительное нарушение функционального состояния иммунной системы, о чем свидетельствует высокий уровень антител к ганглиозидам GM1.

**Ключевые слова:** анти-GM1 антитела к моносиаловым ганглиозидам, демиелинизирующая полиневропатия, нейродегенерация, эпилепсия.

Нейродегенеративные и аутоиммунные демиелинизирующие заболевания нервной системы из-за широкого распространения и тяжелых последствий являются одной из важных медицинских и социальных проблем и актуальной проблемой современной клинической нейроиммунологии, занимая одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и инвалидизации населения [1, 2].

Особую важность среди форм демиелинизирующих заболеваний нервной системы приобретает демиелинизирующая полиневропатия (ДП) и рассеянный склероз (РС). ДП и РС значительно влияют на качество жизни пациентов, приводя к временной и/или стойкой инвалидизации. Поэтому ранняя диагностика и эффективное лечение больных с аутоиммунными заболеваниями является важной задачей клинической неврологии [5—7].

Сложной проблемой нейроиммунологии и практической неврологии является ранняя и своевременная диагностика пациентов с ДП. Около

30—40 % случаев аутоиммунных ДП нервной системы дебютируют разнообразными болевыми, чувствительными, двигательными синдромами, поэтому своевременная диагностика у этой категории пациентов представляет сложную задачу, что снижает качество лечения. Определение уровня антител, биомаркеров поражения структуры мембран аксонов, позволяет решить проблему ранней и прижизненной диагностики ДП и выйти на новый уровень представлений о нейропатологии ДП [7].

Одним из механизмов развития эпилептического припадка является генетическая или иммунологическая перестройка рецепторного аппарата нейрона или его проводящего канала. Зарубежными авторами показана связь некоторых иммунных форм эпилепсии с титром определенных антител, которые оказывают прямое или опосредованное повреждающее действие на рецепторный комплекс. Так, при эпилептической энцефалопатии с

когнитивними порушеннями виявляють високий титр антител к потенциал-зависимым калиевым каналам, при эпилепсии после перенесенных менингитов — аутоантител к глутаматным рецепторам, фосфолипидам и ядерным антигенам нейронов [14, 17, 18].

Ганглиозиды выполняют важные функции в организме: являются специфическими клеточными рецепторами для некоторых токсинов, бактерий и вирусов, принимают активное участие в межклеточных взаимодействиях и перенесении ионов через мембрану, определяют антигенные свойства клеточной поверхности и некоторыми авторами рассматриваются как медиаторы иммунного ответа [3, 8, 9—11], принимают участие в рецепции серотонина в серотонинергических тканях организма, являются компонентами внешнего слоя плазматической мембраны нервных клеток (в сером веществе головного мозга около 6 % липидов плазматических мембран представлено ими). При малигнизации некоторых тканей в сыворотке крови может наблюдаться значительное увеличение содержания антител к ганглиозидам, вследствие того, что новообразование «сбрасывает» ганглиозиды с поверхности; выделенные в кровь ганглиозиды, в свою очередь, выявляют супрессорную активность относительно иммунокомпетентных клеток [11—15, 17, 18].

Мультифокальная моторная невропатия (ММН) характеризуется блокадой проведения импульсов по аксонам нижних мотонейронов. Признаки ММН наиболее сходны при боковом амиотрофическом склерозе (БАС), последний относится к группе нейродегенеративных заболеваний, поэтому очень важно различать их. На сегодняшний день титр анти-GM1 антител у больных с ММН является ведущим биохимическим диагностическим критерием, так как их выявляют в почти 80 % случаев [2, 6, 12, 14]. Для ММН характерно одновременное выявление как IgG, так и IgM изотипов анти-GM1 антител. Аутоантитела к IgM изотипу — наиболее частая находка, однако незначительно повышенный титр антител к ганглиозидам встречается и у 5 % здоровых людей, а именно, у лиц пожилого и старческого возраста, у которых их продукция может быть обусловлена нормальной активностью иммунной системы вследствие естественных возрастных изменений [14, 17]. Таким образом, наличие аутоантител не является строго обязательным коррелятом с диагнозом аутоиммунной болезни.

Определение титра анти-GM1 антител на сегодняшний день является одним из основных отличительных признаков ММН, а некоторые зарубежные авторы рекомендуют тест определения анти-GM1 антител для всех пациентов с моторными нарушениями и, особенно, с моторными полиневропатиями [2, 17]. Определение титра анти-GM1 антител к ганглиозидам также является полезным

для контроля динамики сероконверсии и терапии ММН с целью предотвращения возможного увеличения концентрации анти-GM1 антител и подтверждения диагноза во всех случаях полиневропатий неизвестного происхождения.

**Цель исследования** — изучение содержания анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам у больных с ДП, БАС и эпилепсией для разработки дифференциальных и диагностических критериев течения нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний нервной системы.

### Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 11 больных с ДП в возрасте от 29 лет до 51 года (в среднем —  $(43,62 \pm 8,51)$  года), которые находились на лечении в отделении рассеянного склероза и нейроинфекций Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины. Они составили 1-ю клиническую группу больных с аутоиммунными нарушениями. Длительность течения болезни на момент обследования в среднем составляла  $(8,4 \pm 5,5)$  года. Во время обследования все больные принимали иммуноглобулин внутривенно, цитостатики по схеме, сосудистую терапию, витамины.

2-ю клиническую группу составили 15 больных с БАС в возрасте от 34 до 48 лет (в среднем —  $(38,99 \pm 12,04)$  года), с длительностью болезни в среднем  $(6,08 \pm 4,2)$  года. Во время обследования больные принимали комплексное патогенетическое лечение, включавшее сосудистые препараты, витамины, миорелаксанты, противоэпилептические препараты, иммуномодуляторы.

3-ю группу неврологического контроля составили 16 больных эпилепсией в возрасте 23—31 года (в среднем  $(28,64 \pm 4,9)$  года). Длительность течения эпилепсии — в среднем  $(25,5 \pm 4,41)$  года. У пациентов отсутствовала аутоиммунная наследственность и нейроэндокринная патология.

Согласно международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (Нью-Дели, 1989) у 7 (43,75 %) пациентов наблюдали первично генерализованные приступы и у 9 (56,25 %) — полиморфные: простые и комплексные парциальные припадки, вторично-генерализованные приступы.

Больные получали антиконвульсивную терапию препаратами: карбамазепин в дозе 200—600 мг/сут, вальпроевую кислоту — 300—400 мг/сут, бензонал — 150—300 мг/сут.

Контрольная группа состояла из 10 практически здоровых лиц (средний возраст —  $(29,11 \pm 7,14)$  года).

Обследование больных включало сбор анамнестических данных, соматическое, неврологическое, электромиографическое и электроэнцефалографическое исследования, клинические лабораторные исследования, магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Для определения анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам в сыворотке крови человека был использован метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и стандартные наборы фирмы «Buhlmann» (Швейцария). Метод ИФА отличается высокой специфичностью, скоростью постановки анализа, чувствительностью и отсутствием опасных реактивов в наборах. Все процедуры выполняли согласно инструкциям, прилагаемым к наборам. Измерение оптической плотности раствора проводили с помощью спектрофотометра «Stat Fax 303+» (США). Положительным порогом для титра анти-GM1 антител было принято значение  $\geq 20$  pM.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ «Statgraph», для оценки связи между рядами наблюдений использовали корреляционный анализ с вычислением линейного коэффициента Стьюдента (t-критерий) [4].

### Результаты и обсуждение

Определение уровня анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам в сыворотке крови показало достоверное повышение данного показателя более 40 pM ( $p < 0,05$ ) только у больных с ДП по сравнению со здоровыми лицами и контролем.

Содержание анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам было очень высоким у 6 (54,54 %) больных с ДП, у 3 (20 %) пациентов с БАС титр анти-GM1 антител был слабо положительным и у 3 (18,75 %) с первично-генерализованной эпилепсией с частыми припадками (более 4—5 раз в месяц) — незначительно положительным.

Анализ степени отклонения от контрольных значений уровня анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам выявил, что наблюдаемая разница между показателями была не выраженной ( $t = 1,9$  и  $t = 2,51$  соответственно). Степень отклонения от контрольных величин уровня анти-GM1 антител у

больных с ДП была наиболее значимой. Таким образом, только у больных с аутоиммунными заболеваниями нервной системы отмечено достоверное повышение уровня анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам ( $p < 0,05$ ).

Вопрос о содержании анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам в крови больных ДП и другими аутоиммунными заболеваниями является важным с точки зрения этиопатогенеза и дифференциальной диагностики, например для дифференциальной диагностики ДП с аксонопатиями и/или другими невропатиями. Высокий уровень анти-GM1 антител в сыворотке крови может свидетельствовать о тяжести течения заболевания — ДП и РС, отражая степень напряженности иммунной системы, а также о выраженной иммунизации пациента, что может потребовать проведения соответствующего патогенетически обоснованного лечения для коррекции выявленных изменений.

Данные нашего исследования из-за небольшого клинического материала не могут подтвердить роль исследуемого показателя в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и эпилепсии. Однако все вышеизложенное делает целесообразным дальнейшее изучение состояния маркеров анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам при аутоиммунных заболеваниях, а также определение их прогностической роли в патогенезе постинфекционных эпилепсий и нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы.

### Выводы

У пациентов, страдающих ДП, имеет место значительное повышение титра анти-GM1 антител к моносиаловым ганглиозидам в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). У больных эпилепсией и нейродегенеративными заболеваниями также выявлены изменения в содержании анти-GM1 антител, однако, менее значимые ( $p > 0,05$ ).

### Литература

- Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека.— Л.: Наука, 1988.— 260 с.
- Болезни нервной системы: В 2 т / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана.— М.: Медицина, 2001.— 480 с.
- Ефремов В.В., Мартиросян В.В. Роль некоторых иммунологических и гормональных факторов в патогенезе эпилепсии, обусловленной церебральным лептоменингитом // Изв. Северо-Кавказ. науч. центра высшей школы.— 1989.— № 2.— С. 128—130.
- Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах.— М.: Медицина, 1990.— 218 с.
- Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы.— М.: Медицина, 1980.— 360 с.
- Неврология / Под ред. М. Самуэльса; пер. с англ.— М.: Практика, 1997.— 638 с.
- Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии.— М.: МИА, 2000.— 301 с.
- Эндокринология и метаболизм / Под ред. Д.Д. Бактера, А.Е. Бродуса; пер. с англ.— М.: Медицина, 1985.— 459 с.
- Aykutlu E., Baykan B., Gurses C. et al. No association of anti-GM1 and anti-GAD antibodies with juvenile myoclonic epilepsy: a pilot study // *Seizure*.— 2005.— Vol. 14.— P. 362—366.
- Bartolomei F., Boucraut J., Barrie M. et al. Cryptogenic partial epilepsies with anti-GM1 antibodies: a new form of immune-mediated epilepsy? // *Epilepsia*.— 1996.— Vol. 37.— P. 922—926.
- Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.*— 2008.— Vol. 214.— P. 149—160.
- Bonte F. et al. Differential diagnosis between Alzheimer's and frontotemporal disease by the posterior cingulate sign // *J. Nucl. Med.*— 2004.— Vol. 45(5).— P. 771—774.
- Ganor Y., Goldberg-Stern H., Amrom D. et al. Autoimmune epilepsy: some epilepsy patients harbor autoantibodies to glutamate receptors and dsDNA on both sides of the blood-brain barrier, which may kill neurons and decrease in brain fluids after hemispherotomy // *Neurology*.— 2003.— Vol. 61.— P. 891—896.
- Lekomtseva Y., Lang B., Vincent A. Assessment of autoimmunity in the pathogenesis of epilepsies in young women with long-standing intractable drug-resistant epilepsy // *J. Neurol.*— 2008.— Vol. 255.— P. 15.

15. McKnight K., Jiang Y., Hart Y. et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders // *Neurology*.— 2005.— Vol. 65.— P. 1730—1736.
16. Takahashi Y., Mori H., Mishina M et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of Epilepsia partialis continua // *Neurology*.— 2003.— Vol. 61.— P. 891—896.
17. Vernino S. Neurologic autoantibodies // *Neurology*.— 2005.— Vol. 65.— P. 1688—1689.
18. Vincent A., Lang B., Kleopa K.A. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders // *Neuron*.— 2006.— Vol. 52.— P. 123—138.

Є.В. ЛЕКОНЦЕВА

## Анти-GM1 антитіла у хворих на нейродегенеративні захворювання, поліневропатії та епілепсію

**Мета** — вивчити клініко-біохімічне значення вмісту анти-GM1 антитіл у хворих на автоімунні, нейродегенеративні захворювання та епілепсію.

**Матеріали і методи.** Методом імуноферментного аналізу обстежено 11 хворих віком 29—51 рік з демієлінізуючою поліневропатією, 15 — віком 34—48 років з бічним аміотрофічним склерозом та 16 — віком 23—31 рік з фармакорезистентною епілепсією у міжпадний період.

**Результати.** У 54 % хворих на демієлінізуючу поліневропатію виявлено високий титр анти-GM1 антитіл до моносахаридних гангліозидів у сироватці крові (понад 40 pM). У 18,7 % хворих на первинно-генералізовану епілепсію з частими нападами та у 20 % хворих на бічний аміотрофічний склероз має місце незначне підвищення ( $\geq 20$  pM) рівня анти-GM1 антитіл.

**Висновки.** У хворих з автоімунними захворюваннями спостерігають порушення функціонального стану імунної системи, про що свідчить високий рівень антитіл до гангліозидів GM1.

**Ключові слова:** анти-GM1 антитіла до моносахаридних гангліозидів, демієлінізуюча поліневропатія, нейродегенерація, епілепсія.

Ye.V. LEKOMTSEVA

## Anti-GM1 antibodies in patients with neurodegenerative diseases, polyneuropathies and epilepsy

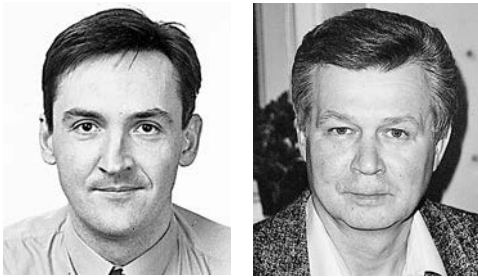
**Purpose** – to study the clinical and biochemical value of anti-GM1 antibodies content to gangliosides in patients with neurodegenerative diseases, polyneuropathies and epilepsy.

**Materials and subjects.** 11 patients with demyelinating polyneuropathy aged 29–51 years were examined. 15 patients experienced amyotrophic lateral sclerosis at the age 34–48 years, 16 patients experienced pharmaco-resistance epilepsy with frequent seizures in interictal periods at the age 23–31 years. It was determined by means of immune-enzyme analysis.

**Results.** 54 % patients with demyelinating polyneuropathy experienced high titre of anti-GM1 antibodies to gangliosides in blood serum (more than 40 pM). 18.7 % patients with primary generalized epilepsy and 20 % patients with amyotrophic lateral sclerosis had not significant increase (20pM) of anti-GM1 antibodies level.

**Conclusions.** Patients with autoimmune diseases experience significant disorder of immune system functional condition that can be proved by high level of anti-GM1 antibodies to gangliosides.

**Key words:** anti-GM1 antibodies, gangliosides, demyelinating polyneuropathy, neurodegenerative diseases, epilepsy.



Є.І. СЛИНЬКО<sup>1</sup>, О.М. ХОНДА<sup>2</sup>,  
О.М. КВАСНИЦЬКИЙ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
АМН України», Київ

<sup>2</sup>Медичний інститут Української асоціації  
народної медицини, Київ

## Віддалені результати протезування міжхребцевих дисків на шийному рівні у пацієнтів з килою диска та радикулопатією

**Мета** — порівняння віддалених (понад 1 рік) клінічних і рентгенологічних результатів хірургічного лікування пацієнтів із шийною дискогенною радикулопатією запропонованим методом та стандартного хірургічного лікування (корпородез кейджем).

**Матеріали і методи.** Порівняно результати хірургічного лікування кил шийних міжхребцевих дисків у хворих із радикулопатією із застосуванням рухомих протезів шийних міжхребцевих дисків (13 пацієнтів) і у прооперованих за стандартною методикою (дискектомія та корпородез кейджем) (29 пацієнтів). Проаналізовано такі параметри: інтенсивність больового синдрому, індекс непрацездатності, м'язова сила у відповідному міотомі, оцінка загального стану здоров'я за опитувальником SF-12, а також рентгенологічні результати протезування міжхребцевих дисків: висота дискового проміжку, обсяг рухів у протезованому сегменті, ознаки дегенерації на суміжних з оперованим рівнях.

**Результати.** Виявлено переваги нової методики над стандартною як за клінічними, так і за рентгенологічними критеріями: більш швидкий та повний регрес больового синдрому, уникнення пришвидженої дегенерації на суміжних рівнях, краще відновлення і збереження висоти міжхребцевого проміжку, збереження рухомості в оперованому сегменті. Нова методика показана до застосування у пацієнтів з однорівневою килою шийного міжхребцевого диска з радикулопатією.

**Висновки.** Протезування міжхребцевих дисків є ефективною та безпечною методикою хірургічного лікування кил міжхребцевих дисків із радикулопатією на шийному рівні. Воно показано у пацієнтів із дискогенною радикулопатичною симптоматикою, зумовленою «м'якою» килою диска на шийному рівні.

**Ключові слова:** протезування міжхребцевих дисків, кила міжхребцевого диска, шийний відділ хребта, радикулопатія.

Протезування міжхребцевих дисків рухомими імплантатами є новою методикою хірургічного лікування дегенеративних захворювань хребта, яка має певні переваги над корпородезом кейджем (стандартна на цей час методика хірургічного лікування): збереження рухомості ураженого сегмента, уникнення псевдоартрозу, зменшення ризику пришвидженої дегенерації міжхребцевих дисків на суміжних з оперованим рівнях. Спочатку цю методику пропонували застосовувати на поперековому рівні хребта, проте через особливості показань до операції та хірургічного доступу більшого поширення набуло застосування рухомих протезів на шийному рівні хребта [3].

**Мета дослідження** — порівняння віддалених (понад 1 рік) клінічних і рентгенологічних результатів хірургічного лікування пацієнтів із шийною дискогенною радикулопатією запропонованим методом та стандартного хірургічного лікування таких пацієнтів (корпородез кейджем).

### Матеріали і методи

В Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова АМН України у 2002—2007 рр. виконано 18 хірургічних втручань із застосуванням рухомих протезів шийних міжхребцевих дисків. Показанням до операції була нейрокомпресійна симптоматика у пацієнтів з однорівневою «м'якою» (неосифі-

кованою) килою диска: в одного пацієнта — мієлопатія, у решти — радикулопатія. Досліджувана група складалася з 13 хворих. До неї не включали пацієнтів, не доступних для спостереження через найменше один рік і таких, яких прооперовано менше одного року тому, а також пацієнта із мієлопатією, оскільки оцінка стану його здоров'я, а отже й результатів лікування, суттєво відрізняється від такої пацієнтів із радикулопатією.

Застосовували протез шийного міжхребцевого диска, розроблений НВП «Інмед», який складається з двох металевих пластин, що замикаються, та пластикового «ядра» між ними. Первинної фіксації протеза між тілами хребців досягають за рахунок зубців на зовнішніх поверхнях металевих замикальних пластин. Оперативне втручання здійснювали згідно з розробленою методикою [1]: використовували передній доступ до шийного відділу хребта, виконували повну дискотомію на ураженому рівні, видалення повздожньої зв'язки. Імплантат встановлювали під помірною шийною тракцією. Проводили рентгеноконтроль.

Результати лікування у досліджуваній групі порівнювали із такими у контрольній, яку становили 29 пацієнтів, прооперованих за стандартною методикою (дискотомія та корпородез кейджем). У всіх пацієнтів контрольної групи показанням до операції була кила міжхребцевого диска на шийному рівні з радикулопатією. Оперативне втручання виконували переднім доступом: стандартна дискотомія, декортикація замикальних пластин, встановлення кейджа, заповненого автокісткою.

Демографічні показники пацієнтів обох груп були порівнянними (табл. 1). За рівнем оперативного втручання пацієнти були розподілені відповідно до загальнопопуляційної частоти ураження шийних міжхребцевих дисків.

Оцінку клінічного стану пацієнтів обох груп до операції здійснювали за такими параметрами. Проводили загальне фізикальне обстеження, детальний неврологічний огляд. Для стандартизації оцінки пацієнтів обох груп основні параметри оцінювали за шкалами та опитувальниками. Так, інтенсивність больового синдрому оцінювали за 100-бальною шкалою (візуальна аналогова шкала), загальний стан здоров'я — за допомогою опитувальника SF-12 (сумарні фізичний та психічний показники), ступінь порушення працездатності, зумовленого дегенеративним захворюванням хребта, — за допомогою шийного індексу непрацездатності (модифікація індексу Освестрі для шийного відділу

хребта). Також оцінювали силу у міотомі ураженого нервового корінця (за 5-бальною шкалою).

Зазначені параметри оцінювали безпосередньо перед операцією та через щонайменше один рік після неї (від 1,1 до 4,2 року, в середньому — через 1,9 року в досліджуваній групі, та від 1 до 5,1 року, у середньому — через 2,2 року в контрольній групі).

До операції вимірювали висоту ураженого міжхребцевого диска (проміжку). Цей показник, а також характеристики розташування рухомих протезів оцінювали на контрольних рентгенограмах одразу після операції та через щонайменше один рік. Положення рухомого протеза вважали оптимальним, якщо елементи конструкції не виступали за краї тіл хребців, вісь протеза збігалася з лінією середини тіл хребців, протез правильно розташовувався у фронтальній площині, було відсутнє просідання елементів конструкції у тіла хребців. Здовільним вважали розташування протеза із незначним виступанням частин його конструкції за краї хребців (менше 2 мм), окрім заднього краю, невеликим відхиленням вісі протеза від серединної лінії тіл хребців, незначним відхиленням у фронтальній площині. У більшості пацієнтів також оцінювали обсяг рухів у протезованому сегменті у сагітальній площині — під час максимального згинання та розгинання (за даними рентгенографії хребта у функціональних положеннях).

### Результати та обговорення

Обидві групи пацієнтів до операції не відрізнялися як за патологією, так і за клінічними даними (табл. 2): у всіх пацієнтів була радикулопатія внаслідок компресії «м'якою» килою міжхребцевого диска на шийному рівні.

Ускладнень під час операції у пацієнтів обох груп не відзначено. Клінічного поліпшення за досліджуваними показниками досягнуто в усіх пацієнтів.

У пацієнтів обох груп у ранній післяопераційний період спостерігали зникнення або зменшення радикулярного болю (в окремих пацієнтів зберігалося затерпання у зоні попереднього гострого болю). Регрес корінцевої неврологічної симптоматики відбувався однаково в обох групах. Так, середні показники м'язової сили у міотомі ураженого корінця становили у досліджуваній групі 3,9 бала до операції та 4,4 бала — через один рік після операції, а у контрольній — 3,8 і 4,4 бала відповідно. Це зумовлено однотипністю декомпресії нервового корінця за обох типів операцій — шляхом дискотомії переднім доступом.

Т а б л и ц я 1

#### Клінічна характеристика пацієнтів до операції

Група	Кількість пацієнтів			Середній вік, роки	Рівень шийного відділу хребта			
	Чоловіки	Жінки	Разом		C3/4	C4/5	C5/6	C6/7
Досліджувана	9	4	13	42,4 ± 7,9	1	1	8	3
Контрольна	12	17	29	47,9 ± 10,2	—	4	18	7

Т а б л и ц я 2

## Клінічні результати хірургічного лікування, бали

Група	Фізична компонента (SF-12)	Психічна компонента (SF-12)	Візуальна аналогова шкала болю	Шийний індекс працездатності
<b>До операції</b>				
Досліджувана	24,7 ± 3,7	26,5 ± 3,1*	83,1 ± 12,1*	76,3 ± 10,4
Контрольна	23,5 ± 3,3	27,7 ± 8,4	87,7 ± 11,2	76,1 ± 16,9
<b>Через щонайменше 1 рік після операції</b>				
Досліджувана	40,8 ± 5,5	55,9 ± 8,9*	8,8 ± 13,8 *	19,7 ± 13,8
Контрольна	38,5 ± 8,1	48,7 ± 10,5	26,1 ± 22,9	25,9 ± 16,6

\*Статистично достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) показників до і після лікування.

При оцінці больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою виявлено достовірно кращий регрес його у досліджуваній групі, причому зменшення болю у цій групі відбувалося швидше, аніж у контрольній (див. табл. 2). Слід зазначити, що оцінюючи біль до операції, пацієнти обох груп акцентували увагу на радикальному компоненті, а при характеристиці болю після операції, насамперед, скаржилися на біль у шії.

Відновлення працездатності (повернення до попередньої роботи) досягнуто у більшості пацієнтів: лише 4 пацієнти (1 — у досліджуваній та 3 — у контрольній групі) перейшли на легшу роботу.

Динаміка шийного індексу працездатності мала позитивний характер в обох групах без достовірної різниці між ними.

Показники загального стану здоров'я за опитувальником SF-12 продемонстрували виразну позитивну динаміку в обох групах.

Сумарний показник психічного стану здоров'я був достовірно вищим у досліджуваній групі після операції (див. табл. 2). Це зумовлено кращими результатами, отриманими внаслідок застосування запропонованої методики.

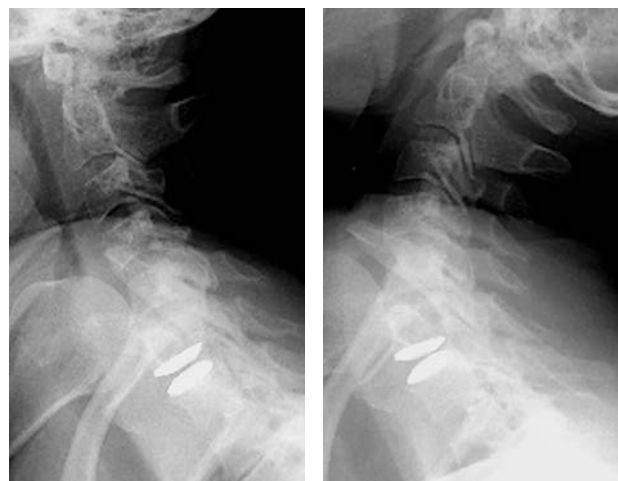
Рентгенологічні характеристики розташування рухомих протезів не відрізнялися при порівнянні рентгенограм, проведених після операції та через щонайменше один рік після неї, в усіх випадках. Розташування протезів, за даними післяопераційних рентгенограм, визнано оптимальним у 14 пацієнтів та субоптимальним — у 4, за даними рентгенограм через щонайменше один рік після операції — відповідно у 9 та 3 пацієнтів.

За рентгенологічними даними кращого відновлення висоти оперованого міжхребцевого проміж-

ку досягнуто у досліджуваній групі (табл. 3). Слід зазначити, що збереження висоти міжхребцевого проміжку запобігає компресії корінця у вузькому міжхребцевому отворі.

У 5 пацієнтів контрольної групи за клініко-рентгенологічними даними розвинувся дегенеративний процес на суміжному з корпородезом рівні (у 4 — на розташованому вище). Із них 2 пацієнти мали клінічні ознаки дегенерації (люмбалгія, статодинамічні порушення), решта — лише рентгенологічні. Водночас у жодного пацієнта з протезуванням міжхребцевого диска не виявлено клінічних і рентгенологічних ознак прогресування дегенеративного процесу на суміжних рівнях (за рентгенологічними даними 12 пацієнтів через понад один рік після операції). Запобігання дегенерації на суміжних рівнях є однією з основних переваг запропонованої методики порівняно з корпородезом [4, 6].

Рухомість протезованого сегмента збережена в усіх пацієнтів (функціональні рентгенограми у динаміці доступні у 7 пацієнтів). Середній діапазон рухів у сагітальній площині у протезованому сегменті через щонайменше один рік після втручання становив  $10,2^\circ$  при максимальному розгинанні та  $9,2^\circ$  — при максимальному згинанні (рисунок). Нормаль-



**Рисунок.** Функціональна рентгенографія шийного відділу хребта через 1,5 року після протезування міжхребцевого диска. Рухомість у протезованому сегменті збережена

Т а б л и ц я 3

## Висота міжхребцевого проміжку (М ± m), мм

Група	До операції	Через щонайменше 1 рік після операції
Досліджувана	6,8 ± 1,8*	9,7 ± 0,8*
Контрольна	6,2 ± 2,7	7,8 ± 1,0

\* Статистично достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) показників до і після лікування.

ним обсягом рухів у хребцевому сегменті шийного відділу хребта у сагітальній площині вважається 7—9° [2]. Обсяг рухів у протезованому сегменті перевищував норму. Можна запідозрити, що збільшений обсяг рухів може створювати підвищене навантаження на міжхребцеві суглоби на протезованому рівні, а отже, спричинити їхню дегенерацію. У пацієнтів досліджуваної групи (контрольна комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія через понад один рік після операції доступна у 5 пацієнтів) не виявлено клінічних і рентгенологічних ознак прогресування артрозу міжхребцевих суглобів.

Таким чином, віддалені результати хірургічного лікування кил міжхребцевих дисків на шийному рівні із застосуванням рухомих протезів є кращими за кількома параметрами, порівняно із корпородезом, зокрема застосування протезування запобігає дегенеративним змінам на суміжних із оперованим сегментах хребта.

Проте у зарубіжній літературі [3, 5] є відомості про спорадичні специфічні ускладнення і недоліки

протезування: гіпермобільність, дислокацію полімерного ядра, гетеротопічну осифікацію, пластичну деформацію полімерного ядра із зміною його ковзних властивостей і висоти та ін. Ми не виявили таких ускладнень у наших пацієнтів, проте це може бути зумовлено невеликою кількістю спостережень та порівняно малим періодом спостереження.

### Висновки

Протезування міжхребцевих дисків є ефективною та безпечною методикою хірургічного лікування кил міжхребцевих дисків із радикулопатією на шийному рівні. Виявлено переваги досліджуваної методики над корпородезом на шийному рівні: уникнення розвитку (чи пришвидшення) дегенеративного процесу на суміжних із оперованим сегментах, більш ефективно зменшення болювого синдрому. Застосування протезування шийних міжхребцевих дисків показане у пацієнтів із дискогенною радикулопатичною симптоматикою, зумовленою «М'якою» килою диска на шийному рівні.

### Література

1. Слинко Є.І., Вербов В.В., Пастушин А.І. та ін. Хірургічна технологія та ефективність мікродиссектомії із подальшим протезуванням міжхребцевих дисків із використанням рухомих протезів // Укр. нейрохірургічний журн.— 2004.— № 1.— С. 60—69.
2. Advances in Biomaterials that Led to the Artificial Disc (54th Annual Meeting of the Congress of Neurological Surgeons) // Clin. Neurosurg.— 2004.— Vol. 52, chapt. 20.
3. Bertagnoli R., Yue J., Pfeiffer F. et al. Early results after ProDisc-C cervical disc replacement // J. Neurosurg: Spine.— 2005.— 2.— P. 403—410.
4. Cunningham B.W. Basic scientific considerations in total disc arthroplasty // Spine J.— 2004.— N 4 (suppl. 6).— P. 219—230.
5. Porchet F., Metcalf N.H. Clinical outcomes with the Prestige II cervical disc: preliminary results from a prospective randomized clinical trial // Neurosurg. Focus.— 2004.— N 17 (3).— P. 6—7.
6. Wigfield C., Gill S., Nelson R. Influence of an artificial cervical joint compared with fusion on adjacent-level motion in the treatment of degenerative cervical disc disease // J. Neurosurg. Spine.— 2002.— N 96.— P. 17—21.

Е.І. СЛИНЬКО, А.Н. ХОНДА, О.Н. КВАСНИЦКИЙ

## Отдаленные результаты протезирования межпозвоночных дисков на шейном уровне у пациентов с грыжей диска и радикулопатией

**Цель** — сравнение отдаленных (свыше 1 года) клинических и рентгенологических результатов хирургического лечения пациентов с шейной дискогенной радикулопатией предложенным методом и стандартного хирургического лечения (корпородез кейджем).

**Материалы и методы.** Сравнили результаты хирургического лечения грыж шейных межпозвоночных дисков у больных с радикулопатией с применением подвижных протезов шейных межпозвоночных дисков (13 пациентов) и у прооперированных по стандартной методике (дискектомия и корпородез кейджем) (29 пациентов). Проанализированы такие параметры: интенсивность болевого синдрома, индекс нетрудоспособности, мышечная сила в соответствующем миотоме, оценка общего состояния здоровья по опроснику SF-12, а также рентгенологические результаты протезирования межпозвоночных дисков: высота дискового промежутка, объем движений в протезированном сегменте, признаки дегенерации на смежных с оперированным уровнях.

**Результаты.** Выявлены преимущества новой методики по сравнению со стандартной как по клиническим, так и по рентгенологическим критериям: более быстрый и полный регресс болевого синдрома, предупреждение ускоренной дегенерации на смежных уровнях, лучшее восстановление и сохранение высоты межпозвоночного промежутка, сохранение подвижности в оперированном сегменте. Новая методика показана к применению у пациентов с одноуровневой грыжей шейного межпозвоночного диска с радикулопатией.

**Выводы.** Протезирование межпозвоночных дисков является эффективной и безопасной методикой хирургического лечения грыж межпозвоночных дисков с радикулопатией на шейном уровне. Оно показано у пациентов с дискогенной радикулопатической симптоматикой, обусловленной «мягкой» грыжей диска на шейном уровне.

**Ключевые слова:** протезирование межпозвоночных дисков, грыжа межпозвоночного диска, шейный отдел позвоночника, радикулопатия.

Ye.I. SLYNKO, O.M. HONDA, O.M. KVASNITSKIY

## Follow-up results of cervical arthroplasty in patients with cervical disc herniation and radiculopathy

**Purpose** – comparison of follow-up (more than 1 year) clinic and roentgenological results of surgery in patients with cervical disc herniation and radiculopathy treated with implantation of artificial disc and standard surgery with cage application.

**Methods and subjects.** We have analyzed clinical results of surgical treatment of cervical disc herniation and radiculopathy in patients with application of artificial disc (13 patients) and in patients with application of standard surgery with cage application (29 patients.) We assessed pain syndrome (VAS), disability index, muscle strength in corresponding myotome, general health condition (SF-12). Roentgenological results were also analyzed: intervertebral disc height and range of motion on operated level, signs of degeneration on adjacent levels.

**Results.** Several advantages of new treatment modality over standard were found: more fast and complete regress of pain syndrome, avoidance of accelerated adjacent segment degeneration, better restoration and maintenance of disc height, motion preservation in operated segment. Artificial disc replacement is recommended for usage in patients with one-level cervical disc herniation and radiculopathy.

**Conclusions.** Artificial disc replacement is effective and safe method of cervical disc herniation and radiculopathy surgery. It should be administrated for patients with discogenic radiculopathy symptomatology.

**Key words:** artificial disc replacement, intervertebral disc, cervical disc, radiculopathy.



Л.Д. ПІЧКУР

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

## Селективна фасцикулотомія великогомілкового нерва в лікуванні спастичності нижніх кінцівок хворих на дитячий церебральний параліч

**Мета** — оцінити ефективність селективної фасцикулотомії великогомілкового нерва у хворих на дитячий церебральний параліч (ДЦП) з інкурабельною спастичністю нижніх кінцівок.

**Матеріали і методи.** 15 хворим на ДЦП з еківно-варусною установкою ступні проведено 27 селективних фасцикулотомій великогомілкових нервів у верхній третині гомілки. Критерієм відбору хворих була позитивна проба на провідникову блокаду великогомілкового нерва. Для об'єктивізації результатів операції використовували функціональні тести, електроміографію.

**Результати.** У 92,6 % випадків отримано значне поліпшення функції нижніх кінцівок у вигляді зменшення еківно-варусної установки ступні, збільшення об'єму рухів у гомілковостопних суглобах. Запорукою успіху після операції є планомірність і постійність проведення фізіотерапевтичних заходів та лікувальної фізкультури.

**Висновки.** Селективна фасцикулотомія великогомілкових нервів нижніх кінцівок у хворих на ДЦП сприяє стійкому поліпшенню функції нижніх кінцівок.

**Ключові слова:** дитячий церебральний параліч, спастичність, фасцикулотомія великогомілкового нерва.

Спастична стопа (*pes equinus*) формується внаслідок порушення балансу м'язового тону між агоністами та антагоністами гомілки у хворих на дитячий церебральний параліч (ДЦП). Виникнення цієї установи стопи обмежує функціональні можливості хворих, ускладнює формування навичок стояння та ходіння, призводить до формування патологічної пози, викривлення хребта, утворення м'язово-сухожилкових та суглобових контрактур. У хворих зі спастичними формами ДЦП, за відсутності єдиного алгоритму обстеження, тактики і стратегії лікування дитини, спадковості в роботі реабілітологів, неврологів, нейрохірургів, ортопедів, патологічної установи стопи формуються досить швидко.

Крім фізіотерапевтичних заходів та антиспастичних препаратів, для зменшення тону м'язів використовують феноловий блок великогомілкового нерва, введення в спастичний м'яз похідних ботулінічного токсину (Ботокс, Діспорт, Ботулотоксин А), які на короткий проміжок часу (2—4 міс)

зменшують тону [6]. Необхідність повторного введення препарату разом з високою ціною значно обмежує їх використання. У разі неефективності застосування цих методів, до виникнення незворотних змін у м'язово-сухожилковому апараті та суглобах, запропоновано використовувати селективну невротомію великогомілкового нерва [9, 12]. Автори проводили невротомію чутливих і відповідних м'язових гілочок великогомілкового нерва і отримали зменшення м'язового тону. В подальшому метод удосконалювався у зв'язку з впровадженням мікрохірургічної техніки [7, 8, 11]. Недоліком методу є те, що невротомія є незворотним процесом. Досягти балансу між згиначами і розгиначами стопи під час операції досить складно, і межа між корисною і шкідливою спастичністю є дуже умовною. Оперативні втручання автори виконували переважно хворим з органічним ураженням ЦНС (наслідки інсультів, спинномозкових травм) і дуже рідко — хворим на ДЦП.

Спастичність у хворих на ДЦП має здебільшого тонічний характер і суттєво відрізняється від фазичної спастичності, яка має місце у дорослих хворих. В основі рухових порушень у хворих на ДЦП лежить патологія функціональних систем антигравітації (ФСА), однією з головних ознак якої є те, що в горизонтальному положенні, коли активність ФСА є мінімальною, порушення тону м'язів також мінімальні. При спробі звестися на ноги тону антигравітаційних м'язів — нижніх кінцівок і спини різко підвищується по шляхах своєчасно не редукованих лабіринтного тонічного рефлексу або симетричного шийного тонічного рефлексу. У хворих на ДЦП парези і порушення тону найбільше виражені в м'язах нижніх кінцівок. Рухи в них відновлюються значно гірше, ніж у руках. Рухові порушення після інсультів і травм виникають у післянатальному онтогенезі і мають протилежний характер: значні рухові порушення в руках і менш виражені — в ногах. При ДЦП відсутні порушення чутливості, які спостерігаються при ураженнях ЦНС після другого півріччя життя. Активність нередукованих тонічних рефлексів у хворих на ДЦП зберігається кілька років (у здорових дітей — кілька місяців після народження). Це призводить до утворення згинальних установок у суглобах, більш виражених у нижніх кінцівках, які стимулюються як єдина згинальна синергія [5]. Складна патологічна синергія виникає внаслідок порушення поетапного дозрівання мозкових структур, починаючи з перинатального періоду. Протягом короткого часу, при вираженому підвищенні м'язового тону у хворих на ДЦП, у м'язових волокнах відбуваються незворотні зміни у вигляді фіброзного переродження, втрачається здатність до скорочень, настає атрофія. Фіброзні зміни відбуваються в тканинах суглобів (переродження епітелію суглоба і міжсуглобових хрящів) і суглобових сумок. Виникають стійкі деформації і контрактури, порушується постуральний баланс [2]. Тому важливою умовою проведення оперативних втручань у таких хворих є своєчасність. У зв'язку з цим, метою нашої роботи було вивчити ефективність селективної невротомії великогомілкового нерва у хворих зі спастичними формами ДЦП. Для забезпечення зворотності процесу у разі потреби ми проводили не селективну невротомію, а селективну фасцикулотомію (СФ) великогомілкового нерва.

### Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 35 дітей зі спастичними формами ДЦП віком від 2 до 6 років (середній вік 3,4 року). Із них було 18 хлопчиків і 17 дівчаток. У всіх випадках спастичність дистальних відділів нижніх кінцівок не корегувалася за допомогою фізіотерапевтичного та медикаментозного лікування. З метою відбору хворих для виконання селективної фасцикулотомії проводили функціо-

нальний тест з провідниковою блокадою 0,5 % лідокаїном великогомілкового нерва в підколінній ямці. При позитивній пробі спостерігали усунення згинальної установки стопи. Батьки бачили очікувані зміни в суглобах і пересвідчувалися в необхідності проведення селективної фасцикулотомії нерва. З 35 дітей тільки у 15 проба була позитивною. У 20 дітей функціонального поліпшення після блокади досягти не вдалося, проба оцінена як негативна. Після рентгенографії суглобів стопи і консультації з ортопедами 17 із цих дітей проведена Z-подібна пластика ахілових сухожилків, а 3 — ортопедичне лікування.

З 15 хворих, відібраних для проведення селективної фасцикулотомії великогомілкового нерва, у 3 хворих мала місце однобічна згинальна установка стопи у зв'язку з укороченням кінцівки, у 12 — двобічна. Складові спастичних змін дистальних відділів нижніх кінцівок оперованих хворих представлено в табл 1.

З функціональної точки зору, 3 дітей (з геміформною) могли переміщуватися самостійно. Решта потребували істотної підтримки.

Рівень спастики оцінювали за класичною шкалою Ashworth, м'язову силу — за 6-бальною шкалою (табл. 2) [1]. Вивчали ступінь обмеження активних і пасивних рухів у суглобах (кутоміром у градусах). За допомогою електроміографа проводили запис амплітуди М-відповіді відповідних м'язів при згинанні ступні в гомілково-ступневому суглобі.

Хірургічну тактику визначали відповідно до переважання складових спастичності в кожному конкретному випадку. Еквінус і клонус потребують пересічення рухових фасцикул до *m. soleus* і/або до латеральної та медіальної головок *m. gastrocnemius*. Для визначення переважного вкладу в формування кінської ступні одного з цих м'язів необхідно провести тест із згинанням ноги в колінному суглобі.

Якщо спостерігають зменшення еквінуса і клонуса при згинанні, то це свідчить про важливість *m. gastrocnemius* у формуванні патологічної установки ступні. У разі негативного тесту спастичність

Т а б л и ц я 1  
Складові спастичності дистальних відділів нижніх кінцівок у хворих на ДЦП до операції

Компонент	Кількість кінцівок
<b>Ізольовані</b>	
Еквінус	3
Варус	2
<b>Асоційовані з еквінусом</b>	
Згинання 1-го пальця	6
Варус	9
Згинання 1-го пальця і варус	7
Усього	27

Таблиця 2

## Шкали оцінки м'язового тону та сили

Бали	Характеристика м'язового тону та сили
<b>Шкала Ashworth</b>	
0	Немає збільшення м'язового тону
1	Незначне підвищення м'язового тону, яке реєструється при розтягненні
2	Більш виражене підвищення м'язового тону, але уражений сегмент рухливий
3	Суттєве підвищення м'язового тону; утруднення пасивних рухів
4	Ригідність без будь-якої пасивної рухливості
<b>Шкала оцінки сили м'язів</b>	
0	Відсутність скорочення при спробі довільних рухів
1	Скорочення при спробі довільних рухів
2	Рухи не здатні протидіяти гравітації
3	Рухи в повному обсязі при дії сили тяжіння
4	Рухи в повному обсязі при дії сили тяжіння і невеликій зовнішній протидії
5	Рухи в повному обсязі при дії сили тяжіння з максимальною зовнішньою протидією

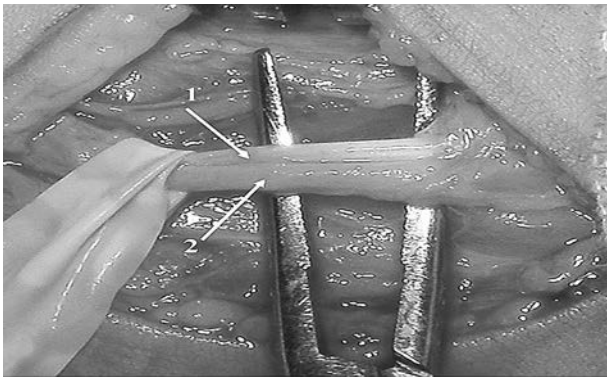


Рис. 1. Загальний вигляд операційного поля при доступі до великогомілкового нерва після розсічення fascia cruris: 1 — *n. cutaneus surae medialis*; 2 — *v. saphena parva*

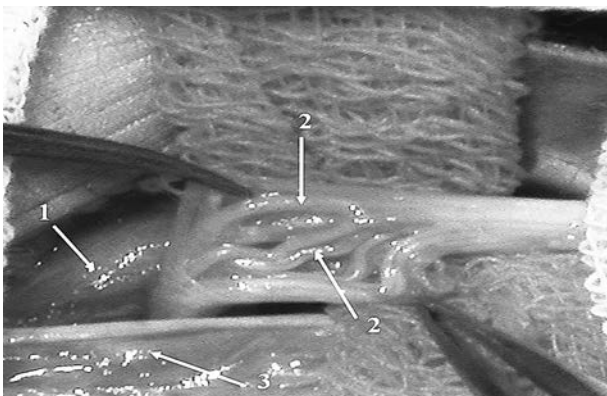


Рис. 2. Загальний вигляд фасцикулотомії великогомілкового нерва після розсічення епіневрії: 1, 3 — латеральна і медіальна головки *m. gastrocnemius*

переважає в *m. soleus*. При формуванні варусної ступні, або еквіно-варусної (косопієсть), кістковий скелет ступні повернутий навколо поздовжньої вісі назовні. Ступня, супінована з опорою на зовнішньо-бокову поверхню, розвивається внаслідок високого тону в *m. tibialis posterior* або підвищення тону в останній і значного зниження в *m. tibialis anterior*. Тонічне згинання 1-го пальця залежить від *m. flexor hallucis* і *m. flexor digitorum communis*. Таку інформацію необхідно отримати до операції для ідентифікації і пересічення відповідних рухових фасцикул у стовбурі *n. tibialis*.

Оперативні втручання проводили під внутрішньовенним знеболенням без застосування міорелаксантів (для проведення інтраопераційної електродіагностики).

Для доступу до великогомілкового нерва проводили розріз шкіри по середній лінії верхньої третини задньої поверхні гомілки довжиною 8—9 см. При цьому обережно виділяли і відводили в сторону *n. cutaneus surae medialis*, розташований по середній лінії між головками *m. gastrocnemius*, під fascia cruris (рис. 1).

Латеральну і медіальну головки камбалоподібного м'яза розводять в боки, під ними розташований *n. tibialis*. Виділяють гілочки, які йдуть до спастичного м'яза. Під контролем операційного мікроскопа над місцем відходження гілочки нерва розсікають епіневрій на відрізку завдовжки 2—3 см, розділяють фасцикули нерва (рис. 2).

За допомогою інтраопераційної біполярної електростимуляції низької інтенсивності визначають рухові і чутливі фасцикули. В подальшому рухові фасцикули, при стимуляції яких відзначено напруження необхідного м'яза, порціями від 30 до 70 % висікаються на відрізку завдовжки 5—8 мм. Проксимальний відрізок рухового фасцикула коагулюють для запобігання утворенню невром і проростанню проксимального відрізка в дистальну куксу. Проводять оцінку фасцикулотомії шляхом електростимуляції вище і нижче від місця розсічення нерва. За наявності інтенсивної м'язової відповіді роблять розсічення додаткових фасцикул.

Після завершення фасцикулотомії, для оцінки загального ефекту операції і щоб впевнитися в зникненні шкідливих спастичних компонентів, проводили електростимуляцію самого *n. tibialis* вище і нижче місця фасцикулотомії. Зашивали епіневрій нерва і накладали пошарово шви на м'які тканини. Для формування алгоритму сприйняття фізіологічного положення стопи на 1 міс суглоби фіксували пластиковими лонгетами. Результати хірургічного лікування оцінювали через 3—6 міс, рік і більше після операції.

## Результати

15 хворим зі спастичними формами ДЦП проведено 27 селективних фасцикулотомій великого-

мілкових нервів (3 однобічні, 12 двобічних) з приводу шкідливої спастичності дистальних відділів нижніх кінцівок. Результати операцій оцінювали в найближчий та віддалений період після операції.

Спастику оцінювали за шкалою Ashworth. У 25 (92,6 %) випадках виявлено суттєве зниження м'язового тону в спастичних м'язах (рис. 3). В середньому тону понизився з 3,1 до 1,07 бала. Ці зміни мали стійкий характер. У 1 хворого з білатеральною еквіно-варусною симптоматикою змін тону не виявлено. Йому проведено пластику ахілових сухожилків і транспозицію *m. tibialis posterior* на тильну поверхню ступні. Отримано хороший клінічний ефект.

При пасивному згинанні ступні виявлено зменшення електроміографічної активності *m. triceps surae* на 40—50 % у всіх хворих після проведеної фасцикулотомії *n. tibialis* (рис. 4).

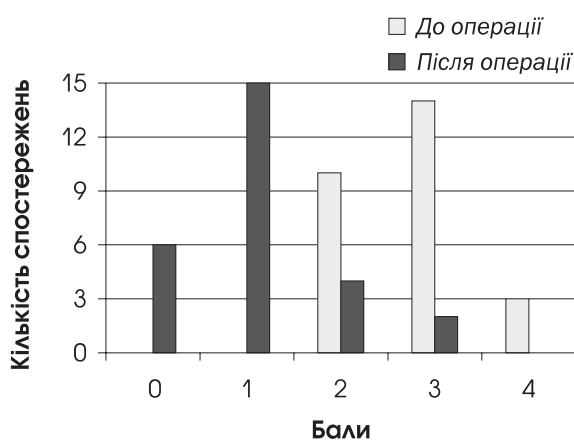


Рис. 3. Результати зміни спастичності м'язів після фасцикулотомії *n. tibialis*

Неправильна установка ступні включала один або декілька спастичних компонентів (див. табл. 1). Оцінка стану цих складових передбачала вимірювання кута в патологічному і фізіологічному положенні. Еквінус зник у 72 % хворих (18 випадків) і майже зник у 24 % (6 випадків). Операція повністю усунула варус у 73,3 % дітей, згинання 1-го пальця — у 69,2 % (рис. 5).

Для вивчення обмеження рухів у гомілково-стопному суглобі вивчали зміни кута при пасивному тильному згинанні в положенні максимального розгинання нижньої кінцівки в колінному суглобі (при цьому максимально напружується камбалоподібний м'яз). Після операції у (84 %) 21 хворого з'явилася можливість пасивно тильно згинати ступні в межах 20° і більше (рис. 6). У 2 (8 %) випадках цей показник залишився без змін.

Для оцінки активних рухів використовували шкалу сили м'язів (див. табл. 1). З 27 спостережень активна рухливість при тильному згинанні ступні поліпшилася у 24 (89,9 %) випадках, у 3 (11,1 %) — залишилася без змін (рис. 7). Позитивного результату досягнуто завдяки зниженню тону в *m. gastrocnemius* і збільшенню сили в *m. tibialis anterior*.

У всіх хворих після операції поліпшився естетичний вигляд ступні, полегшився догляд за хворими та процес навчання стоянню та ходьбі. Протягом 1—2 років 10 (66,6 %) дітей почали ходити самостійно, 4 (26,6 %) — з невеликою сторонньою допомогою. Лише у 1 дитини не відбулося суттєвих змін.

У 2 хворих після операції мав місце невропатичний біль, який протягом 3—4 тижнів регресував. У решти хворих негативних наслідків, локального чи розповсюдженого болю протягом усього

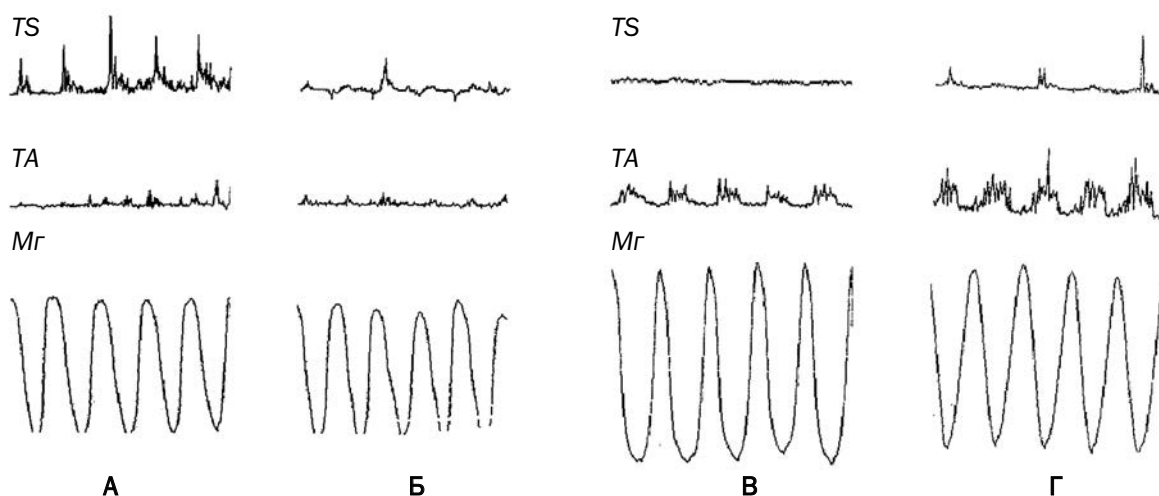


Рис. 4. Зміни ЕМГ-активності м'язів-антагоністів при пасивних рухах в гомілковостопному суглобі:

А, Б — згинання ступні в бік підшви; В, Г — тильне згинання ступні;

А, В — до селективної фасцикулотомії *n. tibialis*; Б, Г — після селективної фасцикулотомії *n. tibialis*;

TS — ЕМГ-активність *m. triceps surae*; TA — ЕМГ-активність *m. tibialis anterior*;

Mg — механограма пасивних рухів у гомілковостопному суглобі.

Калібрування: ЕМГ-активність — 100 мкВ; Mg — 10°; час — 1 с

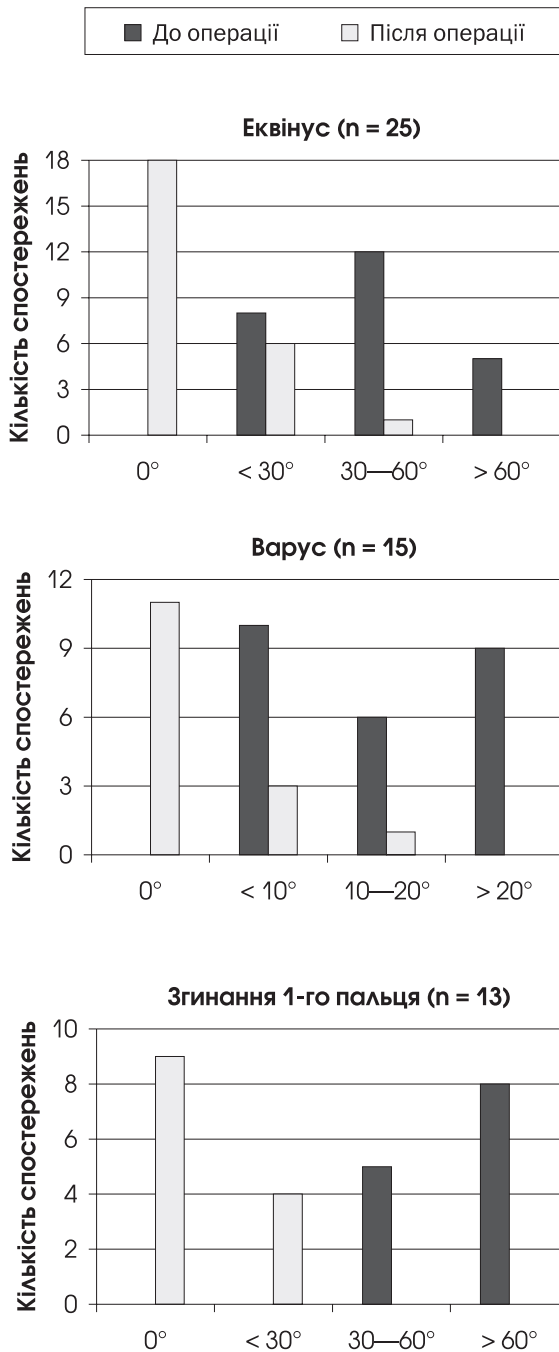


Рис. 5. Зміни патологічної установки ступні після селективної фасцикулотомії *n. tibialis*

періоду спостереження не відзначено. Збережено досягнутого рівня поліпшення сприяло застосування фізіотерапевтичних методів, лікувальної фізкультури та масажу не тільки під час перебування в медичних закладах, а і в домашніх умовах. У цей період також важливого значення набуває спадковість у роботі лікарів різного фаху.

**Обговорення**

Лікування спастичності нижніх кінцівок у хворих на ДЦП є надзвичайно складною проблемою, оскільки на відміну від спастичності внаслідок ура-

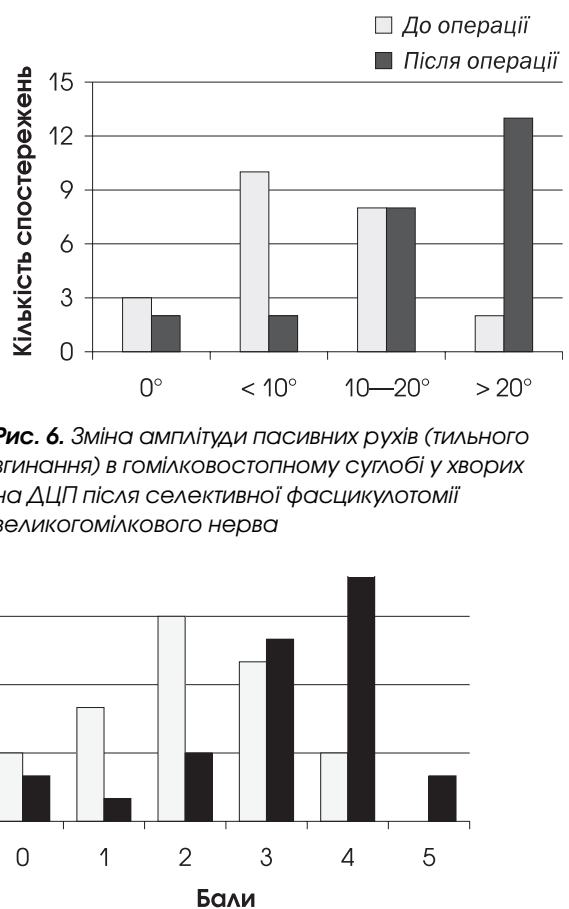


Рис. 6. Зміна амплітуди пасивних рухів (тильного згинання) в гомілковостопному суглобі у хворих на ДЦП після селективної фасцикулотомії великогомілкового нерва

Рис. 7. Зміна сили м'язів при виконанні тильного згинання ступні після селективної фасцикулотомії *n. tibialis* у хворих на ДЦП (n = 27)

ження зрілої ЦНС, вона більше виражена і резистентна до лікування, спостерігається на тлі нередукованих тонічних рефлексів і за відсутності установчих рефлексів, локалізована частіше в згиначах і привідних м'язах, маскує невеликі за об'ємом рухи, які тільки формуються, часто на тлі обмеженого контакту з хворим у зв'язку із затримкою психомовного розвитку. Важливою проблемою є відсутність спадковості в роботі реабілітологів, неврологів, нейрохірургів, ортопедів, а також стратегії лікування кожного хворого окремо. Проблема лікування таких дітей з різних причин є переважно проблемою більше батьків, ніж лікарів. Тому до фахівців такі діти потрапляють на першому році життя, а потім — коли захворювання переходить у резидуальну стадію.

Є багато підходів до лікування спастичності у цієї категорії хворих. Воно має бути, особливо на ранніх етапах, систематичним, послідовним, із застосуванням при потребі всіх можливих підходів. Мета лікування повинна полягати в запобіганні

формуванню незворотних змін у м'язово-сухожилкових і суглобових структурах, формуванні алгоритму стояння та ходьби.

Протягом останніх 20 років арсенал нехірургічних підходів розширився завдяки впровадженню методів впливу на нерви, які беруть участь у формуванні підвищеного тону м'язів. Це фенолові блоки, алкоголізація нервів та інші, які з різних причин (болючість при введенні, тимчасовість дії, формування рубцевих змін) не отримали широкого застосування [3]. Великі надії покладають на використання похідних ботулінічного токсину (Ботокс, Диспорт) [4]. Однак цей метод також має низку обмежень, зокрема короткотривалість дії (2—5 міс), необхідність повторних введення препарату, зменшення ефекту при повторному застосуванні, висока ціна.

Класичною альтернативою хімічному невролізісу є селективна невротомія нервів. Метод застосовують при резистентності спастичності до медикаментозного лікування, відсутності незворотних змін у м'язово-сухожилкових і суглобових структурах, позитивній пробі з провідниковою анестезією, відсутності виражених психічних розладів [10]. У зв'язку з незворотністю змін при пересіченні нервових гілочок до м'язів при селективній невротомії і вузькою межею між корисною і шкідливою спастичністю у хворих на ДЦП, ми запропонували проведення безпосередньо селективної фасцикулотомії в стовбурі нерва проксимальніше від місця відходження нервових гілочок до спастичних м'язів. Застосування методу на практиці стало можливим завдяки використанню операційного мікроскопа, впровадженню інтраопераційної електродіагностики та електроміографії.

Обов'язковою умовою при проведенні оперативного втручання є чітке виділення рухових і чутливих фасцикул, висічення фасцикули на відрізку завдовжки 5—7 мм з коагуляцією проксимального відрізка фасцикул для запобігання утворенню болючих невром і проростання фасцикул. Пересічення надмірної кількості фасцикул може призвести до збільшення рухового дефіциту і, як наслідок, — до деформації таранної кістки і розвитку нестабільності в суглобі. Пересічення малої кількості фасцикул спричиняє недостатній ефект, що мало місце у 2 (7,4 %) випадках. Хороший довготривалий ефект зафіксували в 92,6 % випадків. Хірургічне втручання сприяло статистично достовірному зменшенню спастичності за шкалою Ashwort, збільшенню амплітуди активних рухів у суглобах та сили м'язів. Зменшення або зникнення еквіноварусних установок поліпшувало загальний стан хворих, запобігало змінам таза та хребта, створювало підґрунтя для формування навичок стояння та ходьби, мало психологічний вплив на батьків дитини і надавало їм наснаги для подальшого активного лікування.

Таким чином, селективна фасцикулотомія великогомілкового нерва у хворих на ДЦП зі спастичністю дистальних відділів нижніх кінцівок є ефективним методом лікування, який дає змогу у 92,6 % випадків усунути еквіноварусну м'язово-сухожилкову деформацію ступні, що створює умови для формування навичок стояння та ходьби. Оперативне лікування необхідно проводити за неефективності медикаментозного лікування, до розвитку незворотних змін у м'язах та деформацій суглобів. При лікуванні хворих на ДЦП повинна бути спадковість у роботі лікарів різного фаху.

## Література

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. — М.: Москва, 2004. — 432 с.
2. Восстановительное лечение детей с поражением центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата: Учеб.-метод. пособие / Под ред. И.В. Добрякова и др. — СПб: Изд. дом «СПбМАПО», 2004. — 317 с.
3. Дамулин И.В. Синдром спастичности и основные направления его лечения // Журн. неврол. и психол. — 2003. — № 12. — С. 4—9.
4. Евтушенко С., Евтушенко О., Лисовский Е. и др. Диспорт в долгосрочной терапии церебрального паралича у детей // Ліки України. — 2003. — № 3. — С. 51—52.
5. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. — М.: Антитор, 1999. — 384 с.
6. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E., Kassichev V.D. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 395—400.
7. Maarrawi J., Mertens P., Laute J. Long-term functional results of selective peripheral neurotomy for the treatment of spastic upper limb: prospective study in 31 patients // J. Neurosurg. — 2006. — Vol. 104. — P. 215—225.
8. Ouaknine G.E. Le traitement chirurgical de la spasticite // Union Med. Can. — 1980. — Vol. 109. — P.1—11.
9. Silfverskiold N. Reduction of the uncrossed two muscles of the leg to one joint muscle in spastic condition // Acta Chir. Scand. — 1924. — Vol. 56. — P. 315—322.
10. Sindou M., Biol D.S., Mertens P. Selective neurotomy of the tibial nerve for treatment of the spastic foot // J. Neurosurgery. — 1988. — Vol. 23, N.6. — P. 738—744.
11. Sindou M., Adbennebi B., Boisson D. et al. Traitement du pied spastique par la neurotomie selective du nerf tibial: Resultats sur une serie de 31 cas // Neurochirurg. — 1985. — Vol. 31. — P. 189—197.
12. Stoffel A. The treatment of spastic contractures // Am. J. Orthop. — 1912. — Vol. 10. — P. 611—644.

Л.Д. ПИЧКУР

## Селективная фасцикулотомия большеберцового нерва в лечении спастичности нижних конечностей больных детским церебральным параличом

**Цель** — оценить эффективность селективной фасцикулотомии большеберцового нерва у больных детским церебральным параличом (ДЦП) с инкурабельной спастичностью нижних конечностей.

**Материалы и методы.** 15 больным на ДЦП с эквино-варусной установкой стопы проведено 27 селективных фасцикулотомий большеберцовых нервов в верхней трети голени. Критерием отбора больных была положительная проба с проводниковой блокадой большеберцового нерва. Для объективизации результатов операции использовали функциональные тесты, электромиографию.

**Результаты.** В 92,6 % случаев получили значительное улучшение функции нижних конечностей в виде уменьшения эквино-варусной установки стопы, увеличения объема движений в голеностопных суставах. Залогом успеха после операции является планомерность и постоянство проведения физиотерапевтических мероприятий и лечебной физкультуры.

**Выводы.** Селективная фасцикулотомия большеберцовых нервов нижних конечностей у больных ДЦП способствует стойкому улучшению функции нижних конечностей.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, спастичность, фасцикулотомия большеберцового нерва.

L.D. PICHKUR

## Selective fasciculotomy of tibial nerve at treatment of spasticity of lower limbs in infants with cerebral palsy

**Purpose** – to assess effectiveness of selective fasciculotomy of tibial nerve in ICP patients with incurable spasticity of lower extremities.

**Methods and subjects.** 27 selective fasciculotomies of tibial nerve in proximal one-third of crus were performed in 15 cases with ICP. Functional tests and electromyography were used for objectification of operative results. Criteria for election for the operation were positive nerve block anesthesia test of tibial nerve.

**Results.** In 92.6 % cases achieved significant improvement in lower extremities. Equine-varus position of foot was decreased. The volume in foot joint was increased. Permanent physiotherapy and exercise therapy methods were used after the operation.

**Conclusions.** Selective fasciculotomy of the tibial nerve of lower extremities in ICP patients lead to resistant improvement of lower extremities function.

**Key words:** cerebral palsy, spasticity, fasciculotomy of tibial nerve.



В.В. ПОНОМАРЁВ, Н.Е. АЛЕЙНИКОВА

5-я клиническая больница, Минск,  
Республика Беларусь

## Диагностика и лечение болезни Хортона

**Цель** — изучить клинические особенности болезни Хортона (БХ), оценить результаты параклинического обследования, провести анализ ближайших и отдаленных результатов лечения.

**Материалы и методы.** Обследовано 5 больных (3 мужчины, 2 женщины) в возрасте 40—65 лет, находившихся на лечении во II неврологическом отделении 5-й клинической больницы г. Минска с 1998 по 2008 г. Выраженность болевого синдрома оценивали по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале боли. Для объективизации когнитивных нарушений использовали краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE). Проводили ультразвуковую доплерографию экстракраниального отдела сонных артерий, а также магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. В одном случае выполнено патоморфологическое исследование.

**Результаты.** БХ у 3 больных началась подостро (свыше 1 мес), у 2 — имела острое течение. Обязательным симптомом были головные боли, локализованные в височных областях и (или) лице и имеющие пульсирующий и продолжительный характер, они не сопровождались тошнотой (или рвотой), фоно- (или фотофобией). В одном случае в анамнезе были эпизоды повторных транзиторных ишемических атак в каротидном бассейне в форме преходящей слабости правых конечностей и гемипарестезии, однако очагов ишемии в полушариях мозга при МРТ не обнаружено. При выполнении доплерографии брахиоцефальных сосудов у всех больных выявлено уменьшение линейной скорости кровотока, увеличение индекса циркуляторного сопротивления и гемодинамически значимую (> 30 %) асимметрию кровотока. При гистологическом исследовании микроскопически в головном мозге выявлена картина гранулематозного гигантоклеточного васкулита. При динамическом наблюдении за обследованной группой в двух случаях наблюдали повторные обострения процесса. Лечение БХ обычно начинают после гистологического подтверждения диагноза. Методом старт-терапии является назначение преднизолона в дозе 40—100 мг в сутки в таблетках. У 3 пациентов с БХ отмечена стойкая ремиссия, которая максимально длилась 10 лет.

**Выводы.** БХ представляет собой один из редких вариантов аутоиммунной патологии, имеет характерные клинические симптомы и успешно поддается глюкокортикоидной терапии при условии своевременной диагностики.

**Ключевые слова:** артерии, воспаление, болезнь Хортона, диагностика, лечение.

Болезнь Хортона (височный артериит, гигантоклеточный артериит) относится к числу системных васкулитов с преимущественным поражением артерий большого диаметра [7, 10]. Как самостоятельное заболевание впервые описана американским врачом В. Нортон и соавт. в 1932 г. Этой патологии чаще подвержены лица старше 50 лет, соотношение мужчин и женщин в большинстве исследований составляет 2:5 [2, 6]. Заболеваемость болезнью Хортона (БХ) зависит от географических особенностей и национальности. Частота болезни выше в странах Скандинавии и Северной Европы — 15—35 случаев на 100 тыс. населения. Значительно реже БХ наблюдается в средиземноморских, арабских и азиатских странах. Так, в Японии ее

частота составляет 1,47 случая на 100 тыс. населения [6, 15]. В ряде исследований отмечено увеличение частоты БХ за последние 20—40 лет, а также её сезонный и циклический характер [16].

Патоморфологически БХ представляет собой гранулематозный васкулит, при котором в процесс вовлекаются преимущественно артерии головы и шеи [1]. Преобладает поражение экстракраниальных ветвей сонных артерий, особенно часто страдает височная артерия. Патология вертебральных и подключичных артерий для БХ не характерна [6]. При гистологическом исследовании височных артерий наблюдают утолщение или разрушение эластической мембраны, сужение просвета сосуда, тромбоз, некроз адвентиции и мышечной обо-

лочки. При микроскопическом исследовании выявляют формирование гранулем, состоящих из лимфоидных, эозинофильных клеток, и появление типичных для этой патологии гигантских многоядерных клеток [15].

Клинические проявления БХ чаще формируются постепенно, в течение нескольких недель или месяцев, реже — остро после перенесенных инфекций, стресса либо без явной причины. У половины больных отмечают неспецифический интоксикационный синдром, который проявляется повышенной утомляемостью, потерей аппетита, снижением массы тела, лихорадкой, артралгиями или миалгиями [2—4, 5]. На этом фоне в типичных случаях фиксируют также болезненность кожи волосяной части головы и интенсивные пульсирующие боли в височных областях с одной, реже — с двух сторон. Локально в этих зонах отмечают повышенную извитость, утолщение и выраженную болезненность при пальпации поверхностной височной артерии, отсутствие ее пульсации, нередко гиперемии и отечности кожи височных областей [1, 6]. У 20—60 % больных течение заболевания осложняется нарушением зрения на один либо на оба глаза, обусловленным ишемией зрительного нерва или тромбозом сосудов сетчатки с острым развитием слепоты [15]. Поражение экстракраниальных ветвей внутренней сонной артерии при БХ приводит к формированию транзиторных ишемических атак (ТИА) либо инфарктов мозга [3].

Диагностика БХ основывается на результатах биопсии височной артерии, данных лабораторных исследований (анемия, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ, диспротеинемия), анализе клинической картины, данных ультразвуковой доплерографии, компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга [10]. В лечении БХ, по мнению большинства исследователей, высоко эффективны глюкокортикостероиды [2, 6, 12, 13].

Проблема диагностики БХ носит междисциплинарный характер и, несмотря на достаточно типичные клинические проявления, ее распознавание нередко вызывает трудности у неврологов, ревматологов, окулистов, терапевтов и других специалистов.

**Цель исследования** — изучение клинических особенностей БХ, результатов параклинического обследования, анализ ближайших и отдаленных результатов лечения.

### Материалы и методы

Обследовано 5 больных (3 мужчин и 2 женщины) в возрасте 40—65 лет, находившихся на лечении во II неврологическом отделении 5-й клинической больницы г. Минска с 1998 по 2008 год. Все больные прошли общесоматический осмотр, во время которого изучали состояние кожи, подкожной клетчатки, сосудов (особенно в области ли-

ца и головы), суставов, легких, почек, печени, сердца, пищеварительного канала. По показаниям осмотр дополняли рентгенографическим или ультразвуковым исследованием соответствующего органа. Выполняли рутинные общеклинические и биохимические исследования крови. Неврологический статус оценивали традиционно. Выраженность болевого синдрома оценивали по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли. Для объективизации когнитивных нарушений использовали краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE). Исследовали остроту зрения, состояние дисков зрительных нервов (цвет, контуры), сосудистой системы глаза (калибр артерий, вен их соотношение и извитость), макулярную и перипапиллярную зоны. Проводили ультразвуковую доплерографию (УЗИ) экстракраниального отдела сонных артерий с помощью прибора «IntraView» (Израиль). Использовали датчики мощностью 2 МГц. Определяли линейную скорость и направление кровотока, его реакцию на компрессионные пробы, наличие значимой асимметрии. Выполняли МРТ головного мозга с помощью аппарата «Vista Polaris» (США) с напряжением магнитного поля 1 Тл. Оценивали состояние субарахноидальных пространств на конвексе, базальных цистерн и желудочков мозга. Особое внимание обращали на наличие очагов ишемии в полушариях головного мозга. В одном случае проведено патоморфологическое исследование (больной страдал рецидивирующим течением БХ, погиб в результате несчастного случая). Катамнестическое наблюдение за обследованной группой составило 10 лет.

### Результаты и обсуждение

Данные обследования больных приведены в табл. 1.

В наших исследованиях БХ у 3 больных началась подостро (свыше 1 мес), у 2 — было острое течение. Только у 2 пациентов отмечен общеинтоксикационный синдром в виде общей слабости, утомляемости, потери аппетита, снижения массы тела, непостоянного субфебрилитета. Значимой соматической патологии при осмотре и дополнительном обследовании не выявлено. Облигатным симптомом у всех больных были головные боли, которые обычно локализовались в височных областях и (или) лице, носили пульсирующий и продолжительный характер и не сопровождалась тошнотой (или рвотой), фонофобией (или фотофобией). Боль у всех обследованных больных была интенсивной или нестерпимой и по ВАШ составила ( $83,0 \pm 2,3$ ) мм. При объективном осмотре в височной области, чаще с одной стороны, обнаружили увеличенную в объеме, плотную, извитую и болезненную поверхностную височную артерию, отмечали отсутствие ее пульсации. У 3 пациентов в невроло-

Таблиця 1

## Основные результаты клинично-параклинического обследования больных с БХ

Пол, возраст	Общие симптомы	Оценка головной боли по ВАШ, мм	Локальные симптомы	Цереброваскулярные осложнения	СОЭ, мм/ч	Катамнез
Б., м., 58 лет	—	75	+	—	10	Стойкая ремиссия
Ш., ж., 52 года	—	75	+	—	15	Стойкая ремиссия
М., ж., 65 лет	Слабость, субфебрилитет	75	+	Повторные ТИА	62	Повторные обострения
К., м., 45 лет	—	95	+	—	14	Стойкая ремиссия
П., м., 40 лет	Слабость, субфебрилитет	95	+	—	58	2 обострения, несчастный случай

гическом статусе выявлено умеренные аксиальные знаки (хоботковый, симптом Маринеско-Радовичи). Других признаков органического поражения ЦНС не выявлено. Когнитивных нарушений у обследованных больных не отмечено, показатели теста MMSE составили 26—30 баллов. Эпизодов потери зрения не было. У 2 больных на глазном дне обнаружили явления гипертензивной ангиопатии сосудов сетчатки. При проведении МРТ головного мозга у 3 больных обнаружено расширение субарахноидальных пространств на конвексе и желудочковой системы, что трактовали как умеренную неспецифическую сообщающуюся гидроцефалию. В одном случае, у больной М., 65 лет, в анамнезе были эпизоды повторных ТИА в каротидном бассейне в форме преходящей слабости правых конечностей и гемипарестезии, однако очаги ишемии в полушариях мозга при МРТ у нее не обнаружены. При лабораторных исследованиях у 2 больных имело место повышение СОЭ свыше 50 мм/ч (соответственно 58 и 62 мм/ч), в одном случае — анемия со снижением уровня гемоглобина ниже 100 г/л, у 2 пациентов — появление С-реактивного белка при биохимическом анализе крови. При выполнении УЗИ брахиоцефальных сосудов у всех больных обнаружено уменьшение ли-

нейной скорости кровотока, увеличение индекса циркуляторного сопротивления и гемодинамически значимая (> 30 %) асимметрия кровотока.

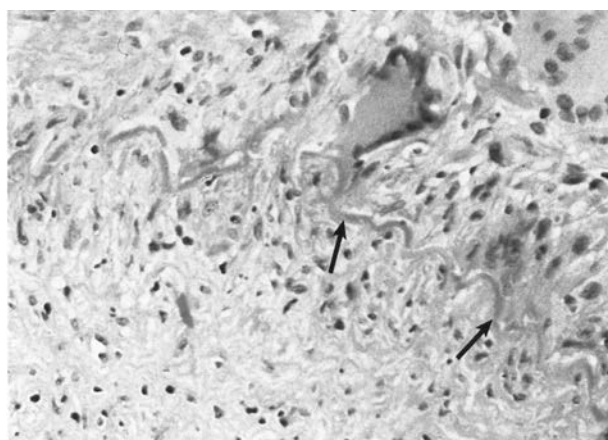
При гистологическом исследовании больного П., 40 лет, погибшего в результате несчастного случая, микроскопически в головном мозге выявлена картина гранулематозного гигантоклеточного васкулита. В височной артерии гранулемы локализовались преимущественно со стороны интимы (рис. 1). Внутренняя эластическая мембрана артерии была истончена и фрагментирована, а вокруг нее выявлены скопления лимфоцитов и гигантских многоядерных клеток (рис. 2). При окраске по Цилю—Нильсону микобактерии туберкулеза в гигантских клетках не обнаружены.

При динамическом наблюдении за обследованной группой в 2 случаях наблюдали повторные обострения процесса. У 3 пациентов с БХ отмечена стойкая ремиссия, максимальная длительность которой составила 10 лет.

В настоящее время для определения БХ используют диагностические критерии, предложенные в 1990 г. Американской коллегией ревматологии (табл. 2). Для постановки диагноза БХ необходимо наличие как минимум трех из пяти признаков заболевания [16].



**Рис. 1.** Микрофотография больного П., 40 лет, с диагнозом БХ: гранулематозное воспаление преимущественно со стороны интимы височной артерии



**Рис. 2.** Микрофотография того же больного: истонченная и фрагментированная внутренняя эластическая мембрана (показана стрелками), окруженная гигантскими многоядерными клетками и лимфоцитами

Т а б л и ц а 2

## Диагностические критерии височных артериитов Американской коллегии ревматологии

Критерии	Определение
Возраст пациента в начале болезни	Развитие симптомов у пациента старше 50 лет
Головная боль	«Новый» тип локализованной боли в области головы
Изменения височной артерии	Напряжение височной артерии при пальпации или уменьшение ее пульсации, не связанное с артериосклерозом артерий шеи
СОЭ	Повышение СОЭ выше 50 мм/ч
Биопсия височной артерии	Выявление при биопсии артерии явлений васкулита, характеризующегося преобладанием мононуклеарной клеточной инфильтрации, или гранулематозного воспаления, особенно с многоядерными гигантскими клетками

Диагностические критерии разработаны для дифференциальной диагностики БХ от других васкулитов. По мнению авторов, их чувствительность составляет 93,5 %, а специфичность — 91,2 % [16]. Согласно указанным критериям, выявленный нами клинический симптомокомплекс у обследованных больных во всех случаях соответствовал критериям диагностики БХ.

В литературе распространено мнение о развитии БХ у лиц старше 50 лет, однако в наших наблюдениях отмечены случаи болезни и в более молодом возрасте (в 40 и 45 лет). Начало БХ в равной степени было острым и подострым. Клинические проявления заболевания различались, что связано с различной локализацией патологического процесса в артериальном русле. При классическом варианте БХ, протекающей с поражением поверхностной височной артерии, которая является ветвью наружной сонной артерии, наблюдали одно-, реже двустороннюю интенсивную боль в височной области. Характер боли всегда отличался от ранее существовавших у пациента головных болей. Важное диагностическое значение имело выявление локального утолщения, извитости, болезненности и отсутствие пульсации височной артерии. Другими клиническими вариантами БХ могут быть случаи заболевания с поражением других артерий головы и шеи. Так, вовлечение мелких артерий скальпа приводит к появлению болезненности кожи волосистой части головы, ее отека и гиперемии, гиперестезии, сменяющейся гипестезией [3]. Поражение других ветвей наружной сонной артерии сопровождается лицевыми болями, неприятными ощущениями в области верхнечелюстных суставов, усиливающимися при жевании, болями в мышцах языка [4]. Заинтересованность глазничных артерий может приводить к появлению болей в глазных яблоках, фотофобии, острому снижению остроты зрения, диплопии [15].

Поражение экстракраниальных ветвей внутренней сонной артерии обычно сопровождается развитием ТИА либо повторных лакунарных инфарктов мозга в каротидном бассейне. Подобное осложнение БХ имело место в одном из наших наблюдений (см. табл. 1). В атипичных случаях БХ (15 %) возможно поражение ветвей грудной или брюшной аорты,

при котором наблюдаются мультиорганные расстройства, которые могут приводить к гангрене кишечника, склерозирующему мезентериту, аневризме аорты, дыхательным нарушениям, сухому кашлю [9, 14]. По данным М.А. Hamidou и соавт., в 46 % случаев БХ возможно формирование «немых» форм, подтвержденных результатами биопсии, отличающихся от классических отсутствием типичных головных болей или ишемических осложнений со стороны мозга и глаза [8].

Общеинтоксикационные проявления БХ, к которым относятся снижение аппетита, потеря массы тела, повышенная утомляемость, лихорадка, миалгии, артралгии либо не локализованные боли в теле, по данным литературы, встречаются в 10—50 % случаев заболевания [5].

В настоящее время БХ рассматривают как вариант органонеспецифичной аутоиммунной патологии, когда мишенью формирующегося иммунного воспаления оказывается внутренняя эластическая пластинка сосудистой стенки артерий среднего и крупного калибра [11]. В патогенезе заболевания доказана роль избыточной продукции CD4 лимфоцитов (хелперов) и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, в адвентиции сосудов головы и шеи, что сопровождается воспалительной инфильтрацией и (или) образованием гранулем [15]. Как и любой другой аутоиммунный процесс, БХ может развиваться без явной видимой причины либо под влиянием провоцирующих факторов, к числу которых относятся стресс, воздействие различных инфекционных агентов (вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, ротавирус, энтеровирус, вирус гепатита и др.). Определенное значение в формировании заболевания имеют генетическая предрасположенность, для жителей Европы связанная с дефектами системы HLA (HLA-A3, B7, DR2, DW2, DQ6), определенный тип метаболизма, неблагоприятные экологические изменения окружающей среды, а также воздействие географических факторов [6]. Подтверждением аутоиммунных механизмов развития этой патологии является частое сочетание БХ с ревматической полимиалгией (у 40—60 % пациентов) [2, 12]. Как и при любой аутоиммунной патологии, для БХ характерен рецидивирующий харак-

тер течения, причем рецидивы чаще наблюдаются в первые 18 месяцев от начала заболевания [16].

Диагностика БХ основывается на жалобах больного на появление «новой» головной боли, которая обычно локализуется в височной области, обычно с одной стороны, и носит интенсивный характер; на объективном осмотре, во время которого выявляют плотную, болезненную поверхностную височную артерию и отсутствие ее пульсации; результатах лабораторного исследования; биопсии височной артерии; данных КТ или МРТ головного мозга и УЗИ брахиоцефальных артерий [6].

К числу критериев лабораторной диагностики БХ относится повышение СОЭ больше 50 мм/ч. По данным M.J. Lopes-Diaz и соавт. [10], только 10 (3,6%) из 273 больных с этой патологией имели СОЭ менее 50 мм/ч. Авторами отмечена прямая корреляция между повышением СОЭ более 70 мм/ч и количеством зрительных осложнений. Реже (в 50% случаев) при БХ выявляют нормохромную и нормоцитарную анемию, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, появление С-реактивного белка, диспротеинемию (снижение уровня альбуминов, повышение содержания глобулинов), тромбоцитоз, повышенный уровень трансаминаз или сывороточного ферритина [5, 8]. Н. Gil и соавт. у 30% больных с БХ выявили повышенный уровень антител к цитоплазме нейтрофилов, что, по их мнению, связано с высоким риском рецидивов [7]. Изменения, выявляемые при помощи УЗИ брахиоцефальных сосудов и МРТ головного мозга, обычно носят неспецифичный характер и используются для дифференциальной диагностики БХ [6].

Биопсия височной артерии остается золотым стандартом в диагностике БХ. Для того чтобы свести к минимуму ложноположительные результаты биопсии за счет воспалительных изменений в коже, биопсия поверхностной височной артерии должна быть выполнена на длину 1,5—3,0 см [15].

Двустороннюю биопсию проводить не обязательно. Биопсия у больных с БХ дает возможность выявить гранулематозное воспаление в артериальной стенке. Воспаление проявляется вовлечением в патологический процесс лимфоцитов, гистиоцитов, эпителиальных клеток, разрушением внутренней эластической мембраны и появлением характерных для этой патологии гигантских многоядерных клеток [1, 13].

Лечение БХ обычно начинают после гистологического подтверждения диагноза. Методом стартапии является назначение преднизолона в дозе 40—100 мг в таблетках ежедневно. По достижении клинического эффекта дозу препарата постепенно снижают в зависимости от степени повышения СОЭ, терапию продолжают в малых дозах минимум 2 года. Если у больного имеют место зрительные или мозговые осложнения заболевания, назначают метилпреднизолон в дозе 250 мг внутривенно каждые 6 часов в течение 3—5 дней, с последующим приемом препарата внутрь [6, 13]. В случаях противопоказаний или побочных эффектов при назначении глюкокортикоидов в качестве препаратов выбора можно рассматривать антимикробные средства, нестероидные противовоспалительные препараты или антиагреганты [2, 4, 12]. В случае прогрессирования процесса либо при повторном обострении рекомендовано назначение ритуксимаба (препарат анти-CD20 моноклональных антител) в дозе 1000 мг внутривенно, повторяя каждые 2 нед в течение года. Препаратом выбора некупирующегося обострения может быть назначение митоксантрона 12 мг/м<sup>2</sup> внутривенно ежемесячно в течение 6 мес [6].

Таким образом, БХ является одним из редких вариантов аутоиммунной патологии, имеет характерные клинические симптомы и успешно поддается глюкокортикоидной терапии при условии своевременной диагностики.

## Литература

- Ганджа И.М., Сахарчук В.М. Коллагеновые болезни.— К., 1978.— С. 174—176.
- Глазунов А.В., Жилаев Е.В., Толдиева Ф.А. Ревматическая полимиалгия и височный артериит // *Клин. геронтол.*— 2006.— № 2.— С. 34—46.
- Грачев Ю.В. Неврологические проявления системных ревматических заболеваний // *Неврол. журн.*— 2007.— № 6.— С. 4—9.
- Толдиева Ф.А., Глазунов А.В., Жилаев Е.В. Течение гигантоклеточного артериита без глюкокортикоидной терапии // *Клин. геронтология.*— 2007.— № 2.— С. 50—54.
- Cunha V.A., Parchuri S., Mohan S. Fever of unknown origin: temporal arteritis presenting with persistent cough and elevated serum ferritin levels // *Heart & Lung.*— 2006.— N 35.— P. 112—116.
- Devauchelle-Penses V., Jousse S., Destombe C., Saroux A. Epidemiology, imaging and treatment of giant cell arteritis // *Joint Bone Spine.*— 2008.— N 75.— P. 267—272.
- Gil H., Mauny F., Meaux-Ruault N. et al. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis // *La Revue de medicine interne.*— 2008.— Vol. 29.— P. 780—784.
- Hamidou M., Batard E., Trewick D. et al. Silent versus cranial giant cell arteritis. Initial presentation and outcome of 50 biopsy-proven cases // *Eur. J. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 16.— P. 183—186.
- Howaizi M., Kanate A. Sclerosing mesenteritis associated with giant-cell temporal arteritis // *Eur. J. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 17.— P. 511—513.
- Lopez-Diaz M.J., Llorca J., Gonzalez-Juanatey C. et al. The erythrocyte sedimentation rate is associated with the development of visual complications in biopsy-proven giant cell arteritis // *Semin. Arthritis Rheum.*— 2008.— Vol. 38.— P. 116—123.
- Ma-Krupa W., Kwan M., Goronzy J., Weyand C. Toll-like receptors in giant cell arteritis // *Clin. Immunol.*— 2005.— Vol. 115.— P. 38—46.
- Martinez-Taboada V.M., Alvarez L., RuizSoto M. et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implication for treatment // *Cytokine.*— 2008.— Vol. 44.— P. 207—220.
- Narvaez J., Bernad B., Roing-Vilaseca D. et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis // *Semin. Arthritis Rheum.*— 2007.— Vol. 37.— P. 13—19.
- Navellou J.-C., Gil H., Meaux-Ruault N. et al. Involvement of thoracic aorta revealing temporal arteritis // *La Revue de medicine interne.*— 2004.— Vol. 25.— P. 141—146.
- Rahman W., Rahman F. Giant cell arteritis: an overview and update // *Sur. Ophthalmol.*— 2005.— Vol. 50, N 5.— P. 415—421.
- Salvarani C., Cantini F., Huder G. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis // *Lancet.*— 2008.— Vol. 372.— P. 234—245.

В.В. ПОНОМАРЬОВ, Н.Є. АЛЕЙНІКОВА

**Діагностика та лікування хвороби Хортон**

**Мета** — вивчити клінічні особливості хвороби Хортон (ХХ), оцінити результати параклінічного обстеження, провести аналіз найближчих і віддалених результатів лікування.

**Матеріали і методи.** Обстежено 5 хворих (3 чоловіки, 2 жінки) віком 40—65 років, які перебували на лікуванні в II неврологічному відділенні 5-ї клінічної лікарні м. Мінська з 1998 по 2008 р. Вираженість больового синдрому оцінювали за 100-міліметровою візуальною аналоговою шкалою болю. Для об'єктивізації когнітивних порушень використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination, MMSE). Проводили ультразвукову доплерографію екстракраніального відділу сонних артерій, а також магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. В одному випадку виконане патоморфологічне дослідження.

**Результати.** ХХ у 3 хворих почалася підгостро (понад 1 міс), у 2 — мала гострий перебіг. Облігатним симптомом були головні болі, локалізовані в скроневих ділянках і/або обличчі, які мали пульсуючий і тривалий характер, вони не супроводжувалися нудотою (чи блювотою), фоно- чи фотофобією. В одному випадку в анамнезі були епізоди повторних транзиторних ішемічних атак у каротидному басейні у формі мінущої слабкості правих кінцівок і гемігіпестезії, однак вогнищ ішемії в півкулях мозку під час МРТ не виявлено. При виконанні доплерографії брахіоцефальних судин у всіх хворих спостерігали зменшення лінійної швидкості кровотоку, збільшення індексу циркуляторного опору і гемодинамічно значущу (> 30 %) асиметрію кровотоку. При гістологічному дослідженні мікроскопічно в головному мозку виявлена картина гранулематозного гігантоклітинного васкуліту. При динамічному спостереженні за обстеженою групою в двох випадках зафіксували повторне загострення процесу. Лікування ХХ зазвичай починають після гістологічного підтвердження діагнозу. Методом старт-терапії є призначення преднізолону в дозі 40—100 мг/добу у таблетках. У 3 пацієнтів із ХХ відзначено стійку ремісію, яка максимально тривала 10 років.

**Висновки.** ХХ є одним з рідкісних варіантів аутоімунної патології, має характерні клінічні симптоми й успішно піддається глюкокортикоїдній терапії за умови своєчасної діагностики.

**Ключові слова:** артерії, запалення, хвороба Хортон, діагностика, лікування.

V.V. PONOMAREV, N.Ye. ALEJNIKOVA

**Horton's disease diagnostics and treatment**

**Purpose** – to study the clinical manifestations of Horton's disease (HD), evaluate para clinical examination results, analyze nearest and follow-up treatment results.

**Methods and subjects.** 5 patients (3 male and 2 female) aged 40–65 years were under the examination. They underwent neurological treatment in Minsk hospital from 1998 till 2008. Manifestations of pain syndrome were evaluated according to 100-mm visual analogical pain scale. The mini mental state examination scale was used to estimate cognitive disorders. Ultrasound dopplerography of extra cranial department of carotid arteries and MRI were applied. Pathomorphological examination was carried out in one case.

**Results.** HD onset was not acute in 3 patients (more than 1 month), 2 patients had acute diseases course. Main symptoms were: headache in temporal lobe and/or facial localization and they were of pulsing and prolonged character, they were not followed by vomiting or nausea and phono-photophobia. One patient experienced episodes of repeated transient ischemic attacks in carotid region as weakness of right extremities and hemihypesthesia, but there were not ischemia focal in cerebral hemispheres. Under brachiocephalic vessels dopplerography the reduction of lineal bloodstream speed, increasing of circulatory resistance and homodynamic significant bloodstream asymmetry (> 30 %) were determined. Under the histological examination there was evidence of granulomatous giant-cell vasculitis. Under the dynamic examination two groups experienced repeated exacerbations. HD treatment begins after the histological diagnosis evidences. It begins with prednisalon 40–100 mg per day administration. 3 patients experienced stable remission of 10 years duration.

**Conclusions.** HD is a rare autoimmune pathology, that has marked clinical manifestations and is treated with glucocorticoid therapy under the condition of modern diagnostics.

**Key words:** arteries, inflammation, Horton's disease, diagnostics, treatment.



В.І. ЦИМБАЛЮК, Р.Б. КОСТРИЦЯ

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

## Магнітно-резонансна томографія в діагностиці внутрішньоспинномозкових пухлин

**Мета** — створення діагностичного алгоритму МРТ-обстеження хворих з внутрішньоспинномозковими ураженнями (ВСМУ).

**Матеріали і методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних магнітно-резонансної томографії (МРТ) 195 хворих із ВСМУ, які перебували на стаціонарному лікуванні або яких консультували амбулаторно в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова АМН України за період 1995—2006 рр. Серед них — 154 хворих із внутрішньоспинномозковими пухлинами (ВСМП) та 41 — із непухлинними ураженнями спинного мозку (НПУСМ). Усі пухлини були верифіковані під час оперативних втручань та гістологічно.

**Результати.** Визначено частоту та характеристику МРТ-ознак ВСМУ, встановлено можливості МРТ щодо припущення гістологічного типу ВСМП, уточнено оптимальний обсяг даних МРТ, потрібних для планування оперативного видалення ВСМП. Випадками для обов'язкового отримання T1en-зважених зображень є: неможливість проведення диференційної діагностики ВСМП і НПУСМ лише на основі оцінки T1- і T2-зважених зображень, неформативність МРТ-зображення щодо отримання необхідних даних для планування оперативного втручання.

**Висновки.** МРТ є надійним діагностичним методом, що забезпечує ранню діагностику ВСМП та НПУСМ на амбулаторному етапі обстеження. Припущення гістологічного типу ВСМП можливе за умов отримання нативних та контрастно підсиленних зображень. Розроблено діагностичні моделі двох найчастіших видів ВСМП — епендимомоми та астроцитомоми. Оптимальний обсяг даних МРТ-зображення, необхідних для планування оперативного втручання, включає: розташування пухлини щодо спинного мозку, визначення меж пухлини, характеристику кіст, сторону росту екзофітного компонента, припущення гістологічного типу.

**Ключові слова:** магнітно-резонансна томографія, внутрішньоспинномозкові пухлини, непухлинні ураження спинного мозку, передопераційне планування.

Основними причинами складності діагностики внутрішньоспинномозкових пухлин (ВСМП) є невелика їхня частота: 4—8 % — у дорослого населення та 10—12 % — у дітей; показник захворюваності становить 1,0—1,1 випадку на 100 тис. населення на рік); складності з отриманням зображення, зумовлені мікроскопічними розмірами спинного мозку та наявністю значної гетерогенності анатомічних структур (кістки, м'язи, зв'язки, ліквор та мозок, що характеризуються різною щільністю та різним вмістом протонів водню); неспецифічність клінічної картини через розвиток повільно прогресуючої мієлопатії, спектр диференційної діагностики якої є дуже широким, що перешкоджає ранній діагностиці лише на підставі клінічних симптомів. До встановлення поперед-

нього клінічного діагнозу ВСМП у більшості випадків минає від кількох місяців до кількох років [9, 15].

Рентгенографію досі широко застосовують як першу діагностичну методику: виявлення значного випрямлення фізіологічних згинів хребта або прогресивний розвиток сколіозу у дорослих повинен насторожити клініциста щодо можливого внутрішньоспинномозкового ураження (ВСМУ), яке потрібно виключити за допомогою додаткового обстеження пацієнта. Деформація хребта та розширення спинномозкового каналу спостерігаються лише у дітей, за винятком мієлопапілярної епендимомоми, яка локалізується в ділянці конусу—епіконусу і характерна для підлітків та осіб молодого віку. Вона призводить до появи рентгенологічно помітних

змін — симптому Ельсберга — Дайка, деформації задньої поверхні тіл хребців.

У минулому мієлографія була методом вибору. З її допомогою виявляли наявність збільшення об'єму спинного мозку та рівень ураження, але неможливо було деталізувати ураження спинного мозку, тобто виявляли лише наслідок, а не причину, що призвела до збільшення об'єму спинного мозку. Крім того, цей метод є інвазивним, і відомі випадки погіршення клінічного стану пацієнта після проведення мієлографії.

Комп'ютерна томографія дає змогу визначити наявність стовщення спинного мозку, але не оцінювати м'які тканини, якими є спинний мозок та оболонки. Комп'ютерна томографія з контрастуванням, крім стовщення спинного мозку, виявляє також кісти, але дуже часто не дає змоги визначити наявність пухлинного вузла, особливо якщо він невеликого розміру або отримати інформацію про характеристику кіст, диференціювати пухлину від набряку, виявляти продукти трансформації гемоглобіну.

Ангіографію використовують лише в разі підозри на судинні ураження (мальформації) [9].

Упровадження нового високоінформативного діагностичного методу — магнітно-резонансної томографії (МРТ) — дає змогу відмовитися від таких інвазивних діагностичних методів, як мієлографія, комп'ютерно-томографічна мієлографія та спінальна ангіографія. За даними American College of Radiology Appropriateness Criteria [7], МРТ на сьогодні є методом вибору в діагностиці ВСМУ.

Можливості МРТ значно перевищують такі комп'ютерної томографії та мієлографії в діагностиці ВСМУ, оскільки вона дає змогу оцінювати внутрішню структуру ураження спинного мозку. Метод МРТ має також інші переваги: неінвазивність, відсутність променевого навантаження, багатоплощинність, можливість одночасного обстеження великих ділянок спинного мозку, невеликий спектр протипоказань [6, 9, 15].

Рання діагностика ВСМП на амбулаторному етапі полягає у ранньому виявленні клінічних симптомів ВСМУ (мієлопатії), своєчасному направленні пацієнта на МРТ-обстеження [1, 9, 10, 15, 16].

Відома триада МРТ-ознак ВСМП: стовщення спинного мозку, супутні кісти та контрастне підсилення пухлини. Проте відсутні дані щодо частоти та визначення детальної характеристики цих ознак у хворих із ВСМП та непухлинними ураженнями спинного мозку (НПУСМ), що робить питання їх визначення актуальним.

Більшість ВСМП представлені епендимомами (ЕПМ), доброякісними астроцитомами (АСЦ) та гемангіобластомами (ГМБ), для яких характерним є відмежований щодо спинного мозку характер росту, що робить можливим їх тотальне чи субтотальне видалення. Однак є злоякісні ВСМП, переважна більшість яких представлена АСЦ. Вони здебільшо-

го характеризуються дифузно-інфільтративним ростом, що унеможлиблює їх тотальне видалення.

ВСМП потребують різної хірургічної тактики, залежно від гістологічного типу мають різний післяопераційний прогноз щодо частоти виникнення продовженого росту і тривалості життя пацієнта. Проте на сьогодні питання припущення гістологічного типу за МРТ-даними вивчене недостатньо. В зарубіжній літературі пропонують МРТ-семіотику окремих гістологічних типів [8, 9, 12, 13, 15, 16, 18—21, 24].

Нині радикальна хірургічна тактика за наявності ВСМП є загально визнаною як лікувальний метод вибору. Передопераційне планування видалення ВСМП має важливе практичне значення, оскільки забезпечує мінімальний ризик травматизації хребта і спинного мозку, дає змогу спрогнозувати перебіг неврологічного відновлення пацієнта та ризик виникнення продовженого росту після операції. Питання передопераційного планування оперативного втручання за даними МРТ-зображення у вітчизняній літературі не висвітлені [1—5, 11, 14, 22, 23].

Запропонований стандартизований протокол МРТ-обстеження внутрішньоспинномозкових уражень включає отримання T1-, T2- та T1 після контрастного підсилення («enhanced», T1en) зважених зображень (33). Проте не наведено перелік умов ймовірної діагностики лише на підставі нативних МРТ-зображень. Тому метою нашої роботи було створення алгоритму диференційної діагностики лише на підставі оцінки T1- і T2-33.

### Матеріали і методи

Проаналізовано результати МРТ-обстежень 195 хворих із внутрішньоспинномозковими ураженнями, що перебували на стаціонарному лікуванні або яких консультували амбулаторно в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова АМН України у 1995—2006 рр. Серед них — 154 хворих із ВСМП та 41 — із НПУСМ. Усі ВСМП були верифіковані під час оперативних втручань та гістологічно у першому спінальному і першому дитячому відділенні інституту.

У групу порівняння ввійшло 30 пацієнтів, рандомізованих за віком та статтю з хворими із ВСМП і НПУСМ, які були направлені на МРТ-обстеження з приводу клінічної підозри на травматичне або дегенеративне ураження хребта, але у яких патологічних змін не було виявлено.

Епендимому діагностовано у 71 (46 %) пацієнта, астроцитому — у 54 (35 %), гемангіобластоми — у 11 (7 %), гемангіоперицитому — у 2 (1,3 %), гемангіоендотеліому — у 2 (1,3 %), внутрішньоспинномозкову шваному — у 2 (1,3 %), поодинокі метастази раку — у 4 (2,6 %), ліпому — у 4 (2,6 %), меланому — у 1 (0,7 %), саркому — у 1 (0,7 %), холестеатому — у 1 (0,7 %), дермоїд — у 1 (0,7 %). Гліальні пухлини виявлено у 125 (81 %) спостереженнях.

Чоловіків було 92 (60 %), жінок — 62 (40 %). Вік

пацієнтів становив від 1,5 до 75 років, у середньому — 33,2 року.

Гістологічні діагнози встановлювали за Міжнародною класифікацією хвороб, адаптованою до онкології (ICD-O, 9-th Revision, WHO). Морфологічні дослідження проведено під керівництвом завідувача відділення нейропатоморфології інституту, д-ра мед. наук, проф. М.І. Шамаєва, за участю співробітника відділення нейропатоморфології О.Г. Черненко.

МРТ-обстеження 49 хворих з ВСМУ проводили на високопольному МР-томографі «Magnetom Vision Plus» (1,5 Тл) фірми «Siemens» (Німеччина) у відділенні магнітно-резонансної томографії Науково-практичного центру променевої діагностики АМНУ (Київ). Протокол МРТ-обстеження включав отримання T1-, T2- та T1ep-33 у трьох взаємно перпендикулярних площинах (аксіальній, сагітальній, фронтальній) з використанням імпульсної послідовності спін-ехо (SE).

Крім того, проаналізовано дані 146 МРТ-обстежень, проведених на різних МР-томографах потужністю магнітного поля від 0,023 до 1 Тл. У всіх хворих отримано T1-33 SE (TR/TE: 450—600/12—15 мс) в аксіальній, сагітальній та фронтальній площинах з товщиною зрізу 4 мм та проміжком між зрізами 1 мм. Також у всіх хворих отримано T2-33 SE (TR/TE: 3900—5500/90—100 мс) з товщиною зрізу 4 мм та проміжком між зрізами 1 мм. У 53 (34 %) випадках нативне дослідження доповнювали внутрішньовенним контрастуванням агентами на основі гадолінію в комплексі з диметилтріамінпентаоцтовою кислотою в дозі 0,1 ммоль/кг маси тіла пацієнта.

### Результати та обговорення

Групи хворих із ВСМП і НПУСМ істотно не відрізнялися між собою за середнім віком — 33 та 37,8 року відповідно, за частотою таких симптомів, як розлади рухів, порушення чутливості, роботи органів таза (92, 81, 57 % та 98, 90, 68 % відповідно). Проте обидві групи відрізнялися між собою за середньою тривалістю клінічної симптоматики пацієнтів (із ВСМП — 43,5 міс та НПУСМ — 25,2 міс) і частотою болю — 78 та 46 %.

### МРТ-семіотика ВСМП та НПУСМ

Частота МРТ-ознак ВСМП і НПУСМ становила відповідно: стовщення спинного мозку — 100 та 85 %, супутні кісти — 64 та 10 %, контрастне підсилення — 94 та 78 %.

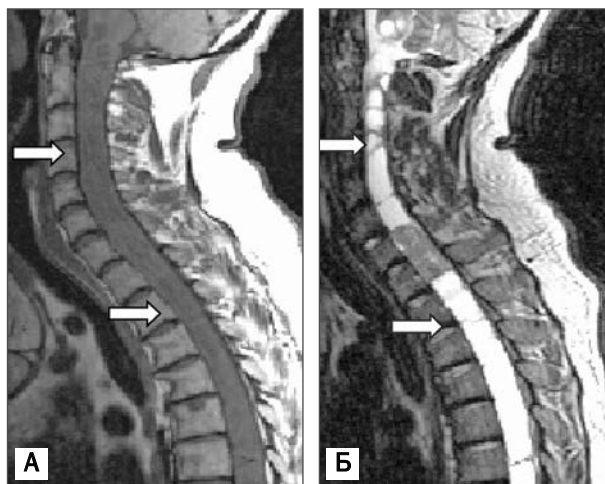
**Стовщення спинного мозку.** Установлено, що ВСМП частіше мають овальну, грушоподібну та округлу форму (59 %), а НПУСМ — веретеноподібну (76 %). Розташування ВСМП частіше є центральним або інтра-екстрамедулярним (66 %), а НПУСМ переважно локалізуються ексцентрично (76 %). Протяжність стовщення оцінювали за наявними

анатомічними орієнтирами, якими є тіла хребців. Усі ВСМП призводять до значного та протяжного (90 %) стовщення спинного мозку (рис. 1), а НПУСМ — до помірного (58 %) або відсутнього (15 %) та обмеженого (88 %) стовщення. ВСМП переважно мають нерівні контури ураження (80 %), а НПУСМ — рівні (93 %). ВСМП у більшості випадків мають неоднорідну (78 %), а НПУСМ — однорідну (71 %) структуру ( $p < 0,05$ ).

Запропоновано цифрові критерії оцінки ступеня стовщення спинного мозку. З цією метою ми визначили розміри спинного мозку (сагітальний та фронтальний) і підпавутинних просторів у хворих із ВСМП та НПУСМ та зіставили їх із розмірами спинного мозку в пацієнтів групи порівняння. Встановлено, що сагітальний розмір спинного мозку у хворих із ВСМП був більшим у середньому в 2 рази, фронтальний — в 1,5 разу відносно аналогічних показників групи порівняння, а у хворих з НПУСМ — відповідно у 0,8 і 0,6 разу ( $p < 0,001$ ). При порівнянні хворих із ВСМП і НПУСМ статистично достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) виявлено для всіх показників, окрім сагітального розміру спинного мозку на рівні шийного стовщення.

Усі ВСМП, незалежно від віку хворих, супроводжувалися значним (з блоком підпавутинних просторів) стовщенням спинного мозку, а НПУСМ — лише в 11 випадках із 41 (27 %). У 24 (58 %) випадках вони супроводжувалися помірним (без блоку підпавутинних просторів) стовщенням, а в 6 (15 %) — не супроводжувалися стовщенням (табл. 1).

**Супутні кісти.** Ми розрізняли два типи кіст: внутрішньопухлинні та позапухлинні. Останні ми розподіляли на полярні та сирингомієлітичні. Внутрішньопухлинні кісти виявляють у пацієнтів із ВСМП, які схильні до некрозу тканини пухлини і до формування в подальшому порожнин розпаду. Позапухлинні кісти зумовлені наявністю лікворного блоку і



**Рис. 1.** Епендиміома шийно-грудного відділу спинного мозку. Сагітальні T1- (А) та T2-33 (Б) демонструють значне протяжне стовщення спинного мозку (стрілки)

Таблиця 1

## Особливості МРТ-симптому стовщення спинного мозку у хворих із ВСМП та НПУСМ

Ураження спинного мозку	Ступінь стовщення		Протяжність стовщення	
	Значне	Помірне або відсутнє	Протяжне	Обмежене
ВСМП (n = 154)	134 (85 %)	20 (15 %)	122 (90 %)	12 (10 %)
НПУСМ (n = 41)	11 (27 %)	30 (73 %)	5 (12 %)	36 (88 %)
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Таблиця 2

## Частота різних типів кіст у хворих із ВСМП та НПУСМ

Ураження спинного мозку	Кісти		
	Внутрішньопухлинні	Позапухлинні	Відсутні
ВСМП (n = 154)	22 (14 %)	92 (60 %)	56 (36 %)
НПУСМ (n = 41)	—	4 (10 %)	37 (90 %)
p	—	< 0,05	< 0,05

накопиченням унаслідок цього ліквору вище і нижче від місця розташування ВСМП. Значні синрингомелітичні кісти у хворих із ГМБ за невеликих розмірів вузла пухлини пояснює теорія про продукування ліквору клітинами цієї пухлини.

У 98 (64 %) випадках ВСМП супроводжувалися супутніми кістами, причому в 16 із 98 хворих спостерігали одразу два типи кіст — внутрішньо- та позапухлинні, тоді як НПУСМ були представлені первинно кістозними ураженнями лише в 4 (10 %) випадках із 41 (табл. 2).

Внутрішньопухлинні кісти спостерігали лише у випадку ВСМП ( $p < 0,05$ ); позапухлинні кісти значно частіше ( $p < 0,05$ ) виявляли при ВСМП, рідше — у випадку кістозних НПУСМ; відсутність кіст більш характерна ( $p < 0,05$ ) для НПУСМ, проте трапляються ВСМП, що не супроводжуються супутніми кістами.

Внутрішньопухлинні кісти у хворого з АСЦ наведено на рис. 2.

На рис. 3 зображено ГМБ, розташовану в порожнині кісти — МРТ-симптом «персня», характерний для цієї ВСМП.

На рис. 4 наведено ЕПМ із супутніми кістами — рostrально розташовану полярну та каудальну синрингомелітичну позамозкову кісти.

У 48 (31 %) випадках ВСМП не супроводжувалися кістами (рис. 5).

Крім того, ми оцінювали зв'язок між наявністю кістозних ВСМУ та ступенем стовщення спинного мозку (табл. 3).

Усі кістозні ВСМП супроводжувалися значним стовщенням спинного мозку, а у разі НПУСМ його виявлено лише в одному випадку ідіопатичної синрингомелії ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні показників двох груп хворих з кістозними ВСМУ встановлено, що поєднання із значним стовщенням спинного мозку було достовірно ( $p < 0,05$ ) характерним для ВСМП.

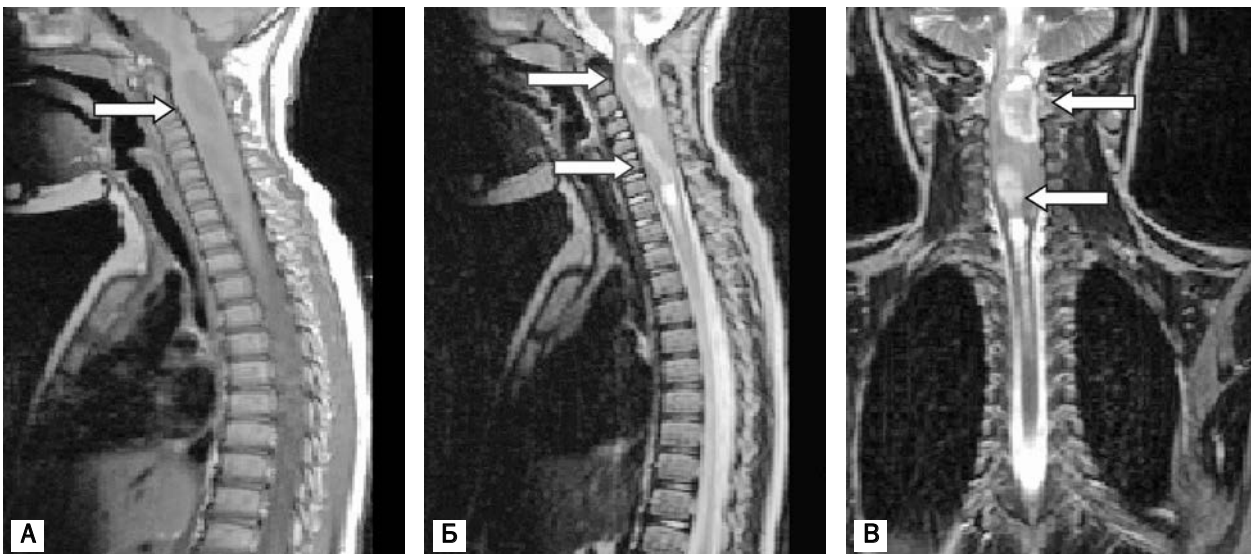
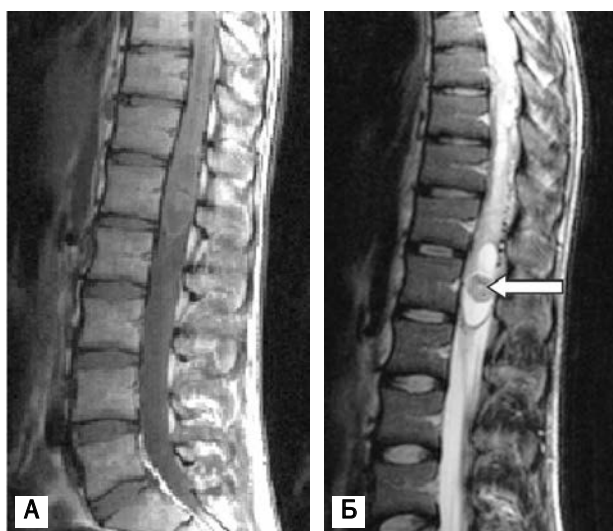


Рис. 2. Астроцитома шийного відділу спинного мозку. Сагітальне (Б) та коронарне (В) Т2-ЗЗ демонструють перевагу над сагітальним Т1-ЗЗ (А) у розпізнаванні внутрішньопухлинних кіст на тлі тканини пухлини (стрілки)



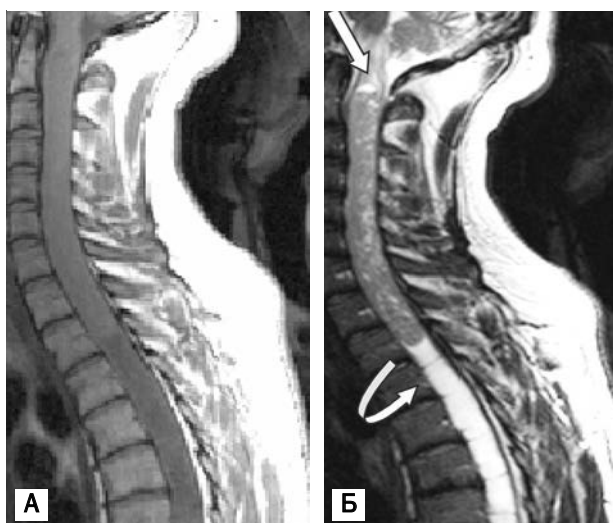
**Рис. 3.** Гемангіобластома конуса спинного мозку. Сагітальні T1-33 (А) та T2-33 (Б) демонструють МРТ-симптом «персня» (стрілка)



**Рис. 7.** Мієліт конуса спинного мозку. Сагітальне T1ep-33 демонструє невузловий тип (стрілка) підсилення



**Рис. 8.** Мієліт поперекового відділу (конуса) спинного мозку. Сагітальне T1-33 демонструє фізіологічне стовщення спинного мозку та відсутність контрастування після підсилення



**Рис. 4.** Епендиміома шийно-грудного відділу спинного мозку. Сагітальне T2-33 (Б) демонструє перевагу над сагітальним T1-33 (А) у виявленні ростральної полярної (пряма стрілка) та каудальної сирингомієлітичної (крива стрілка) кіст



**Рис. 5.** Гемангіоперицитиома шийного відділу спинного мозку. Сагітальне T2-33 демонструє пухлину (довга стрілка), оточену перифокальним набряком (короткі стрілки)



**Рис. 6.** Епендиміома верхньогрудного відділу спинного мозку. Сагітальне T1ep-33 демонструє підсилення пухлини за вузловим типом (стрілки)

Таблиця 3  
Зв'язок між наявністю кістозних ВСМУ та ступенем стовщення спинного мозку

Ураження спинного мозку	Значне стовщення	Стовщення помірне або відсутнє
ВСМП (n = 114)	114 (100 %)	—
НПУСМ (n = 4)	1 (25 %)	3 (75 %)
p	< 0,05	—

**Контрастне підсилення.** Більшість ВСМП підсилюються за вузловим типом (68 %) (рис. 6), рідше — за невузловим (26 %) або не підсилюються взагалі (6 %).

Більшість НПУСМ підсилюються за невузловим типом (78 %, рис. 7) або не підсилюються (22 %) взагалі (рис. 8).

Використання контрастування вірогідно впливає на якість своєчасного МРТ-висновку, а тому в усіх випадках, коли МРТ-висновок щодо ВСМУ на амбулаторному етапі діагностики є непевним, зас-

тосування контрастного підсилення слід вважати обов'язковим.

### Припущення гістологічного типу ВСМП

При визначенні можливостей припущення гістологічного типу ВСМП за даними МРТ-зображення були оцінені такі диференційно-діагностичні МРТ-ознаки: відділ ураження спинного мозку, протяжність пухлини, розташування щодо центрального каналу спинного мозку, ознаки крововиливів, МРТ-ознаки великих судин, тип кіст. Окрім МРТ-ознак, ми використовували дані про частоту ВСМП, вік хворого та дані анамнезу.

Частота таких гістологічних типів, як ЕПМ, АСЦ, ГМБ та поодинокі метастази раку, становила 140 (91 %) випадків із 154 ВСМП.

Дані онкоанамнезу мали відносно значення навіть у діагностиці метастазів, тому що були лише в 25 % хворих. Синдром зв'язаного спинного мозку був у хворих з ліпомами (75 %) та рідко з астроліпомою (2 %). Хворобу фон Гіппель-Ліндау констатовано у 18 % хворих із ГМБ, проте її не було в жодного із хворих з іншими ВСМП.

Великі розміри пухлини (протяжність понад чотири хребці) свідчили про наявність гліальної ВСМП, а в разі протяжності пухлини менше ніж чотири хребці диференційна діагностика гліальних та негліальних ВСМП була неможливою.

Локалізація в проекції центрального каналу спинного мозку характерна для ЕПМ (80 %). Проте таку локалізацію інколи можуть мати АСЦ (28 %) та ГМБ (9 %).

Для гліальних ВСМП характерним є гіпо- або ізоінтенсивність сигналу на T1-33 (90 %), а гіперінтенсивний сигнал на T1-33 свідчить про наявність крововиливу. Такий сигнал в 16 % випадків давали внутрішньоспинномозкові ЕПМ та в 5 % — ЕПМ кінцевої нитки. Проте подібний сигнал на T1-33 також можуть демонструвати деякі негліальні пухлини (жиро- та меланінвмісні). Так, гіперінтенсивний сигнал на T1-33 демонстрували астроліпома (2 %), усі ліпоми, дермоїдна кіста та меланома. Проте всі перелічені ВСМП, на відміну від ЕПМ, локалізувалися ексцентрично і не супроводжувалися супутніми кістами.

Наявність на T2-33 гіпоінтенсивного обідка по периферії ВСМП (МРТ-ознака «капелюха») свідчить про схильність пухлини до хронічних крововиливів, що є характерним для добре васкуляризованих пухлин [9, 15]. Згідно з отриманими нами даними, МРТ-ознаку «капелюха» спостерігали у пацієнтів з ЕПМ (26 %) та ГМБ (9 %). Жодного разу цю ознаку не було виявлено у хворих з АСЦ.

За наявності великих судин їх можна помітити на МРТ-зображенні — так звана МРТ-ознака звивистих судин. Якщо великі судини мають нерівний скривлений хід, то МР-сигнал від ділянок скривлення може втрачатися, що пояснюють зміною ламі-

нарного типу кровотоку на турбулентний і як наслідок — зміною часу ехо-сигналу. У такому разі можлива поява МРТ-ознаки втрати МР-сигналу. МРТ-ознака звивистих судин та МРТ-ознака втрати МР-сигналу (МРТ-ознаки великих судин) трапляються лише у хворих із судинною ВСМП — ГМБ (у 6 осіб); її не спостерігали при інших ВСМП.

Внутрішньопухлинні кісти виявили в 26 % хворих з АСЦ та в 73 % хворих з ГМБ. Останні супроводжувалися характерною лише для них МРТ-ознакою «персня» (наявність невеликого вузла пухлини у порожнині округлої або овальної кісти). Сирингомієлітичні кісти частіше були у хворих з ГМБ та ЕПМ (74 %), однак траплялися також при АСЦ (35 %), гемангіоперицитомах (50 %), шваномах (50 %).

За оцінкою лише нативних МРТ-зображень гістологічний тип ВСМП був встановлений у 87 (56 %) випадках із 154. Для «типових» ЕПМ (37 %) характерним було центральне розташування, наявність супутніх сирингомієлітичних кіст, супутніх ознак крововиливів; для всіх ЕПМ кінцевої нитки — типове розташування; для «типових» АСЦ (41 %) — ексцентричне розташування, наявність супутніх полярних кіст та кіст розпаду або їх відсутність, виявлення у дітей; для «типових» ГМБ — ексцентричне розташування, наявність супутніх сирингомієлітичних кіст, МРТ-ознак «персня», «капелюха» та/або великих судин, невідповідність малих розмірів пухлини значному стовщенню спинного мозку, наявність синдрому фон Гіппель-Ліндау; для усіх випадків «типових» метастазів раку (100 %) — субпальне розташування, виражений перифокальний набряк, відсутність кіст; для всіх ліпом — ексцентричне розташування, відсутність супутніх кіст, наявність гіперінтенсивного сигналу на T1- та T2-33, синдрому зв'язаного спинного мозку; дермоїдна кіста була розташована ексцентрично, не супроводжувалася супутніми кістами, мала неправильну форму, гетерогенно-гіперінтенсивний сигнал на T1- і T2 33; меланома давала «типове» МРТ-зображення — ідентичність сигналові свіжого крововиливу на T1- і T2-33; випадок епідермоїдної кісти діагностували за рахунок ізоінтенсивного сигналу до ліквору на T1-33 і на T2-33.

Після застосування контрастування всі ВСМП були розподілені на 4 діагностичні групи відповідно до характеру контрастного підсилення: ВСМП з вузловим підсиленням (підсилення усієї пухлини з чіткими краями); з невузловим (підсилення лише певної частини пухлини з нечіткими краями) та з його відсутністю. Крім того, ми виділили окремо групу ВСМП, що демонстрували гіперінтенсивний сигнал на T1-33. До першої групи (вузловий тип підсилення) ввійшли всі епендимоми, 18 % астроцитом, усі гемангіобластоми, усі метастази раку, шванома; до другої групи (невузловий тип підсилення) — 67 % астроцитом; до третьої групи (відсутність підсилення) — 14 % астроцитом; до четвертої групи (гіперінтенсивний сигнал на T1-33) — 8 ге-

морогічних епендимом, усі ліпоми, меланома та дермоїдна кіста (табл. 4).

Після застосування контрастного підсилення розпізнаними були 44 (83 %) із 53 ВСМП. Нерозпізнаними виявилися 9 (17 %) нетипових ВСМП. Серед останніх було 3 епендимоми та 4 астроцитоми, які мали такі ознаки: вузлове підсилення, ексцентричне розташування, наявність супутніх сирингомієлітичних кіст, що не давало змоги їх диференціювати між собою; одна гемангіобластома — вузлове підсилення, мала великі розміри, центральне розташування, наявність сирингомієлітичних кіст, що завадило проведенню її чіткої диференціації з епендимомою; одна шванома — вузлове підсилення, ексцентричне розташування, наявність сирингомієлітичних кіст, які не давали можливості чітко диференціювати її з вузловою астроцитомою.

Таким чином, ми можемо говорити про існування діагностичних моделей ЕПН та АСЦ (табл. 5).

#### Передопераційне планування видалення ВСМП

Для проведення оперативного втручання нейрохірург має отримати певну інформацію: про розташування пухлини щодо спинного мозку, межі пухлини, характеристику кіст, сторону росту екзофітного компонента, прогнозований гістологічний тип пухлини. Для цього під час передопераційного планування слід детально оцінити дані МРТ-зображення, що дає змогу обрати операційний доступ, рівень ламінектомії, місце проведення мієлотомії, об'єм резекції пухлини та спрогнозувати післяопераційний перебіг захворювання. У більшості випадків таку інформацію можна отримати на підставі нативних МРТ-зображень. Так, розташування пухлини щодо спинного мозку було правильно визначено у 95,2 % випадків, межі пухлини — у 98,7 %, характеристика кіст — у 90,3 %, сторона росту екзофітного компонента — у 98,7 %. Проте нативні зображення є відносно малоінформативними (56 %) щодо прогнозованого гістологічного типу ВСМП.

У більшості випадків нативні зображення, отримані лише на високопольних МР-томографах, були конкурентоспроможними порівняно з нативними і контрастнопідсиленними, отриманими на низькопольних МР-томографах, та надавали достатню інформацію для планування оперативного втручання.

Встановлено, що найчастішими причинами помилкової МРТ-діагностики ВСМП були: незастосування контрастування, низька роздільність МРТ-зображень, отриманих на низькопольних МР-томографах, невеликі розміри пухлини.

Незастосування контрастування можна пояснити високою вартістю контрастуючого агента, відмовою деяких пацієнтів від інвазивного втручання, а в деяких випадках — недостатньою обізнаністю лікарів щодо діагностичних переваг контрастування.

Т а б л и ц я 4

#### Розподіл гістологічних типів ВСМП на діагностичні групи

Тип пухлини	Група			
	Перша (n = 36)	Друга (n = 14)	Третя (n = 3)	Четверта (n = 15)
Епендимома	19	—	—	7
Епендимома кінцевої нитки	4	—	—	1
Астроцитома	4	14	3	1
Гемангіобластома	5	—	—	—
Метастази раку	3	—	—	—
Шванома	1	—	—	—
Меланома	—	—	—	1
Ліпома	—	—	—	4
Дермоїдна кіста	—	—	—	1

Т а б л и ц я 5

#### Діагностичні моделі ЕПН та АСЦ

МРТ-ознака	Епендимоми	Астроцитоми
Розташування відносно центрального каналу	Центральна — 80 %	Ексцентрична — 72 %
Ознаки крововиливу	42 %	—
Сирингомієлія	74 %	35 %
Підсилення	Вузловий тип — 100 %	Невузловий тип або відсутнє — 82 %

МРТ-зображення, отримані на низькопольних МР-томографах, частіше можуть бути неінформативними щодо диференціювання пухлин від перифокального набряку та супутніх кіст. На нативних МРТ-зображеннях неможливо розрізнити невелику за розмірами пухлину і супутні сирингомієлітичні кісти, оцінити наявність та справжні розміри інтрамедулярного компонента в разі діагностування інтра-екстрамедулярної пухлини.

Ми пропонуємо таку послідовність диференційної діагностики ВСМУ за оцінкою лише нативних МРТ-зображень (рис. 9):

1. Проведення МРТ-обстеження хворого із клінічною підозрою на ВСМУ з отриманням T1- і T2-ЗЗ.
2. Оцінка ступеня та протяжності стовщення спинного мозку.
3. У випадку помірного стовщення або його відсутності — МРТ-висновок про НПУСМ. У випадку значного та протяжного стовщення спинного мозку та наявності пухлинного вузла — МРТ-висновок про ВСМП.
4. Оцінка МРТ-сигналу від пухлини на T1-ЗЗ. У випадку гіперінтенсивного сигналу — МРТ-висновок про геморагічну епендимому, ліпому, епідермоїдну кісту, меланому. У випадку гіпо- або ізointен-

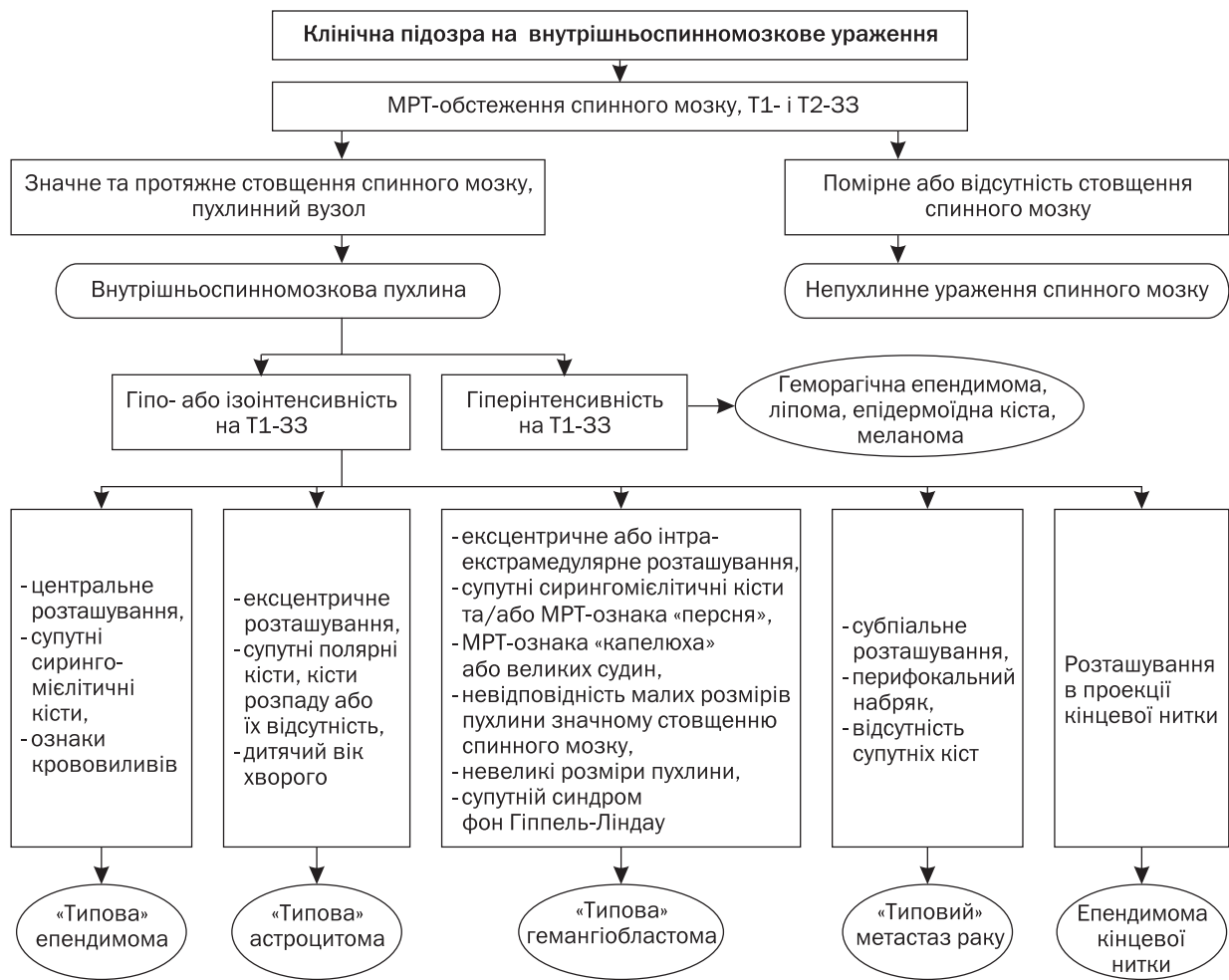


Рис. 9. Алгоритм диференційної діагностики внутрішньоспинномозкових уражень на підставі оцінки T1- і T2-33

сивного сигналу — оцінка ВСМП відносно розташування щодо центрального каналу.

5. У разі центрального розташування в поєднанні із сирингомієлітичними кістами та супутніми крововиливами — МРТ-висновок про «типову» епендіому; розташування в проекції кінцевої нитки — МРТ-висновок про епендіому кінцевої нитки; ексцентричного розташування в поєднанні із супутніми полярними кістами та кістами розпаду або їх відсутністю, дитячого віку хворого — МРТ-висновок про «типову» астроцитому; ексцентричного або інтра-екстрамедулярного розташування у поєднанні із сирингомієлітичними кістами або МРТ-ознакою «персня», МРТ-ознакою «капелюха» або великих судин, невідповідності малих розмірів пухлини значному стовщенню спинного мозку, супутнього синдрому фон Гіппель-Ліндау — МРТ-висновок про «типову» гемангіобластома; субпіального розташування в поєднанні із перифокальним набряком та відсутніми кістами — МРТ-висновок про «типовий» одиничний метастаз раку.

6. Випадками для обов'язкового отримання T1en-33 є: неможливість проведення диференційної діагностики ВСМП і НПУСМ лише на підставі

оцінки T1- і T2-33, неінформативність МРТ-зображення щодо надання повноцінної інформації для планування оперативного втручання.

**Висновки**

МРТ є надійним діагностичним методом, що забезпечує ранню діагностику ВСМП та НПУСМ на амбулаторному етапі обстеження. Це дає змогу вчасно направити пацієнта до спеціалізованого нейрохірургічного закладу і спланувати необхідне оперативне втручання.

Припущення гістологічного типу ВСМП можливе за умови отримання нативних та контрастно підсиленних зображень. Встановлено діагностичні моделі двох найчастіших ВСМП — епендіоми та астроцитому. Припущення гістологічного типу на підставі нативних МРТ-зображень можливе лише у випадку «типових» внутрішньоспинномозкових пухлин, епендіоми кінцевої нитки та деяких інших нечастих гістологічних типів (ліпома, дермоїдна та епідермоїдна кісти, меланома).

Оптимальний обсяг даних МРТ-зображення, необхідних нейрохірургу для планування оперативного втручання, включає: відношення пухлини до спинного мозку, визначення меж пухлини, сторони

росту екзофітного компонента, характеристику кіст, припущення гістологічного типу.

Випадками для обов'язкового отримання T1ep-33 є: неможливість проведення диференцій-

ної діагностики ВСМП і НПУСМ лише за оцінкою T1- і T2-33, неінформативність МРТ-зображення щодо надання повноцінної інформації для планування оперативного втручання.

## Література

- Евзиков Г.Ю. Внутримозговые спинальные опухоли (клиника, диагностика, хирургическое лечение) // *Нейрохирургия*.— 2004.— № 1.— С. 5—9.
- Евзиков Г.Ю. Хирургическое лечение интрамедуллярных опухолей — ближайшие и отдаленные результаты // *Нейрохирургия*.— 1999.— № 2.— С. 12—17.
- Муравский А.В. Результаты лечения интрамедуллярных опухолей спинного мозга с наличием гидросирингомиелических кист // *Укр. нейрохірург. журн.*— 2002.— № 4.— С. 90—95.
- Муравський А.В. Хірургічне лікування інтрамедулярної епендімоми спинного мозку // *Укр. нейрохірург. журн.*— 2002.— № 2.— С. 48—52.
- Полищук Н.Е., Муравский А.В., Слынько Е.И. Техника и результаты микрохирургического лечения интрамедуллярных опухолей шейной локализации // *Нейрохирургия*.— 2004.— № 1.— С. 10—16.
- Смеянович А.Ф., Тарек М., Любищев И.С., Антоненко А.И. Сравнительная оценка миелографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей спинного мозга // *Периферическая нервная система*.— М., 1998.— Вып. 21.— С. 150—152.
- American College of Radiology Appropriateness Criteria // *Myelopathy*.— 2000.— P. 495—505.
- Asazuma T., Toyama Y., Suzuki N. et al. Ependymomas of the spinal cord and cauda equina: An analysis of 26 cases and review of the literature // *Spinal Cord*.— 1999.— Vol. 37.— P. 753—759.
- Baleriaux D. Spinal cord tumors // *Eur. Radiol.*— 1999.— Vol. 9.— P. 1252—1258.
- Bourgoin P., Lesage J., Fontaine S. et al. A pattern approach to the differential diagnosis of intramedullary spinal cord lesions on MR imaging // *Am. J. Roentg.*— 1998.— Vol. 170.— P. 1645—1649.
- Brotchi J. Intrinsic spinal cord tumor resection // *Neurosurg.*— 2000.— Vol. 50.— P. 1059—1063.
- Fine M., Kricheff I., Freed D. et al. Spinal cord ependymomas: MR imaging features // *Radiol.*— 1995.— Vol. 197.— P. 655—658.
- Goy A., Pinto R., Raghavendra B. et al. Intramedullary spinal cord tumors: MR imaging, with emphasis on associated cysts // *Radiol.*— 1986.— Vol. 161.— P. 381—386.
- Hoshimaru M., Koyama T., Hoshimoto N., Kikuchi H. Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases // *Neurosurg.*— 1999.— Vol. 44.— P. 264—269.
- Koeller K., Rosenblum R., Morrison A. Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: Radiologic-pathologic correlation // *Rad. Graph.*— 2000.— Vol. 20.— P. 1721—1749.
- Koyanagi I., Iwasaki Y., Hida K. et al. Diagnosis of spinal cord ependymoma and astrocytic tumors with magnetic resonance imaging // *J. Clin. Neurosci.*— 1999.— P. 128—132.
- Lee M., Epstein F., Rezai A. et al. Nonneoplastic intramedullary spinal cord lesions mimicking tumors // *Neurosurg.*— 1998.— Vol. 43.— P. 788—795.
- Lowe G. Magnetic resonance imaging of intramedullary spinal cord tumors // *J. Neurooncol.*— 2000.— Vol. 47.— P. 195—210.
- Miyazawa N., Hida K., Iwasaki Y. et al. MRI at 1.5 T of intramedullary ependymoma and classification of pattern of contrast enhancement // *Neurorad.*— 2000.— Vol. 42.— P. 828—832.
- Nemoto Y., Inoue Y., Tashiro T. et al. Intramedullary spinal cord tumors: Significance of associated hemorrhage at MR imaging // *Radiology*.— 1995.— Vol. 182.— P. 793—796.
- Sun B., Wang J., Wang C., Liu A. MRI Features of intramedullary spinal cord ependymomas // *J. Neuroimaging*.— 2003.— Vol. 13.— P. 346—351.
- Villani R., De Divitiis O. The neurosurgical point of view on spinal cord tumors // *Riv. Dis. Neurorad.*— 1998.— Vol. 11.— P. 271—273.
- Xu Q., Bao W., Mao R., Yang G. Aggressive surgery for intramedullary tumors of cervical spinal cord // *Surg. Neurol.*— 1996.— Vol. 46.— P. 322—328.
- Yoshii S., Shimizu K., Ido K., Nakamura T. Ependymoma of the spinal cord and the cauda equina region // *J. Spinal Disorder*.— 1999.— Vol. 12.— P. 157—161.

В.И. ЦЫМБАЛЮК, Р.Б. КОСТРИЦА

## Магнитно-резонансная томография в диагностике внутриспинальных опухолей

**Цель** — создание диагностического алгоритма МРТ-обследования больных с внутриспинальными поражениями (ВСМП).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) 195 больных с ВСМП, которые находилось на стационарном лечении или которых консультировали амбулаторно в Институте нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова АМН Украины за период 1995—2006 г. Среди них — 154 больных с внутриспинальными опухолями (ВСО) и 41 — с неопухолевыми поражениями спинного мозга (НОПСМ). Все опухоли были верифицированы во время оперативных вмешательств и гистологически.

**Результаты.** Определены частота и характеристика МРТ-ознак ВСМП, установлены возможности МРТ относительно предполагаемого гистологического типа ВСО, уточнен оптимальный объем данных МРТ, необходимых для планирования оперативного удаления ВСО. Случаями для обязательного получения T1ep-взвешенных изображений являются: невозможность проведения дифференцированной диагностики ВСО и НОПСМ лишь на основе оценки T1- и T2-взвешенных изображений, неинформативность МРТ-изображения относительно получения необходимых данных для планирования оперативного вмешательства.

**Выводы.** Метод МРТ является надежным диагностическим методом, который обеспечивает раннюю диагностику ВСО и НОПСМ на амбулаторном этапе обследования. Предположение гистологического типа ВСО возможно при условии получения нативных и контрастно усиленных изображений. Разработаны диагностические модели двух наиболее частых видов ВСО — эпендимомы и астроцитомы. Оптимальный объем данных МРТ-изображения, необходимых для планирования оперативного вмешательства, включает: отношение опухоли к спинному мозгу, определение границ опухоли, характеристику костей, сторону роста экзофитного компонента, предположение гистологического типа.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, внутриспинальные опухоли, неопухолевые поражения спинного мозга, предоперационное планирование.

V.I. TSYMBALYUK, R.B. KOSTRYTSYA

## Magnetic-resonance image in diagnostics of intrinsic spinal cord tumors

**Purpose** – to create diagnostics MRI algorithm of patients with intrinsic spinal cord lesions.

**Methods and subjects.** Retrospective analyzes of the MRI-data of the 195 patients with intrinsic spinal cord lesions was carried out. It was performed in-patients or out-patients departments in the State institution "Institute neurosurgery named after acad. A. Romodanov" AMS of Ukraine from 1995 until 2006 years. Patients groups included 154 patients with intrinsic spinal cord tumors and 41 – with non-tumoral lesions. All cases have been vivificated operatively in the first spinal and first children departments, histologically in the department of the neuropathomorfology of the institute.

**Results.** The frequency and detailed characteristics of the MRI-signs were defined, the possibility to forecast the histological type of the intrinsic spinal cord tumors was estimated, the optimal data needed for surgical resection of the tumors were defined as well. Cases for obligatory T1en images are: impossibility of intrinsic spinal cord lesions. diagnosis according to T1- and T2- images assesment, noninformaive MRI-images considering surgery.

**Conclusions.** MRI is a valuable diagnostics method that allows to carry out early diagnostics of intrinsic spinal cord lesions. Histological type of intrinsic spinal cord lesions is possible if there are native and contrast images. Two diagnostic models of intrinsic spinal cord lesions have been developed: ependymoma and astrocytoma. Optimal MRI data includes: spinal tumor, determination of timor borders, bones characteristics, sides of exophytic component growth, possible histological type.

**Key words:** MRI, intrinsic spinal cord lesions, non-tumoral lesions, presurgery planning.



М.М. МАТЯШ

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

## Особливості розвитку депресивних станів після закритої черепно-мозкової травми у людей різного віку

Під спостереженням перебував 71 хворий (37 чоловіків і 34 жінки) віком від 30 до 74 років (середній вік — 51 рік). Депресія розвинулася через 3—6 міс після перенесеної закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ). У групу порівняння включено 20 пацієнтів того ж віку з вертеброгенною люмбалгією, в яких не було травми. Провели неврологічне, патопсихологічне і психометричне дослідження (обстеження за шкалами Гамільтона, Бека, Спілбергера—Ханіна, САН і тест якості життя). Показано, що середній рівень депресії у пацієнтів після ЗЧМТ не відрізнявся від такої групи порівняння і не залежав від терміну давності травми і вираженості неврологічного дефіциту. Клінічно виражена, тобто відносно тяжка, депресія після ЗЧМТ відзначена у 22 % пацієнтів, її ступінь був вищим у разі правопівкульної локалізації травматичного процесу. Виявлено, що найбільше значення в патогенезі травматичної депресії мали психосоціальні чинники: депресія частіше виникала у самотніх пацієнтів, жінок. Умовами її виникнення були збережений інтелект і високий рівень особистісної тривожності. Втрата роботи в результаті ЗЧМТ у зазначеній групі пацієнтів не мала психотравмуючого значення.

**Ключові слова:** закрыта черепно-мозкова травма, депресія.

**М**орфологічні посттравматичні зміни є основою формування різних клінічних синдромів закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ). Реабілітації підлягають хворі з дезадаптуючими синдромами, тобто з такими клінічними проявами, що ускладнюють життєдіяльність і соціальну адаптацію пацієнта. До основних дезадаптуючих синдромів ЗЧМТ належать:

- 1) синдром неврологічного дефіциту;
- 2) синдром психічних дисфункцій;
- 3) ліквородинамічні порушення;
- 4) синдром вегетативної дизрегуляції;
- 5) епілептичний синдром.

Дефіцитарні синдроми (паралічі та парези, екстрапірамідні та мозочкові розлади, порушення функції черепних нервів та ін.) виникають, зазвичай, у гострий період після тяжкої, рідше — середньої тяжкості ЧМТ, а в проміжний період мають тенденцію до регресу. Синдроми психічних дисфункцій (неврозоподібні синдроми — астеничний, іпохон-

дричний, депресивний, неврастенічний; психопатоподібний синдром; психоорганічний синдром — інтелектуально-мнестичне зниження рівня особистості, порушення критичного ставлення до себе, розлади емоційної сфери) можуть виникати при ЧМТ будь-якої тяжкості і у різні періоди її перебігу, набуваючи вираженого і торпідного характеру у хворих з преморбідними захворюваннями на зразок неврозів, нейроциркуляторної дистонії, передуючих нейротравм тощо.

Частота депресивних станів у хворих із ЗЧМТ становить 25 % проти 10 % у пацієнтів з ортопедичною патологією, що мають подібний ступінь фізичної дезадаптації [14].

Протягом багатьох років травматичну депресію трактували як емоційну реакцію хворого на перенесене захворювання. Пізніше було встановлено, що у формуванні такої депресивної симптоматики бере участь низка чинників — соціальних, особистісних і біологічних. Серед психічних чинників велике зна-

чення мають преморбідні особливості, а також ставлення пацієнта до захворювання. Визначальну роль відіграють семантика діагнозу «травма» і небезпека для життя, з якою він асоціюється. З депресією після ЗЧМТ пов'язані також такі чинники, як мовні проблеми, соціальна ізоляція, поганий функціональний стан. Так, добре відомо, що депресія частіше розвивається у пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ і опинилися на самоті чи в соціальній ізоляції, позбавлені звичних контактів з колегами по роботі, друзями, членами родини. Цереброваскулярна патологія нерідко зумовлює значне обмеження фізичної активності пацієнта, що значною мірою визначається руховим дефектом. У численних дослідженнях встановлено наявність кореляції між ступенем вираженості депресивних проявів та рівнем повсякденної фізичної активності пацієнтів.

Депресія після ЗЧМТ може мати й органічну природу. У зв'язку з цим надзвичайно важливим є питання щодо локалізації травми. Нині більшість авторів вважають, що частота і вираженість депресії є значно вищими при локалізації посттравматичної гематоми в передніх відділах мозку [7]. Не отримано переконливих даних щодо впливу стороннього ураження на вираженість депресії, однак показано, що при півкульній локалізації вогнища афективні розлади виникають частіше, ніж при позапівкульній. Показано, що характер ЗЧМТ (з крововиливом чи без нього) не впливає на частоту і вираженість депресії [3, 8, 9, 12]. У пацієнтів з депресією, що дебютувала в пізньому віці, при комп'ютерній томографії в 50—90 % випадків виявляють «німі» церебральні інфаркти. Це свідчить про те, що багато депресій з дебютом у пізньому віці можуть мати вторинний характер, що зумовлено органічним ураженням головного мозку [5, 7].

Після травми психічна патологія, що передуює ЗЧМТ, може спровокувати розвиток депресії. Медикаментозні засоби, що впливають на нейромедіаторні процеси в ЦНС, також можуть спричинити депресію. Відміна чи заміна препаратів зумовлює зворотний розвиток депресивної симптоматики.

Депресія у людей літнього віку може призводити до розвитку так званої псевдодеменції, коли саме знижене тло настрою є основною причиною когнітивних порушень. Зменшення депресивної симптоматики під впливом антидепресантів сприяє значному поліпшенню когнітивних функцій [4, 13, 15].

Таким чином, природа травматичної депресії має складний генез, і його уточнення є важливим для індивідуалізації терапії.

**Мета дослідження** — виявлення кореляційних взаємозв'язків депресії з клінічними, церебральними і соціально-психологічними чинниками при ЗЧМТ шляхом комплексного неврологічного обстеження пацієнтів, із застосуванням оціночних шкал, клініко-психологічного експериментально-психологічного дослідження.

### Матеріали і методи

Основна група складалася із 71 хворого (37 чоловіків і 34 жінок) віком від 30 до 74 років (середній вік — 51 рік), що перенесли ЗЧМТ. Дослідження проведене через 3—6 міс після ЗЧМТ.

У групу порівняння включено 20 пацієнтів (10 чоловіків і 10 жінок без ЗЧМТ) віком від 49 до 66 років (середній вік — 59,6 року) що страждали на люмбалгію. Усі пацієнти спостерігалися в неврологічних відділеннях Київської обласної клінічної лікарні № 1.

Клінічну оцінку психічного і неврологічного статусу пацієнтів проводили загальноприйнятими методами.

Для оцінки депресії і тривожності використовували шкали Гамільтона (НАМ-Д і НАМ-А), самооцінки рівня депресії Бека, вираженості реактивної й особистісної тривожності Спілбергера—Ханіна, а також шкал оцінки самопочуття, активності і настрою (САН). Стан когнітивних функцій визначали за допомогою Mini Mental Scale (MMS). За допомогою цього тесту визначали якість життя пацієнтів у балах: висока — 5 балів, максимальне зниження — 12 балів [2].

Проводили параклінічні дослідження (загальний і біохімічний аналіз крові, коагулограма, загальний аналіз сечі), комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію (КТ і МРТ) головного мозку.

Для статистичної обробки матеріалу використовували непараметричні критерії [21].

### Результати дослідження

Пацієнти як основної, так і групи порівняння скаржилися на плаксивість, дратівливість, почуття постійної втоми, розлади сну. Характеристику пацієнтів обох груп, обстежених за різними шкалами, наведено в табл. 1. Достовірних відмінностей між групами за рівнем депресії і якістю життя не вияв-

Т а б л и ц я 1

Показники шкал депресії, тривоги, якості життя, MMS (медіана) в обстежених хворих, бали

Група	Шкала Бека	Шкала Гамільтона		Шкала Спілбергера—Ханіна		Шкала якості життя	MMS	САН		
		НАМ-А	НАМ-Д	Особистісна тривожність	Реактивна тривожність			Самопочуття	Активність	Настрій
Основна	16,2	8,1	8,3	51,2	42,3	7,9	28,3	40,0	41,0	41,0
Порівняння	14,5	4,5	6,2	45,5	39,3	8,1	29,9*	45,0	45,0	54,5*

\* Різниця показників між групами достовірна ( $p < 0,05$ ).

лено. Однак пацієнти із ЗЧМТ мали вірогідно нижчі показники щодо настрою відповідно до шкали САН і когнітивних функцій за MMS.

У 17 пацієнтів із ЗЧМТ спостерігали значне погіршення настрою, втрату почуття задоволення та інтересу до навколишнього життя. Вони постійно відчували почуття провини, вважаючи, що стали тягарем для родичів і тривожилися щодо свого майбутнього. Ці скарги супроводжувалися зниженням апетиту та маси тіла, больовими синдромами різної локалізації, схильністю до тахікардії, гіпервентиляції, пітливістю, почастишанням сечовипускання. При цьому соматичні симптоми не можна було пояснити наявними супутніми захворюваннями.

При узагальненні результатів клінічного й експериментального дослідження виражена депресія констатована в 22 % пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ. Вона виникала зазвичай у відновний період через 3—6 міс після травми. Це відповідає даним літератури, згідно з якими частота депресії становить 11—25 %.

Оцінка за шкалами Гамільтона і Бека (табл. 2) засвідчила, що депресивні явища були відсутні більш ніж у половини пацієнтів основної та групи порівняння (відповідно у 58 і 61 %). При використанні шкал самооцінки пацієнти схильні до деякого перебільшення (агравації) клінічних симптомів. Так, виражену депресію при оцінці за шкалою Бека мали 32 % хворих, а при оцінці тяжкості депресії лікарем — лише 10 %.

Двоє пацієнок, які страждали на депресію, до ЗЧМТ мали ознаки депресії, хоча психіатром не спостерігалися, лікування не одержували та продовжували працювати. В одній з них, віком 46 років, виявлено рекурентну депресію. Її мати страждала вираженішим афективним розладом. Друга пацієнтка, віком 53 роки, страждала на панічні атаки, інсомнію з ранніми прокиданнями; погіршення настрою відзначено в неї за 1,5 року до ЗЧМТ. Можна вважати, що ЗЧМТ у цих випадках лише посилила депресію, що була раніше.

Поряд з депресією у багатьох хворих виявлено тривожність, яку за шкалою Гамільтона в середньому оцінено 8,3 бала, за шкалою Спілбергера — Ханіна реактивна тривожність — 42,3 бала, а особистісна тривожність — 51,2. Отже, так само, як при депресії, показники шкали самооцінки Спілбергера — Ханіна трохи перевищували такі за тестом Гамільтона.

Кореляційний аналіз результатів, отриманих при використанні об'єктивних і суб'єктивних методів

оцінки депресії та тривожності у пацієнтів із ЗЧМТ, виявив достовірну кореляцію, що підтверджує правомірність використання суб'єктивних оціночних шкал, незважаючи на завищені значення у пацієнтів старшого віку, які перенесли ЗЧМТ.

Якість життя пацієнтів після ЗЧМТ не відрізнялася від такої у хворих групи порівняння. В обох групах вона була істотно порушена. Для аналізу причин погіршення якості життя використано кореляційний аналіз, який враховував показники клінічних спостережень і патопсихологічних тестів. При ЗЧМТ зниження якості життя вірогідно корелювало з усіма клініко-психологічними показниками ( $r = 0,48—0,85$ ). У пацієнтів без ЗЧМТ вірогідних кореляційних зв'язків не виявлено. Очевидно, зниження якості життя у пацієнтів без ЗЧМТ визначається іншими причинами.

Досліджували рівень депресії у пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ, залежно від статі та соціальних чинників. Виявилось, що у жінок депресія в посттравматичний період була більш вираженою: за шкалою Гамільтона у чоловіків — 18 балів, у жінок — 19,2; за шкалою Бека — відповідно 15 і 32,2 бала. У жінок депресія поєднувалася з вищими показниками тривожності порівняно з чоловіками. Найважливішим соціальним чинником, що впливає на виникнення посттравматичної депресії, виявився соціальний стан пацієнта: розвитку вираженої депресії сприяла самотність, за наявності родини вона не розвивалася або мала легший ступінь.

23 пацієнти до ЗЧМТ працювали, 19 з них через 6 міс після травми змогли повернутися до роботи, 4 — втратили працездатність і одержали II групу інвалідності. При цьому втрата працездатності не впливала на вираженість депресії. Можливо, у літньому віці втрата роботи не є психотравматичним чинником.

### Обговорення

Наші спостереження підтверджують дані літератури, які свідчать про те, що депресія, будучи одним із ускладнень ЗЧМТ, впливає на реабілітацію. Це пов'язано з тим, що пацієнти з депресією погано дотримуються рекомендацій, спрямованих на профілактику ускладнень. Таким чином, посттравматична депресія є поганою прогностичною ознакою і потребує як своєчасної діагностики, так і лікування [9].

Складності діагностики депресії в пацієнтів, які перенесли ЗЧМТ, можуть бути зумовлені утрудненням контакту з хворим через тяжкість травми, а та-

Т а б л и ц я 2

#### Вираженість депресії у хворих, які перенесли ЗЧМТ

Клінічне визначення депресії	Шкала Гамільтона (НАМ-Д)		Шкала Бека	
	Бали	Кількість хворих	Бали	Кількість хворих
Відсутня/ легка	0—6	18 (58 %)	0—15	19 (61 %)
Помірна	7—15	10 (32 %)	16—19	2 (7 %)
Виражена	> 16	3 (10 %)	> 20	10 (32 %)

кож вираженими когнітивними порушеннями. У наше дослідження не були включені пацієнти з грубими мовними порушеннями, а також з вираженими когнітивними порушеннями. Було показано, що у таких випадках для діагностики депресії і тривожності можуть бути використані дані патопсихологічного тестування (психометричні шкали Бека, Гамільтона, Спілбергера — Ханіна). Проведений кореляційний аналіз показників об'єктивних і суб'єктивних шкал виявив високі рівні коефіцієнтів кореляції між ними, що свідчить про доцільність використання простих стандартних шкал самооцінки.

Значні труднощі при клінічній діагностиці депресії після ЗЧМТ створюють сумний вираз обличчя через слабкість лицьової мускулатури, насильницький плач при псевдобульбарному ураженні, плач через надмірну емоційність чи фрустрацію, апатія при ураженні правої півкулі, а також деяка агравация симптоматики через рентні установки. Тому лікарю необхідно орієнтуватися на такі симптоми, як зниження апетиту і маси тіла, поганий сон з раннім прокиданням, недостатній ефект реабілітаційних заходів, погане дотримання рекомендованих профілактичних заходів без об'єктивних причин.

Середній рівень вираженості депресії у пацієнтів із ЗЧМТ не відрізнявся від такого у хворих групи порівняння, що, очевидно, свідчить про переважання таких чинників, як вік і соціальні фактори, над церебральними.

За нашими спостереженнями, вираженість депресії в пацієнтів, що перенесли ЗЧМТ, не залежить від локалізації травматичного ураження, його розмірів і вираженості функціонального дефекту в результаті неврологічного дефіциту. Але це стосується депресії в цілому. Якщо відповідний аналіз проводили у групі хворих з клінічно вираженою, тобто тяжкою, депресією, то її вираженість була достовірно вищою у разі правопівкульної локалізації травматичного ушкодження. У пацієнтів із правопівкульною локалізацією травматичного ураження процес відновлення в гострий період хвороби утруднений. Очевидно, тісний зв'язок правої півкулі мозку з емоційно-мотиваційними функціями і виникнення вторинної органічної депресії при правопівкульній локалізації є найважливішим чинником, що визначає ступінь реабілітації.

Серед психічних чинників, що впливають на вираженість депресії в посттравматичний період, можна виділити відносно високий рівень інтелекту у поєднанні з особистісною тривожністю. Так, відзначено, що навіть при правопівкульній локалізації травматичного ураження на тлі зниження когнітивних функцій депресія не розвивалася, тобто збережений інтелект, за нашими спостереженнями, є однією з умов розвитку посттравматичної депресії у людей старшого віку.

Депресія після ЗЧМТ, за нашими даними, переважно поєднується з тривогою та страхом — страхом залишатися на самоті в помешканні, страхом смерті. Скарги на почуття тривоги супроводжуються серцебиттям, відчуттям нестачі повітря, несистемним запамороченням, епізодичними головними болями напруження, неприємними відчуттями в ділянці серця. При експериментальному психологічному дослідженні також виявлено високий рівень кореляції депресії з тривожністю, особливо особистісною. Є всі підстави говорити про виникнення посттравматичної депресії у високотривожних особистостей, для яких характерна також наявність коморбідних психосоматичних і вегетативно-судинних порушень.

Відомо, що депресія у жінок розвивається в 2—3 рази частіше, ніж у чоловіків. При посттравматичній депресії у людей старшого віку, коли біологічні (гормональні, нейромедіаторні) відмінності між чоловіками і жінками дещо стираються [15], депресія переважає у жінок, що може бути пов'язано з великим впливом факторів особистісної тривожності.

Серед соціальних чинників, з якими може бути пов'язано виникнення депресії після ЗЧМТ, можна виділити два: наявність родини і втрата роботи після перенесеної травми. Останній зумовлює обмеження звичних соціальних контактів, зниження почуття незалежності, впевненості у власних силах. Фактор втрати роботи виявився менш значущим.

Таким чином, результати дослідження пацієнтів різного віку, які перенесли ЗЧМТ і не мали грубих мовних і когнітивних порушень, свідчать про провідну роль у формуванні депресії психосоціальних чинників і фактора статі, тоді як органічне ураження головного мозку не є безпосередньою причиною депресії.

## Література

1. Белова А.Н. Нейрореабілітація: Руководство для врачей.— М.: Антидор, 2002.— 736 с.
2. Блейхер В.М., Крук И.В. Патопсихологическая диагностика.— К.: Здоров'я, 1986.— 271 с.
3. Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничука.— В 2 т.— М.: Медицина, 1995.— Т. 1 — 656 с.
4. Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничука. В 2 т.— М: Медицина, 1995.— Т. 2.— 512 с.
5. Бурлачук Л.Ф. Психодиагностика личности.— К., 1989.— 168 с.
6. Буртянский Д.П. Формирование и клинические проявления непсихиатрических расстройств у лиц, перенесших черепно-мозговую травму // Неврология и психиатрия: Республ. межвед. сб.— К., 1989.— Вып. 18.— С. 6—8.
7. Вейн А.М., Вознесенская Т. Г. и др. Депрессии в неврологической практике.— М., 1998.— С. 56—70.
8. Волошин П.В. Комплексный подход к решению актуальных вопросов черепно-мозговой травмы // Неврология и психиатрия: Респуб. межвед. сб.— К., 1989.— Вып. 18.— С. 3—8.
9. Волошин П.В., Шогам И.И., Тайцлин В.И. и др. Диагностика, лечение и профилактика отдаленных последствий закрытых черепно-мозговых травм: реабилитация больных // Метод. рекомендации.— Харьков, 1990.— 19 с.

10. Гуревич М.О. Нервные и психические расстройства при закрытых травмах черепа.— М., 1948.— 238 с.
11. Доброхотова Т.А. Исходы черепно-мозговой травмы // Нейротравматология: Справочник / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова.— М., 1994.— С. 84—86.
12. Доброхотова Т.А. Личностные изменения посттравматические // Нейротравматология: Справочник / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова.— М., 1994.— С. 104—105.
13. Доброхотова Т.А., Зайцев О.С. Психопатология черепно-мозговой травмы // Черепно-мозговая травма: Клин. рук-во / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова.— М.: Антидор, 1998.— С. 269—313.
14. Іпатів А.В., Черненко М.І., Сергієні О.В., Шутова Т.М. Діагностика, медико-соціальна експертиза і реабілітація при черепно-мозковій травмі: Метод. посібник.— Дніпропетровськ: Пороги, 2002.— 69 с.
15. Коновалов А.Н., Самотокін Б.Я., Васин Н.Я. и др. К единой междисциплинарной классификации черепно-мозговой травмы // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 1985.— № 5.— С. 651—658.
16. Куценко Б. М. Клиника и дифференциальная диагностика церебрально-атеросклеротических депрессий // Депрессии позднего возраста.— М.: Медицина. 1983.— С. 68—75.
17. Лихтерман Л.Б., Доброхотова Т.А., Касумова С.Ю. и др. Клиническая классификация последствий черепно-мозговой травмы: Метод. рекомендации.— М., 1991.— 29 с.
18. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности.— М., 1998.— 110 с.
19. Мішиєв В.Д. Сучасні депресивні розлади.— Львів, 2004.— 208 с.
20. Педаченко Е.Г. Особенности легкой черепно-мозговой травмы у пострадавших старших возрастных групп // Неврология и психиатрия: Республ. межвед. сб.— К., 1989.— Вып. 18.— С. 94—96.
21. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ.— М. Гэотар-мед, 2003.— 144 с.
22. Смуглевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях.— М.: Мед. информ. агентство, 2003.— 432 с.

М.Н. МАТЯШ

## Особенности развития депрессивных состояний после закрытой черепно-мозговой травмы у людей разного возраста

Под наблюдением находился 71 больной (37 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 30 до 74 лет (средний возраст — 51 год). Депрессия развилась через 3–6 мес после перенесенной закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ). В группу сравнения включили 20 пациентов того же возраста с вертеброгенной люмбалгией, у которых не было травмы. Провели неврологическое, патопсихологическое и психометрическое исследование (обследование за шкалами Гамильтона, Бека, Спилбергера—Ханина, САН и тест качества жизни). Показано, что средний уровень депрессии у пациентов после ЗЧМТ не отличался от такой группы сравнения и не зависел от срока давности травмы и выраженности неврологического дефицита. Клинически выраженная, то есть относительно тяжелая, депрессия после ЗЧМТ отмечена у 22 % пациентов, ее степень была выше в случае правополушарной локализации травматического процесса. Выявлено, что наибольшее значение в патогенезе травматической депрессии имели психосоциальные факторы: депрессия чаще возникала у одиноких пациентов, женщин. Условиями ее возникновения были сохраненный интеллект и высокий уровень личностной тревожности. Потеря работы в результате ЗЧМТ в указанной группе пациентов не имела психотравмирующего значения.

**Ключевые слова:** закрытая черепно-мозговая травма, депрессия.

M.M. MATJASH

## Peculiarities of depression development in patients of different age with closed cranial injury

71 patients were under the observation (37 male and 34 female) aged 30–74 years old (average age 51). Depression developed after 3–6 months after the cranial injury. 20 patients with vertebrogenous lumbargy without injury were included into the comparing group. Neurological, pathopsychological and psychometric examination were carried out (according to Gamilton's, Bek's, Spilberger-Hanyn's scales). It was demonstrated that average depression level in patients after cranial injury was the same as in patients without injury and it didn't depend on injury terms and neurological deficiency. Clinically manifested, severe, depression was noticed in 22 % patients. Its degree was higher in cases of the right hemisphere localization of traumatic process. It was determined that psycosocial factors (lonelines) were the most significant for depression pathogenesis. Conditions of depression occurrences were aftertraumatic intellect and high anxiety level. Loss of job didn't influence the patients condition.

**Key words:** closed cranial injury, depression.



О.В. ПОГОРЕЛОВ

Дніпропетровська державна медична академія

## Нейрофізіологічна діагностика астенічних станів при ішемічних порушеннях головного мозку

**Мета** — розробка нового способу діагностики нейрональної астенії та оцінка діагностичної значущості цього способу у хворих із церебральним атеросклерозом.

**Матеріали і методи.** Проведено клініко-нейрофізіологічне дослідження астенії при транзиторних ішемічних атаках у 245 пацієнтів з церебральним атеросклерозом із застосуванням сумарної оцінки вегетативної реакції зіниць та нейрональних реакцій на спалахи світла при електроенцефалографії.

**Результати.** Встановлено достовірну відмінність рівня астенії порівняно з контролем та тісну кореляцію між значеннями оцінки астенії, отриманими з допомогою запропонованого методу та за шкалою Multidimensional Fatigue Inventory.

**Висновки.** Розроблений спосіб діагностики ознак астенії має діагностичну значущість при астенічних станах, залежних від церебральних порушень. У пацієнтів із церебральним атеросклерозом частота та вираженість астенії були більшими, при цьому стан вегетативного забезпечення і нейрональних реакцій корелював з вираженістю клінічних проявів. Комплексна оцінка реакції зіниць та нейронального стану при проведенні функціональних проб підвищувала ефективність діагностики астенічних станів.

**Ключові слова:** астенія, церебральний атеросклероз, церебральні ішемічні події.

Поширеність цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), пов'язаних із церебральним атеросклерозом (ЦА), зростає в усьому світі [1, 2, 4, 5, 10]. Зумовлені ЦА ішемічні інсульти (ІІ) посідають перше місце як причина смерті у віковій групі понад 45 років [1, 5]. При цьому хворі з ЦА мають тривалий термін розвитку станів, що передують інсульту. Серед них гостро виникаючі церебральні ішемічні події (ЦІП), які не завершуються розвитком ІІ і класифікуються як транзиторні ішемічні атаки (ТІА) та стани з клінічними ознаками церебральних дисгемій, що супроводжуються вираженими астенічними, емоційними, когнітивними, вегетативними порушеннями [2, 4—6]. Питання діагностики, оцінки прогностичного значення цих синдромів, первинної і вторинної профілактики ІІ не повністю вирішені. Враховуючи, що первинна профілактика ІІ є перспективнішою порівняно із заходами лікувального і реабілітаційного характеру, пошуки ефективних

критеріїв ризику розвитку ЦІП є актуальними і передбачають вивчення стану пацієнтів, які перенесли ЦІП. ТІА не мають принципових відмінностей за нозогенезом та чинниками ризику порівняно з ІІ, але не супроводжуються розвитком сталого вогнищевого церебрального дефекту (зокрема внаслідок надання медичної допомоги). Тому вивчення астенії як можливого інтегративного показника інтрацеребральних несприятливих процесів, що умовно «передують» ІІ у пацієнтів, які перенесли ТІА, є обґрунтованим та доцільним.

**Мета роботи** — розробка нового способу діагностики нейрональної астенії та оцінка діагностичної значущості цього способу у хворих із ЦА, які перенесли церебральні ТІА і мали клінічні прояви астенії.

### Матеріали і методи

Дослідження проведено у 245 хворих із ЦА (131 з них перенесли ТІА у вертебро-базиллярному ба-

сейні та 114 — гемісферні ТІА) віком від 50 до 69 років (129 жінок та 116 чоловіків). Усі хворі були клінічно обстежені. Нейрофізіологічне дослідження включало вивчення спонтанної активності мозку методом електроенцефалографії (ЕЕГ). Отримані дані використовували для оцінки нейрональної астенії (НА), під якою розуміли таку, головним чинником якої є порушення центральної нейродинаміки. Метод оцінки полягає в порівнянні депресії спонтанної активності ЕЕГ і ступеня та потужності звуження зіниці, спричиненого спалахами на початку і наприкінці стимуляції серією зі 100 спалахів червоного світла перемінної частоти.

Використано комплекс реєстрації та обробки електроенцефалограми (виробництва «Medic-XAI»), цільову лампу «ЩЛ-2» (Росія) та веб-камери «Creative». Скорочення зіниці реєстрували за допомогою фіксованої на рівні очей веб-камери у помірно затемненому приміщенні. Вимірювання діаметра зіниці і часу скорочень проводили на серії послідовних знімків (25 за 1 с) у горизонтальному напрямку.

Умовну потужність пульсації зіниці отримували на основі тотожності:

$$P_p = |R_1 - R_2| / t_{\max}, \quad (1)$$

де  $P_p$  — потужність пульсації зіниці,  $\text{мс}^{-1}$ ;  $R_1$  — радіус зіниці у фазу найбільшого скорочення, до освітлення, мм;  $R_2$  — радіус зіниці у фазу найбільшого скорочення після освітлення, мм;  $t_{\max}$  — максимальний час одного циклу пульсації, мс.

Відносне значення потужності пульсації зіниці розраховували як:

$$P_{\text{rel}} = (P_n - P_{\text{pat}}) \cdot 100 \%, \quad (2)$$

де  $P_{\text{rel}}$  — відносне значення потужності пульсації зіниці до нормативу, %;  $P_{\text{pat}}$  — потужність пульсації зіниці пацієнта,  $\text{мс}^{-1}$ ;  $P_n$  — потужність пульсації за нормативом,  $\text{мс}^{-1}$ .

Депресію амплітуд обчислювали як різницю між середньою амплітудою ЕЕГ у спокої та в періоді після спалаху (доки реєстрували зниження, на початку серії та наприкінці, після тимчасової зміни ритмічності спалахів). Депресія ритму при ЕЕГ характеризує не безпосередньо рівень клінічної астенії, а відгук великих нейрональних угруповань головного мозку, що відповідають за активуючі функції [3].

Відносну депресію середніх амплітуд альфа-ритму розраховували як:

$$D_{\text{rel}} = (D_{\text{contr}} / D_{\text{pat}}) \cdot 100 \%, \quad (3)$$

де  $D_{\text{rel}}$  — відносна депресія середніх амплітуд альфа-ритму енцефалограми, %;  $D_{\text{contr}}$  — депресія середніх амплітуд альфа-ритму енцефалограми у групі контролю, %;  $D_{\text{pat}}$  — депресія середніх амплітуд альфа-ритму енцефалограми групи дослідження, %.

Таким чином, оцінювали комплексно стан вегетативного забезпечення за реакцією зіниць, ней-

ромедіаторне забезпечення рухів яких є функцією автономної нервової системи, та стан регуляторних, компенсаторних нейрональних реакцій за нейрофізіологічними даними.

Коефіцієнт нейрональної та вегетативної астенії розраховували як:

$$K_{\text{ast}} = P_{\text{rel}} : D_{\text{rel}}, \quad (4)$$

де  $K_{\text{ast}}$  — коефіцієнт нейрональної і вегетативної астенії;  $P_{\text{rel}}$  — відносне значення потужності пульсації зіниць, %;  $D_{\text{rel}}$  — відносна депресія середньої амплітуди енцефалограми, %.

Враховуючи, що оцінку астенії нейрофізіологічними методами потрібно порівнювати з клінічними даними, прояви астенії оцінювали за допомогою шкали астенізації MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory) [6—8, 11, 12]. Шкала оцінки астенії налічує 20 пунктів (тверджень), п'ять підшкал: загальна астенія (General Fatigue), фізична астенія (Physical Fatigue), зниження активності (Reduced Activity), зниження мотивації (Reduced Motivation), психічна астенія (Mental Fatigue). Кожне твердження оцінювали за 5-бальною шкалою. При сумі балів понад 12 за будь-якою шкалою або при загальній сумі балів понад 60 астенію вважали значущою [9, 12].

До групи контролю ввійшла 31 особа порівняного віку. Критеріями включення в групу були вік, відсутність перенесених гострих порушень мозкового кровообігу, артеріальної гіпертензії, психічних, неврологічних захворювань, травм голови, когнітивна збереженість та згода особи на участь у дослідженні. Середній вік становив  $(55,27 \pm 2,14)$  року.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Excel з використанням дескриптивної статистики та обчисленням критеріїв довірчої ймовірності у нерівних за розміром групах.

### Результати та обговорення

За вищеописаною методикою пацієнти із ЦА були обстежені у гострий період ЦІП (у строки з 1-ї до 5-ї доби після перенесених ішемічних подій). Пацієнти з гемісферними ТІА у період їхнього розвитку мали ознаки неврологічних порушень у вигляді пірамідної недостатності. Елементи симптомів орального автоматизму, симптом Марінеску-Радовича виявили у 34 (29,8 %) пацієнтів, мовні порушення у вигляді легких або помірно виражених афазій — у 17 (14,9 %), порушення схеми тіла, симптоми латералізованої апраксії — у 11 (9,6 %), транзиторні геміанопсії — у 4 (3,5 %), порушення чутливості — у 48 (42,1 %). При клінічних ознаках ТІА у вертебро-базиллярному басейні (ВББ) переважали ознаки вестибулярних порушень та координаторної недостатності. Ознаки пірамідної недостатності виявлено у 114 пацієнтів з гемісферними ТІА та у 68 — з вертебро-базиллярними. Вогнищеві симптоми були редуковані впродовж 24 год від по-

Т а б л и ц я

## Показники астенії за шкалою MFI-20 та підсумковий коефіцієнт нейрональної астенії

Показник	ТІА ВББ	Гемісферні ТІА	Контрольна група
За шкалою MFI-20	75,34 ± 5,21	68,23 ± 4,35	41,2 ± 3,32
Підсумковий коефіцієнт нейрональної астенії	0,57 ± 0,18	0,69 ± 0,19	1,47 ± 0,21

чатку захворювання. Протягом наступних 30 днів більшість пацієнтів обох груп продовжували скаржитися на загальну слабкість, втомлюваність, відчуття «нудоти», «дурноти», непевності при ходьбі. Звичайними були скарги з характеристиками соматофорних порушень, без чіткої локалізації відчуттів, з мінливими за виразністю та стабільністю проявами. Активно, без допоміжних питань пред'являли подібні скарги 154 (62,8 %) пацієнти, при цільовому опитуванні та анкетуванні ці стани виявлено в усіх. При цьому в 91 пацієнта такі астенічні прояви мали місце тривалий час, пацієнти вважали їх віковими особливостями, або такими, що притаманні лише їм і які посилювалися після перенесеного захворювання.

Оцінка за шкалою MFI-20 виявила, що сумарний бал варіював від 45,21 до 89,54 бала, середній становив (68,23 ± 4,35) бала у пацієнтів з гемісферними ТІА, (75,34 ± 5,21) бала — з вертебро-базиллярними, (41,2 ± 3,32) бала — у групі контролю ( $p < 0,001$  для обох груп); між двома групами хворих різниця була недостовірною, з перевищенням середніх показників астенії у разі вертебро-базиллярних ТІА, що дає підстави вважати значущим внесок ТІА як складової патогенезу астенії при ЦА.

Типи ЕЕГ у пацієнтів усіх груп оцінено за загальноприйнятими методами. Враховуючи, що реакція на спалах може бути виразнішою при високоамплітудних типах ЕЕГ порівняно зі сплосченими або низькоамплітудними типами, використано не абсолютні, а відносні показники ЕЕГ при цій пробі (середнє значення амплітуди ЕЕГ приводилося до одиниці, депресію ритму оцінювали як частку одиниці). У пацієнтів з ТІА у ВББ середнє значення депресії ритму при ЦА становило (0,84 ± 0,17) ум. од., при гемісферних ТІА — (0,65 ± 0,15) ум. од.

Різниця діаметрів зіниці до та після серії спалахів становила (1,73 ± 0,23) мм при гемісферних ТІА та (1,81 ± 0,24) мм — при вертебро-базиллярних. Згідно з формулою (3) у пацієнтів з ТІА у ВББ  $K_{ast}$  до-

рівнював 0,57 ± 0,18, при гемісферних ішемічних подіях — 0,69 ± 0,19, у групі контролю — 1,47 ± 0,21 ( $p < 0,05$  відносно контролю). Значення показників астенії за шкалою MFI-20 та підсумкових коефіцієнтів нейрональної астенії наведено у таблиці.

Відповідно до цілей дослідження провели кореляційне порівняння рівня депресій амплітуд при серії спалахів та «потужностей» скорочення зіниці. Для цього кожному значенню депресії А проставлено значення «потужностей» і проведено обчислення коефіцієнта кореляції між цими показниками. Установлено наявність позитивної кореляції між характеристиками скорочення зіниць та реакціями головного мозку на світлове подразнення ( $r = +0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Потребує додаткового дослідження залежність ключових гемодинамічних, нейрофізіологічних, біохімічних порушень від астенії, розвитку ЦА і мозкових катастроф.

## Висновки

Проведене клініко-нейрофізіологічне дослідження астенії при ТІА у пацієнтів із ЦА засвідчило достовірну відмінність її клінічних та нейрональних ознак порівняно з контролем і діагностичну значущість способу діагностики астенічних станів.

У пацієнтів із ЦА, які перенесли ТІА, виявлено значну частоту та вираженість астенії (у 29,9 % — виражену, у 70,1 % — середньої вираженості) в клінічній картині захворювання, при цьому характеристики вегетативних і нейрональних реакцій корелювали з вираженістю клінічних проявів.

Запропонований спосіб діагностики астенії має діагностичну значущість при астенічних станах, залежних від церебральних порушень і може застосовуватися у пацієнтів із ЦА, які перенесли церебральні ішемічні події та мали клінічні прояви астенії, при цьому комплексна оцінка реакції зіниць та нейронального стану при проведенні функціональних проб підвищує ефективність діагностики астенічних станів нервової системи при церебральному атеросклерозі.

## Література

1. Вінчук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К., Наукова думка, 2006.— 285 с.
2. Головченко Ю.І., Маркулан О.Л., Черенько Т.М. Когнітивні та нейроімунні порушення у больових с ішемічним інсультом і ризик повторних судинних подій // Матер. наук.-практ. конф. «Когнітивна діяльність при старінні» (29—30 січня 2008 р., Київ).— К., 2008.— С. 31—32.
3. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Рук-во для врачей.— 3-е изд.— М.: Медпресс, 2004.— 488 с.
4. Соколова Л.І., Ласкаржевська Н.М., Тимрієнко А.В. та ін. Клінічна ефективність Глоба фітосому у хворих в різні періоди після ішемічного інсульту // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 3.— С. 71—76.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Судинные заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 256 с.

6. Christensen D., Johnsen S.P. et al. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study // *Cerebrovasc. Diseases.*— 2008.— Vol. 26 (2).— P.134—141.
7. De Groot M., Phillips S., Eskes G. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 2003.— Vol. 84 (11).— P. 1714—1720.
8. Glader E., Stegmayr B., Asplund K. Poststroke fatigue: A 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden // *Stroke.*— 2002.— Vol. 33 (5).— P. 1327—33.
9. Hagelin C., Wengstrom Y., Runesdotter S. The psychometric properties of the Swedish Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20 in four different populations // *Acta Oncol.*— 2007.— Vol. 46 (1).— P. 97—104.
10. Stansbury J.P., Huangang J. et al. Ethnic disparities in stroke: epidemiology, acute care, and postacute outcomes // *Stroke.*— 2005.— 36.— P. 374—386.
11. Schepers V., Visser-Meily A., Ketelaar M., Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 2006.— Vol. 87(2).— P. 184—188.
12. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *J. Psychosom. Res.*— 1995.— Vol. 39 (3).— P. 315—325.

А.В. ПОГОРЕЛОВ

## Нейрофизиологическая диагностика астенических состояний при ишемических нарушениях головного мозга

**Цель** — разработка нового способа диагностики нейрональной астении и оценка диагностической значимости этого способа у больных с церебральным атеросклерозом.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-нейрофизиологическое исследование астении при транзиторных ишемических атаках у 245 пациентов с церебральным атеросклерозом с применением комплексной оценки вегетативной реакции зрачков и нейрональных реакций на вспышки света при электроэнцефалографии.

**Результаты.** Установлено достоверное отличие уровня астении по сравнению с контролем и тесную корреляцию между значениями астении, полученными с помощью предложенного метода и по шкале Multidimensional Fatigue Inventory.

**Выводы.** Разработанный способ диагностики признаков астении имеет диагностическую значимость при астенических состояниях, зависящих от церебральных нарушений. У пациентов с церебральным атеросклерозом частота и выраженность астении были большими, при этом состояние вегетативного обеспечения и нейрональных реакций коррелировало с выраженностью клинических проявлений. Комплексная оценка реакции зрачков и нейронального состояния при проведении функциональных проб повышала эффективность диагностики астенических состояний.

**Ключевые слова:** астения, церебральный атеросклероз, церебральные ишемические события.

O.V. POGORELOV

## Neurophysiological diagnostics of asthenia states in cases of ischemic disorders of brain

**Purpose** – development of new method of diagnostic neuronal dependant asthenia and evaluation of its significance in patients with cerebral atherosclerosis.

**Methods and subjects.** Clinical and neurophysiological investigation of asthenia at 245 patients by cerebral atherosclerosis and transient ischemic attack was carried out by methods of eyes-pupils reactions and electroencephalographical activities estimating under photoelectric cells flashes.

**Results.** Expression of clinical and neurophysiological asthenia features significantly differs from control group and has significant correlation with values of Multidimensional Fatigue Inventory scale.

**Conclusions.** Method of functional complex diagnostic autonomic and central nervous system state had been developed and revealed efficacy in evaluating asthenia state in cases of cerebral disorders. Patients with cerebral ischemic events had a high level expression of asthenia symptoms which statistically correlated with neurophysiological reactions and autonomic nervous system functions. Diagnostics efficacy had been increasing if reactions of eye-pupils and neuronal response after functional tests were evaluating simultaneously.

**Key words:** asthenia, cerebral atherosclerosis, cerebral ischemic events.



С.І. ШКРОБОТ, Н.Р. СОХОР, О.Р. ЯСНІЙ

Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського

## Нові можливості ноотропної терапії у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією

Наведено результати порівняльного аналізу застосування традиційної та комплексної терапії із включенням препарату Олатропіл у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією. Показано достовірне поліпшення клінічних симптомів, показників нейропсихологічного тестування та параметрів електроенцефалограми при використанні комплексного лікування порівняно з традиційним.

**Ключові слова:** дисциркуляторна енцефалопатія, Олатропіл, нейропсихологічне тестування.

**П**роблема хронічних прогресуючих судинних захворювань мозку посідає одне з провідних місць у сучасній ангіоневрології. Актуальність цієї патології визначається її соціальною значущістю: неврологічні і психічні розлади при дисциркуляторній енцефалопатії (ДЕ) часто є причиною тяжкої інвалідизації хворих [3]. Частка ДЕ в структурі цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) становить 96 %, (на ДЕ хворіє 6,1 % населення України). Саме за рахунок зростання частоти ДЕ відбувається збільшення поширеності ЦВЗ. При цьому майже половину всіх випадків ДЕ реєструють у осіб працездатного віку. За останні 10 років поширеність цієї патології збільшилася вдвічі [6].

Терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» визначають цереброваскулярну патологію, яка розвивається при множинних вогнищевих або дифузних ураженнях мозку. Діагноз ДЕ встановлюють за наявності основного судинного захворювання і розсіяних вогнищевих неврологічних симптомів у поєднанні із загальномоозковими (головний біль, запаморочення, зниження пам'яті, працездатності, інтелекту).

Основними причинами, які зумовлюють виникнення та розвиток ДЕ, є артеріальна гіпертензія (АГ) та атеросклероз [8]. Більшість хворих на ДЕ мають ті чи інші чинники ризику серцево-судинних захворювань, серед яких провідними є: АГ (артеріальний тиск — 160/90 мм рт. ст. і вище); гіперхолестеринемія (загальний холестерин —

240 мг/л і вище); захворювання серця; цукровий діабет; паління; надлишкова маса тіла; недостатня фізична активність; зловживання алкоголем; часті стреси; обтяжена спадковість (інсульт, інфаркт міокарда, АГ у найближчих родичів).

ДЕ поділяють на три підтипи: субкортикальну артеріосклеротичну енцефалопатію (хвороба Бісвангера); мультиінфарктний стан; хронічну цереброваскулярну недостатність при ураженні магістральних артерій голови (атеросклеротична енцефалопатія) [9].

З урахуванням клінічних симптомів виділяють три стадії ДЕ.

**I стадія** характеризується розсіяною, легко вираженою симптоматикою ураження мозку: асиметрія носо-губних складок, девіація язика, анізо-рефлексія та ін. При цьому, як і у хворих з початковими проявами недостатності кровопостачання мозку (ППНКМ), частими є скарги на головний біль, зниження непрофесійної пам'яті і працездатності, розлади сну. Хворі розсіяні, дратівливі, сльозливі, настрій пригнічений. Диференціюють цю стадію ДЕ від ППНКМ за наявністю окремих симптомів органічного ураження мозку і стійкістю суб'єктивних порушень, які не зникають після відпочинку. При I стадії ДЕ ще немає чітких неврологічних синдромів. Проте можна відзначити з певною мірою умовності такі синдроми, як астенічний, цефалгічний, мнестичний та кохлео-вестибулярний.

При II стадії ДЕ посилюються органічні неврологічні симптоми, збільшується їхня кількість. Виявляються симптоми ураження черепних нервів (7, 8, 9, 10, 12-го та ін.), дизартрія, вестибулярні розлади, пірамідна недостатність, симптоми орального автоматизму та ін. Відзначають прогресивне погіршення пам'яті, зокрема професійної. Звужується коло інтересів, виникає «в'язкість» мислення, знижується інтелект, змінюється особистість хворого. Нерідко мають місце апатія і депресивне тло настрою, схильність до багатослів'я, дратівливість, зниження критичного сприйняття свого стану і поведінки, зниження інтелектуально-мнестичних функцій та емоційних порушень (слабодухість). При II стадії ДЕ можуть виникати минуці порушення мозкового кровообігу (переважно транзиторна ішемічна атака) та лакунарні інфаркти мозку. При цій стадії у хворих чітко виділяють такі неврологічні синдроми: вестибулярно-атактичний, пірамідний, аміостатичний, бульбарний та псевдобульбарний, судомний, амнестичний та інтелектуальних розладів. Якщо при I стадії ДЕ працездатність хворого здебільшого збережена, то при II стадії вона суттєво знижується.

При III стадії захворювання грубі дифузні зміни мозкової речовини призводять до зростання кількості і вираженості органічних симптомів ураження головного мозку і поважчання психічних порушень (аж до деменції), розвитку нових неврологічних синдромів. При III стадії ДЕ кількість скарг зменшується, проте майже всі хворі скаржаться на зниження пам'яті, уваги, похитування при ходьбі, шум та відчуття тяжкості в голові, порушення сну та ін. При неврологічному огляді виявляють посилення аміостатичного, пірамідного, псевдобульбарного, вестибулярно-атактичного синдромів, інтелектуально-мнестичних розладів, які виявляються психоорганічним синдромом, а потім — деменцією. Дуже часто у хворих з цією стадією ДЕ спостерігають запаморочення і судомні напади. Слід відзначити, що при III стадії нерідко виникають інсульти, які призводять до наростання неврологічної симптоматики та появи нових синдромів захворювання, зокрема до появи розладів вищих психічних функцій (агнозії, апраксії, мовних порушень).

Лікування ДЕ є складною проблемою ангіоневрології. На сучасному етапі виділяють такі напрями терапії ДЕ, спрямовані на лікування основного захворювання, на тлі якого розвивається ДЕ (атеросклероз, АГ, васкуліти та ін.), поліпшення церебральної циркуляції, метаболічних процесів, усунення неврологічних та психопатологічних процесів [5].

Метою адекватної гіпотензивної терапії є не тільки зниження артеріального тиску, а й підтримка його на стабільному рівні. Сучасний підхід до гіпотензивної терапії полягає у застосуванні комбінованої терапії декількома препаратами у нижчих дозах, ніж при монотерапії (низькодозова комбіно-

вана антигіпертензивна терапія). До препаратів основного ряду належать: діуретики (тіазидні і тіазидоподібні — ксипамід, гідрохлоротіазид; петльові — фуросемід; калійзберігаючі — спіронолактон, тріамтерен); інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту — лізиноприл, фозиноприл та ін.; блокатори кальцієвих каналів — ніфедипін, верапаміл та ін.; блокатори бета-адренорецепторів без вазодилатуючих властивостей (атенолол, соталол) і з вазодилатуючими властивостями (піндолол, Дилатренд); блокатори альфа-адренорецепторів; антагоністи рецепторів ангіотензину II (AT1-рецепторів). До препаратів резервного ряду належать агоністи центральних альфа2-адренорецепторів (клонідин), прямі вазодилататори (гідралазин, міноксидил), антисеротонінергічні препарати.

Для поліпшення реологічних властивостей крові застосовують антиагрегантну терапію, яка включає ацетилсаліцилову кислоту в низькій дозі (1 мг/кг маси тіла) або клопідогрель, або дипіридамомол (150—200 мг/добу), тиклопідин (500 мг/добу). При ДЕ, що розвинулася внаслідок кардіоемболії або антифосфоліпідного синдрому, поряд з антиагрегантами необхідно призначати антикоагулянти (Фенілін або варфарин).

При атеросклеротичній енцефалопатії, що розвивається на тлі стенозуючого процесу магістральних артерій голови, для профілактики призначають антисклеротичну дієту; за її неефективності щодо зниження рівня холестерину — відповідні гіполіпідемічні препарати: ловастатин, пробукол, клофібрат, Вазиліп; вазоактивні препарати (вінпоцетин, або Кавінтон по 5—10 мг/добу протягом декількох місяців, ніцерголін і ін.), пентоксифілін.

Традиційно при всіх типах та всіх стадіях ДЕ застосовують низку препаратів, які мають нейропротекторні властивості. Серед них найважливішими є препарати ноотропного ряду.

Ноотропні препарати — лікарські засоби, які активізують церебральний метаболізм та вищі психічні функції [4]. Їхні метаболічні і нейротрофічні властивості сприяють зменшенню агресивної дії продуктів перекисного окиснення ліпідів. Ці препарати позитивно впливають на нейротрансмісію, мають вазоактивну і м'яку антиагрегантну дію.

Нині виділяють декілька класів ноотропних засобів [7]:

1. Похідні піролідону (пірацетам).
2. Похідні диметиламіноетанолу (Деманол, деанолу ацеглумат).
3. Похідні піридоксину (піритинол).
4. Похідні  $\gamma$ -амінонасянової кислоти (ГАМК) (Аміналон, фенібут).
5. Препарати гінкго білоба (Танакан, Гінкго-прим).
6. Препарати, які діють на N-метил-D-аспартатні (NMDA)-рецептори.
7. Препарати, які мають тропність до холінергічних структур (Гліатилін).

8. Препарати тваринного походження.

9. Препарати змішаної дії.

Виділяють такі групи ноотропів: з прямою селективною дією на когнітивні функції та з опосередкованим ноотропним ефектом. Препарати, які безпосередньо впливають на когнітивні функції, поділяють на дві групи:

I — з переважно седативними властивостями: Аміналон (ГАМК), Пантогам. Основна побічна дія — сонливість;

II — з переважно психостимулювальними властивостями: пірацетам, фенібут. Їхня побічна дія виявляється подразливістю, збудливістю, порушенням сну, почастішанням нападів стенокардії, в зв'язку з чим ці препарати слід з обережністю призначати пацієнтам старшого віку, які переважно потребують ноотропної терапії.

Ідеального церебропротектора не існує, тому триває пошук нових молекул з церебропротективними властивостями, нових властивостей, нових схем використання відомих ноотропних засобів, а також розробка ефективних і безпечніших комбінацій існуючих церебропротекторів (фіксовані полікомпонентні комплекси) [8]. Широкої популярності останніми роками набули комбіновані препарати, одним із складових яких є ноотроп і які мають поєднану дію. Проте через їх недостатню ноотропну ефективність виникла необхідність у препаратах із значущими ноотропними властивостями та мінімальними побічними діями.

Таким сучасним комбінованим ноотропним препаратом є Олатропіл, завдяки поєднанню у ньому двох класичних ноотропів: ГАМК (Аміналону) і пірацетаму. Олатропіл має властивості обох складових: поліпшує процеси обміну та кровообігу мозку, що сприяє посиленню регіонарного кровотоку в ішемізованих ділянках мозку, а також стимулює окисно-відновні процеси, збільшує енергетичний потенціал нейронів за участю АТФ та аденілатциклази. Завдяки цим механізмам підвищується стійкість центральної нервової системи до гіпоксії та впливу різних токсичних чинників, поліпшуються інтегративна діяльність мозку, процеси навчання, консолідації пам'яті. При комплексній дії обох компонентів посилюються ноотропні, судинорегулювальні та антигіпоксичні процеси, підвищується фізична працездатність, поліпшується переносність стресових впливів різного генезу [1]. Олатропіл поряд з власне ноотропним ефектом має антиастенічний, анксиолітичний та вегетостабілізуючий вплив. Комбінація Аміналону та пірацетаму в препараті Олатропіл забезпечує більшу широту дії, ніж «істинні» ноотропи, дає змогу зменшити дозу кожної із складових та нівелювати їхні можливі побічні ефекти.

**Мета дослідження** — вивчення ефективності комплексної терапії із включенням Олатропілу у хворих з ДЕ I—II стадії.

## Матеріали і методи

**Клінічна характеристика пацієнтів.** Під спостереженням перебувало 55 пацієнтів із ДЕ I—II стадії (30 чоловіків та 25 жінок). Середній вік пацієнтів становив  $(53 \pm 2,3)$  року. Тривалість захворювання —  $(6,2 \pm 1,2)$  року. 6 пацієнтів госпіталізовано вперше. Решта вже проходили курс судинної терапії. Серед пацієнтів діагноз ДЕ I стадії встановлено 32 (58,2 %) хворим, ДЕ II стадії — 23 (41,8 %). Основними причинами ДЕ були: гіпертонічна хвороба — 15 (27,3 %) випадків, атеросклероз — 9 (18,2 %), гіпертонія та атеросклероз — 5 (9,1 %), захворювання серця — 8 (14,5 %), цукровий діабет — 3 (5,5 %), остеохондроз шийного відділу хребта — 16 (29,1 %), поєднання атеросклерозу та цукрового діабету — 3 (5,5 %), поєднання атеросклерозу, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету — 2 (3,6 %).

Хворих було розподілено на дві групи.

I група — 25 пацієнтів, які отримували загальноприйнятну терапію: антиагреганти, вазоактивні симптоматичні, гіпотензивні засоби.

II група — 30 пацієнтів, яким додатково до комплексної терапії призначали препарат Олатропіл по 1 капсулі тричі на день протягом 30 днів.

План обстеження пацієнтів включав: 1) оцінку суб'єктивних симптомів (за 5-бальною шкалою оцінки вираженості кожного суб'єктивного симптому: від 0 — немає порушень до 4 — грубі розлади); 2) клініко-неврологічне дослідження (за 3-бальною шкалою оцінки вираженості кожного синдрому: від 0 — немає порушень до 3 — виражені розлади); 3) загально-клінічні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма та ін.); 4) нейропсихологічне дослідження: розумову працездатність оцінювали за результатами виконання проби Шульте (враховували час, затрачений на виконання когнітивних завдань), тесту аудиторно-вербального навчання Рея; 5) дослідження психоемоційної сфери (оцінка депресії за шкалою Гамільтона); 7) дослідження стану вегетативної нервової системи (індекс Кердо, ортостатична та кліностатична проби); 8) інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження судин голови і шиї, комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію головного мозку, електроенцефалографію (ЕЕГ), рентгенографію шийного відділу хребта.

Ефективність терапії оцінювали за 5-бальною шкалою (від 0 балів — відсутність ефекту до 4 балів — максимальна ефективність) як лікар на підставі об'єктивного дослідження, так і пацієнт на підставі суб'єктивних відчуттів. Переносність препарату оцінювали за 3-бальною системою: 3 бали — добра переносність препарату, 2 бали — задовільна, 1 бал — незадовільна. Переносність препарату оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, про які повідомляв пацієнт, і об'єктивних даних, отриманих лікарем у процесі лікування. При оцінці переносності враховували наявність таких явищ:

підвищена збудливість, розлади сну, неспокій, подрипливість, сонливість, алергійні явища, диспепсія.

Клініко-неврологічне дослідження пацієнтів проводили у день госпіталізації, через 14—15 днів та на 30-й день амбулаторно. ЕЕГ виконували двічі — до і після курсу терапії.

### Результати та обговорення

Серед скарг домінували головний біль, запаморочення, хиткість при ходьбі, шум у вухах, зниження слуху, працездатності, пам'яті, дратівливість.

Під час неврологічного огляду у хворих з ДЕ I стадії виявили мікровогнищеву симптоматику у вигляді порушення черепно-мозкової іннервації: ослаблення конвергенції, горизонтальний ністагм, згладження носо-губної складки. Рідко виявляли субкортикальні рефлекс, легкі координаторні розлади. При II стадії ДЕ неврологічна симптоматика була виразнішою та стійкішою. У хворих частіше відзначали ністагм (55,5 % випадків), порушення конвергенції (59,1 %), девіацію язика та згладження носо-губної складки (45,5 %). Анізорексія сухожилкових рефлексів мала місце у 50,1 % хворих, патологічні стопні симптоми — у 54,5 %, гемігіпестезія — у 18,2 %, мозочкова атаксія — у 50,0 %, вестибулярна атаксія — у 42,1 %, симптом Нойка-Ганева — у 40,1 % хворих.

У хворих з ДЕ виявлено основні неврологічні синдроми: вестибулярно-атактичний — у 37 (67,2 %) хворих, пірамідний — у 18 (32,7 %), астено-невротичний — у 27 (49,1 %), цефалгічний — у 51 (92,7 %), легкий аміостатичний синдром — у 9 (16,7 %), мозочковий — у 11 (20,0 %). До початку лікування у всіх хворих виявляли ознаки астено-вегетативного та депресивного синдрому. Серед ознак вегетативної дистонії відзначали лабільність артеріального тиску, пульсу, акроціаноз, акрогіпергідроз, схильність до симпатикотонії — у 29 (52,7 %) пацієнтів, до ваготонії — у 26 (47,3 %) хворих. Відповідно до шкали Гамільтона у 33 (60,0 %) хворих діагностовано депресію легкого ступеня, у 19 (34,5 %) — середнього ступеня тяжкості та у 3 (5,4 %) — тяжкого ступеня. Депресивний синдром виявлявся втратою інтересу до діяльності, безсонням, зниженим тлом настрою, неспокоєм, відчуттям безнадії, невпевненості у собі.

При нейропсихологічному тестуванні у хворих з ДЕ виявлено достовірне зниження об'єму короткочасної пам'яті порівняно зі здоровими. При цьому пацієнти переважно скаржилися на зниження пам'яті, а не на зниження відповідного абсолютно показника. Показники запам'ятовування слів при першому представленні зменшувалися у пацієнтів із віком, а також при прогресуванні ДЕ. Спостерігали збільшення часових показників проби Шульце для запам'ятовування слів. Зниженим було також відтворення слів, що виявлялося збільшенням відсотка помилок при зоровому і слуховому

сприйнятті, появою зайвих слів, які були співзвучні до показаних, утрудненням при утворенні логічних груп слів. Хворі з ДЕ намагалися запам'ятати слова за звучанням, а не за логічним поєднанням, найчастіше називали три перших або три останніх слова. Погіршувалися показники як первинного, так і відстроченого сприйняття.

При аналізі ЕЕГ на початку лікування у 11 (20,0 %) хворих реєстрували легкі дифузні зміни біоелектричної активності мозку, у 41 (74,4 %) — помірні, а у 3 (5,5 %) — виражені зміни у вигляді переважання  $\theta$ -ритму. Крім того, у 44 (80,0 %) хворих виявили неспецифічну дисфункцію стовбурових структур мозку, а у 11 (20,0 %) — пароксизмальну активність без чітких епілептиформних знаків. При цьому у хворих з ДЕ I та II стадії відзначено суттєве зниження амплітудних і просторових характеристик  $\alpha$ -ритму. Потужність  $\alpha$ -ритму поступово заміщала потужністю  $\beta$ -ритму, який також втрачав свою характерну для норми локалізацію. Дезорганізований ритм ЕЕГ з включенням коливань  $\theta$ -діапазону переважав у хворих з ДЕ II стадії.

**Динаміка суб'єктивних симптомів.** У період лікування пацієнти обох груп відзначали позитивний ефект, що виявлявся зменшенням суб'єктивних скарг (головний біль, запаморочення, втомлюваність), підвищенням працездатності, поліпшенням загального стану. Проте у пацієнтів II групи позитивна динаміка майже всіх досліджуваних симптомів відбувалася швидше на 5—6 днів. Нами встановлено достовірне поліпшення стану пацієнтів II групи як при контрольному дослідженні, так і в кінці лікування. Відзначено зменшення суб'єктивних скарг і достовірні зміни показників неврологічного статусу (зменшення ознак вестибулярно-атактичного та астено-невротичного синдромів).

Установлено достовірне зменшення всіх суб'єктивних симптомів (крім поліпшення слуху) у пацієнтів II групи в кінці лікування, зокрема вираженості цефалгічного синдрому у хворих з ДЕ I та II стадії на 61,2 та 47,8 % відповідно, частоти запаморочення на 53,1 та 45,3 % (табл. 1). У пацієнтів II групи виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення скарг на погіршення пам'яті, причому всі хворі відзначали поліпшення як короткочасної, так довготермінової пам'яті. У пацієнтів I групи не спостерігали достовірного зменшення скарг на зниження пам'яті, дратівливості, відчуття пригніченості навіть у кінці лікування. Інші показники не досягали рівня показників пацієнтів II групи.

Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів свідчила про статистично достовірне зменшення об'єму мозочкових, вестибулярних та рефлекторних порушень (табл. 2). Не змінювалися вираженість патологічних стопних симптомів, розлади чутливості та м'язовий тонус, характерні для ДЕ II стадії, які відповідали глибшим морфологічним змінам у речовині мозку.

Т а б л и ц я 1  
Динаміка суб'єктивних неврологічних симптомів у хворих з ДЕ, бали

Скарга	Частота, %	До лікування		Після лікування	
		I група	II група	I група	II група
Головний біль	92,7	1,55 ± 0,012	1,61 ± 0,01	0,72 ± 0,014*	0,54 ± 0,012**
Шум у вухах, голові	43,6	1,27 ± 0,01	1,22 ± 0,013	1,04 ± 0,015	0,67 ± 0,01*
Запаморочення	67,2	1,31 ± 0,01	1,34 ± 0,015	0,85 ± 0,014*	0,65 ± 0,012*
Зниження слуху	23,6	0,62 ± 0,01	0,64 ± 0,012	0,52 ± 0,01	0,52 ± 0,012
Погіршення пам'яті	89,1	1,59 ± 0,015	1,62 ± 0,013	1,25 ± 0,012	0,95 ± 0,01*
Порушення сну	70,1	0,79 ± 0,01	0,76 ± 0,012	0,45 ± 0,01*	0,47 ± 0,012*
Зниження працездатності	78,2	1,31 ± 0,012	1,35 ± 0,01	0,86 ± 0,013*	0,42 ± 0,01**
Дратівливість	72,7	0,89 ± 0,01	0,84 ± 0,012	0,66 ± 0,014	0,38 ± 0,01*
Пригнічення настрою	74,5	1,12 ± 0,013	1,16 ± 0,01	0,74 ± 0,015	0,47 ± 0,012*

Достовірність різниці показників зі значеннями до лікування: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Т а б л и ц я 2  
Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів у хворих з ДЕ, бали

Скарга	Частота, %	До лікування		Після лікування	
		I група	II група	I група	II група
Субкортикальні рефлексії	40,0	1,32 ± 0,014	1,28 ± 0,012	1,24 ± 0,01*	1,15 ± 0,01*
Порушення конвергенції	65,4	1,18 ± 0,01	1,14 ± 0,01	0,87 ± 0,012*	0,57 ± 0,012*
Ністагм	18,2	0,43 ± 0,012	0,42 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,25 ± 0,012*
Анізорефлексія	50,1	0,81 ± 0,01	0,79 ± 0,012	0,52 ± 0,01	0,46 ± 0,012*
Патологічні стопні рефлексії	21,8	0,46 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,40 ± 0,01
Розлади чутливості	7,3	0,22 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,20 ± 0,011
Вестибулярна атаксія	29,1	0,59 ± 0,012	0,44 ± 0,01	0,46 ± 0,013	0,32 ± 0,012*
Мозочкова атаксія	20,0	0,62 ± 0,011	0,66 ± 0,014	0,39 ± 0,012*	0,37 ± 0,01*
Симптом Нойка-Ганева	16,7	0,36 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,31 ± 0,015	0,31 ± 0,012

\* Достовірність різниці показників зі значеннями до лікування ( $p < 0,05$ ).

Порівняльний аналіз показників нейропсихологічного тестування також засвідчив суттєве поліпшення когнітивного статусу у пацієнтів II групи порівняно з хворими I групи: часові показники проби Шульте достовірно знизилися на 29—32 % проти 14—16 % у I групі. Встановлено достовірне поліпшення результатів тесту на запам'ятовування і від-

творення серії не пов'язаних між собою слів, а також виконання тесту на довільне запам'ятовування слів із семантичною організацією матеріалу у хворих, які отримували Олатропіл (табл. 3). У тестах на запам'ятовування і відновлення серії не пов'язаних між собою елементів достовірно зменшився відсоток помилок як при слуховому, так і при

Т а б л и ц я 3  
Динаміка показників нейропсихологічного та психоемоційного дослідження

Показник	I група		II група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Проба Шульте, с	53,9 ± 2,1	46,2 ± 2,1	53,1 ± 1,9	35,2 ± 2,2*
Тест вербального навчання, од.:				
первинне сприйняття	5,3 ± 0,3	5,8 ± 0,3	5,1 ± 0,3	6,2 ± 0,3*
відстрочене сприйняття	6,5 ± 0,3	6,9 ± 0,3	6,4 ± 0,3	7,5 ± 0,3*
Вільні асоціації, кількість слів за 1 хв	28,2 ± 2,2	29,1 ± 1,8	33,5 ± 1,8	36,4 ± 1,9*
Відсоток помилок	4,2 ± 0,6	4,1 ± 0,5	3,4 ± 0,5	2,6 ± 0,5*
Оцінка депресії за шкалою Гамільтона, бали	36,2 ± 2,3	35,4 ± 1,9	31,1 ± 2,5	25,3 ± 2,1*
Оцінка тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна, бали	43 ± 4	42 ± 3	37 ± 5	27 ± 4*

\* Різниця показників достовірна по відношенню до I групи ( $p < 0,05$ ).

зоровому сприйнятті. Результати тесту вербально-го навчання і пам'яті в цілому поліпшилися на 19—21 % у хворих, які вживали Олатропіл, проти 10—12 % у хворих, що отримували лише судинну терапію. У I групі відновлення інтелектуально-мнестичних функцій було сповільнене, достовірність поліпшення окремих показників виявлено лише на етапі завершального дослідження.

Достовірне зниження показників психоемоційного статусу (депресії, рівня тривожності) спостерігали в II групі наприкінці лікування, у I групі статистично значущих змін не виявлено. Встановлено зменшення депресивної симптоматики на 56 % та зниження рівня тривожності (ситуаційної та особистісної) на 30 % у пацієнтів II групи.

У результаті проведеного дослідження встановлено статистично достовірний вплив Олатропілу на такі параметри ЕЕГ: домінуючий ритм (зменшення частоти реєстрації повільнохвильової патологічної активності відповідно на 44,2 % (у I групі — на 21,7 %), форма хвиль — зменшення випадків реєстрації дезорганізованої форми хвиль на 34,5 % (у I групі — на 23,2 %), зменшення частоти реєстрації стовбурової дисфункції на 40,2 % (у I групі — на 27,4 %), домінування  $\alpha$ -ритму (частота реєстрації збільши-

лася на 30,2 % (у I групі — на 16,7 %) ( $p < 0,05$ ). Виявлено тенденцію до синхронізації ритму.

При аналізі результатів лікування з включенням Олатропілу нами не виявлено негативних змін суб'єктивних даних. Результати лабораторних методів дослідження на початку та в кінці лікування не виходили за межі нормальних показників. Також не виявлено побічних реакцій під час прийому Олатропілу. В усіх пацієнтів спостерігали добру переносність препарату (3 бали за шкалою переносності).

### Висновки

Олатропіл позитивно впливає на когнітивні функції, достовірно поліпшуючи вербальне навчання і пам'ять, прискорює темп сенсомоторних реакцій, підвищує концентрацію і стійкість уваги, оптимізує розумову діяльність у хворих з ДЕ I—II стадії.

Застосування Олатропілу сприяє поліпшенню загального психічного стану пацієнтів, достовірно зменшуючи вираженість соматоформних симптомів, тривоги, безсоння, проявів депресії.

Використання Олатропілу поліпшує параметри ЕЕГ.

Препарат Олатропіл у комплексному лікуванні ДЕ добре переноситься. Побічних реакцій під час прийому Олатропілу не виявлено.

### Література

1. Антипчук Е.Ю., Логановский К.Н., Чупровская Н.Ю. и др. Олатропил в лечении когнитивных нарушений у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 4.— С. 75—77.
2. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее и будущее // Здоров'я України.— 2004.— № 103.
3. Камчатнов П.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия — некоторые вопросы клиники и терапии // Рус. мед. журн.— 2005.— № 11.
4. Лесиовская Е.Е., Марченко Н.В., Пивоварова А.С. Сравнитель-
5. Манвелов Л.С., Кадыков А.С. Лечение больных дисциркуляторной энцефалопатией // Лечащий врач.— 2006.— № 12.
6. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику // Здоров'я України.— 2006.— № 8.
7. Регистр лекарственных средств в России. 2000—2008.
8. Строков И.А., Моргоева Ф.Э. Артериальная гипертония и дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм лечения // Русс. мед. журн.— 2004.— № 9.
9. <http://trimm.ru>

С.И. ШКРОБОТ, Н.Р. СОХОР, О.Р. ЯСНИЙ

### Новые возможности ноотропной терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

Приведены результаты сравнительного анализа традиционной и комплексной терапии с включением препарата Олатропил у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Показано достоверное улучшение клинических симптомов, показателей нейропсихологического тестирования и параметров электроэнцефалограммы при использовании комплексной терапии по сравнению с традиционной.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, Олатропил, нейропсихологическое тестирование.

S.I. SHKROBOT, N.R. SOKHOR, O.R. YASNIY

### New possibilities of nootropic therapy in patients with discirculatory encephalopathy

There is analysis of traditional and complex treatment with application of Olatropil in patients with discirculatory encephalopathy in the article. It is proved that clinical symptoms, results of neuro-psychological examination and parameters of EEG are improved significantly in patients who has taken complex therapy with Olatropil.

**Key words:** discirculatory encephalopathy, Olatropil, neuro-psychological examination.

S.L. GRIFFIN<sup>1</sup>, R. VAN REEKUM<sup>2</sup>, C. MASANIC<sup>3</sup><sup>1</sup>University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa<sup>2</sup>Baycrest Centre for Geriatric Care, Toronto, Ontario<sup>3</sup>McMaster University, Hamilton, Ontario

## Обзор холинергических агентов в лечении нейроповеденческих дефицитов, возникших вследствие травматического повреждения мозга \*

Несмотря на то, что травматическое повреждение мозга (ТПМ) часто приводит к значительным остаточным явлениям, эмпирических исследований фармакологического лечения нейроповеденческих осложнений ТПМ мало. В обзоре представлены доказательства гипотезы о том, что, в основе некоторых нейроповеденческих осложнений ТПМ лежит холинергический механизм. Также приведен критический обзор свидетельств в пользу эффективности холинергических агентов при ТПМ. Несмотря на многочисленные методологические ограничения, существуют предварительные данные об эффективности использования холинергических агентов для уменьшения дефицита внимания и памяти, возникшего вследствие ТПМ. Авторы подчеркивают необходимость проведения больших рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с широким диапазоном когнитивных и поведенческих оценок результатов.

**Ключевые слова:** травматическое повреждение мозга, болезнь Альцгеймера, холинергические агенты, когнитивные нарушения.

Травматическое повреждение мозга (ТПМ) является важной медицинской проблемой и одной из ведущих причин смерти среди взрослого населения молодого возраста [1, 2]. Ежегодно в США ТПМ регистрируют у 1,5—2 млн человек. В 70—90 тыс. случаев ТПМ приводит к значительному функциональному дефекту [3]. Уцелевших после ТПМ пациентов часто сохраняются различные физические, нейропсихологические и эмоционально-поведенческие нарушения. В последующем ухудшение когнитивных функций ведет к проблемам в профессиональной деятельности [4—6], с самообслуживанием [7, 8] и социальной интеграцией [9]. Молодые люди, особенно молодые мужчины, в возрасте от 15 до 24 лет, являются наиболее частыми жертвами ТПМ, которое во многих случаях приводит к пожизненной нетрудоспособности и инвалидности [10].

Задачами лечения когнитивных и поведенческих нарушений, ассоциированных с ТПМ, является

снижение инвалидности, улучшение качества жизни и уменьшение социальных последствий. Попытки смягчения когнитивного дефицита вследствие ТПМ базируются на нейрокогнитивной реабилитации. Хотя последняя полезна с точки зрения клинических перспектив, эмпирические исследования не дают достоверных свидетельств эффективности ее использования для улучшения исхода после ТПМ [3, 11]. Кроме того, в настоящий момент не существует устоявшихся фармакологических стратегий, направленных на улучшение исхода ТПМ.

Поскольку отсутствуют доказательства относительно эффективности когнитивной реабилитации ТПМ и фармакологических стратегий, улучшающих познавательную функцию, поведение и качество жизни больных ТПМ, актуальным является поиск новых интервенционных стратегий.

В этом обзоре представлены доказательства потенциальных преимуществ использования холинергических агентов в лечении когнитивных и,

\* J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.— 2003.— Vol. 15, N 1.— P. 17—26.

возможно, поведенческих нарушений вследствие ТПМ, а также рекомендации относительно вариантов оценки исходов, которые должны быть включены в клинические испытания холинергических агентов при ТПМ.

### Холинергические агенты

Исследован целый ряд агентов, действующих на холинергические системы, их связь с познавательными функциями и поведением у лиц с заболеваниями центральной нервной системы, включая болезнь Альцгеймера (БА) и ТПМ. Физостигмин, такрин и донепезил — ингибиторы ацетилхолинэстеразы, временно нарушающие гидролиз ацетилхолина, путем повышения концентрации ацетилхолина в мозге. И физостигмин, и такрин имеют значительные побочные эффекты (физостигмин — со стороны сердечно-сосудистой и вегетативной системы, такрин — со стороны пищеварительного тракта и печени). Донепезил недавно был утвержден для лечения БА в США и Канаде, он довольно хорошо переносится, имеет низкий уровень риска токсичности для печени. Лецитин и ЦДФ-холин (цитиколин) являются предшественниками холина, которые также повышают холинергическую активность в головном мозге.

### Холинергические системы, БА и ТПМ

Свидетельства в пользу использования холинергических агентов при ТПМ базируются на следующих предпосылках: 1) растущее понимание эффективности ингибиторов холинэстеразы при БА; 2) накопление знаний о последствиях ТПМ для холинергических систем мозга; 3) понимание нейропатологических и нейрокогнитивных сходств между БА и ТПМ.

### Холинергические системы и БА

Ацетилхолину уделено значительное внимание в литературе о БА как предполагаемому субстрату когнитивных нарушений при этом заболевании. У лиц с БА наблюдают нарушения поддерживаемого и расщепленного внимания и памяти на новые события [12]. Эти нарушения аналогичны тем, которые наблюдали в контрольной группе лиц, принимавших антагонисты ацетилхолина, такие как скополамин, что наводит на мысль, что этот когнитивный дефицит специфически связан с холинергической дисфункцией. Более того, исследования показали, что степень холинергической дисфункции гиппокампа и коры головного мозга у больных БА ассоциируется с тяжестью деменции [13, 14]. Установлено, что различные холинергические агенты улучшают когнитивное функционирование больных с БА [14]. Два клинических исследования показали, что 5 или 10 мг донепезила ежедневно улучшают когнитивные функции у больных с БА [15, 16]. В недавнем обзоре средств, улучшающих

память при БА [17], показано, что оценка словесного повторения и эпизодической словесной памяти наиболее последовательно отвечает на воздействие на холинергическую систему пациентов с БА.

### Холинергическая система и ТПМ

Существует четкое свидетельство того, что нарушение в холинергической системе вследствие ТПМ приводит к когнитивному дефициту, который влияет на исход ТПМ. По имеющимся данным, начальный период гиперхолинергической активности головного мозга, следующий за ТПМ [18], сменяется хроническим состоянием гипохолинергической активности. Данные исследований на животных и людях показали, что ТПМ приводит к хроническим изменениям в холинергических функциях мозга [19—21]. Вследствие строения полости черепа ТПМ часто приводит к повреждению богатых ацетилхолином участков гиппокампальной области, отвечающих за формирование краткосрочной памяти [22]. Посмертная экспертиза лиц, умерших в результате тупой травмы головы, показала билатеральное снижение холинергической активности в височных, цингулярных и теменных участках коры головного мозга [20].

Дальнейшие исследования были посвящены изучению взаимосвязи специфического познавательного дефицита с ацетилхолинергической дисфункцией. Пациенты с ТПМ, их родственники, медицинский персонал постоянно сообщали о нарушениях фокусировки и поддержания внимания, памяти (например, усвоения и воспроизведения новой информации) [6, 22, 23]. Как отмечалось ранее, ацетилхолин в избытке содержится в гиппокампе, в частности в участках, отвечающих за фильтрацию входящих стимулов и формирование краткосрочной памяти [22]. Как полагают, гиппокампальные и корковые лобные холинергические системы играют ключевую роль в формировании внимания, обучения, хранения и поиска новой информации [13, 14], а холинергическая дисфункция имеет важное значение в ухудшении памяти, что является одним из последствий ТПМ [20]. Исследования на животных показали, что нарушение в холинергической нейротрансмиссии приводит к проблемам в решении задач двигательной и пространственной памяти у крыс [21], тогда как усиление холинергической передачи ослабляет когнитивный дефицит у крыс с экспериментальным индуцированием мозговой травмы [24—26].

В исследованиях антихолинергических агентов в организме человека (например, скополамина) выявлено, что нарушение в холинергической системе приводит к дефициту внимания и памяти, напоминающему такой после ТПМ. В частности, скополамин способен вызвать нарушения в устойчивом и селективном внимании [27], памяти на не-

давние события, а также способности воспроизводить по памяти слова (например, словесный ряд) [13, 28—30].

#### Параллель между ТПМ и БА

Исследование патофизиологии БА показало наличие ряда сходных черт с ТПМ. H.S. Levin и F.C. Goldstein [31] обнаружили, что пациенты с тяжелым ТПМ в анамнезе имели проблемы с активным воспроизведением словесной информации; это согласуется с результатами наблюдений при дегенеративной деменции [32]. Кроме того, посмертное исследование головного мозга показало патофизиологическое сходство между БА и ТПМ [20]. В частности, есть доказательства холинергической дисфункции в лобной и височной коре головного мозга у лиц с ТПМ и БА.

По мнению A.D. Lawrence и B.J. Sahakian [12], многие когнитивные нарушения, наблюдаемые у больных с БА, являются, прежде всего, результатом повреждения холинергической системы базальных отделов переднего мозга, которое проецируется в префронтальную кору и способствует «повышению внимания к поведенчески значимым стимулам». В экспериментальных попытках размежевать нейрохимический субстрат и системы памяти M.J. Nissen и соавт. [29] пришли к выводу, что холинергическая система играет специфическую роль в хранении новой информации в долговременной памяти, а не в получении этой информации. Можно провести параллель между этой находкой и тем, что известно о БА, в частности, что сниженная холинергическая функция при этой болезни приводит к большому дефициту в поддержании внимания и обучения при сравнительной сохранности старых воспоминаний. На основании того, что тип нарушения памяти, вследствие ТПМ аналогичен тому, что наблюдается при БА, можно сделать вывод, что нарушение памяти при ТПМ также может отвечать на холинергическое лечение. Действительно, тест, оценивающий вербальную эпизодическую память, показал улучшение при приеме донепезила как при БА, так и при ТПМ [17,33]. Эти данные стали толчком к изучению эффективности стратегии холинергического лечения при ТПМ.

#### Ацетилхолинергическое лечение когнитивных нарушений при ТПМ Методология обзора литературы

При помощи MEDLINE и PsycINFO в англоязычных журналах был проведен поиск статей, в которых использовались следующие термины: травма мозга или травма головы и холинергический, холин, цитиколин, донепезил, такрин, физостигмин и лецитин. В общей сложности обнаружено 13 статей, содержащих оригинальные данные, связанные с применением холинергических агентов для лечения когнитивных нарушений, вызванных ТПМ.

#### Физостигмин

В двух тематических исследованиях сообщается о позитивном влиянии физостигмина у больных с тяжелым ТПМ в анамнезе. P. Eames и A. Sutton [34] описали случай лечения 57-летнего мужчины, которому вводили физостигмин внутривенно 15 раз в течение 2 мес. Никакой объективной оценки не было проведено, однако авторы сообщили, что персонал, не знавший о лечении, отметил уменьшение спутанности сознания, как сразу после инъекции, так и прогрессивно в течение всего периода лечения. Дальнейшее лечение физостигмином на протяжении 7 дней привело к улучшению когнитивных функций и речевых навыков. И наконец, еженедельное внутримышечное введение физостигмина в течение 6-месячного периода способствовало улучшению ориентации, познавательных функций, памяти и обучения, а также уменьшению спутанности и параноидальных идей.

R.M. Weinberg и соавт. [35] привели описание лечения 33-летнего мужчины с ТПМ в анамнезе, которому вводили внутримышечно физостигмин в сочетании с метилфенидатом каждые 6 ч в течение 2 нед. Несмотря на то, что никакой объективной оценки, кроме оценки по шкале ком Глазго (ШКГ), проведено не было, авторы сообщили о том, что пациент продемонстрировал усиление бодрствования, улучшения способности следовать командам, повышение активности в повседневной жизни и улучшение вербализации в течение 2 ч после каждой инъекции. Оценка по ШКГ увеличилась с 12 до 14 через 2 нед лечения.

В обоих случаях прекращение лечения физостигмином привело к ухудшению состояния до исходного уровня. Поскольку ни одна из групп исследователей не использовала объективных методов оценки или сравнения с пациентами со спонтанным восстановлением, эффектом плацебо или с результатами конкурирующего лечения, представленные данные о возможной пользе холинергических агентов для лечения когнитивных и поведенческих последствий ТПМ в описанных случаях сомнительны.

D.D. Cardenas и соавт. [36] провели двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование приема физостигмина перорально в группе из 36 мужчин с предшествующим ТПМ. Пациентов тестировали серией нейропсихологических тестов на базовом уровне после каждого из 8-дневных этапов лечения и через 1 мес наблюдения. Лечение физостигмином способствовало улучшению долговременной памяти, хранения и воспроизведения вербальной информации по Selective Reminding Test (SRT) у 44 % больных; под «улучшением» понимали повышение на 50 % долговременного хранения вербальной информации или долговременное восстановление способности к счету по SRT. Кроме того, в подгруппе пациентов, которые продемонстрировали улучшение памяти в

ответ на лечение физостигмином, было отмечено также улучшение показателей внимания при оценке по Digit Symbol Test. Результаты по другим объективным тестам (например, по Wechsler Memory Scale (WMS) и Trail Making Test (TMT)) авторы не приводят. Показатели по SRT возвращались на уровень до лечения в период наблюдения после прекращения введения препарата.

Эти предварительные данные позволяют предположить потенциальный положительный эффект физостигмина на нарушения бодрствования и памяти у лиц, перенесших ТПМ. Однако короткий период полураспада препарата в сочетании с неспособностью сохранить устойчивое улучшение когнитивных функций в течение длительного времени является недостатком для долгосрочного использования у лиц с ТПМ.

### Физостигмин и лецитин

Использование физостигмина в сочетании с лецитином, предшественником холина, изучено в различных работах. Так, R.G. Walton и соавт. [37] описали два клинических случая, в которых внутримышечное введение физостигмина сочеталось с лецитином для лечения постконтузионных симптомов с последующим ТПМ. Никакой объективной оценки результатов у обоих пациентов не было проведено. Отмечено клиническое улучшение у 34-летней пациентки с тяжелым ТПМ через 48 ч после начала лечения, в частности, улучшение ориентации, кратковременной памяти, уменьшение агрессии, которое увеличивалось в течение последующих 14 дней лечения. Эти функции вернулись к стартовому уровню после отмены физостигмина и лецитина. У 23-летнего пациента, который начал лечение физостигмином и лецитином 4 раза в сутки сразу после госпитализации с симптомами спутанного сознания и кофабуляций, отмечено улучшение поведения и ориентации в течение 72 ч от начала лечения. Информация о последующем наблюдении за пациентом отсутствует. При описании этих случаев не упомянуты объективные методы оценки или сравнения с пациентами со спонтанным восстановлением, эффектом плацебо или с результатами конкурирующего лечения. Они содержат сомнительные доказательства потенциальной роли холинергических агентов в лечении последствий ТПМ.

E. Goldberg и соавт. [38] представили результаты двойного слепого, плацебо-перекрестного исследования лечения физостигмином и лецитином 36-летнего мужчины с тяжелым ТПМ в анамнезе. Пациент попеременно принимал препарат и плацебо 3 раза в день в течение четырех 3-дневных периодов, с нейропсихологической оценкой после каждого периода лечения/плацебо. Статистически значимое улучшение общей памяти по WMS и вербальной памяти и воспроизведения по SRT отмечено во время фазы лечения в отличие от фазы

плацебо. Последующая оценка долгосрочных эффектов лечения не проведена.

H.S. Levin и соавт. [39] провели двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование приема физостигмина и лецитина 16 пациентами мужского пола с историей ТПМ от умеренной до тяжелой степени тяжести. Пациенты были оценены на базовом уровне, после 1 нед лечения лецитином и орального приема физостигмина или плацебо и через 1 нед периода «вымывания». Результаты исследований показали, что пациенты, которых лечили физостигмином, продемонстрировали улучшение внимания по Continuous Performance Test (CPT) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Это улучшение сохранялось в течение периода «вымывания».

Эти результаты представляют дополнительные доказательства в пользу возможного положительного влияния ингибиторов ацетилхолинэстеразы в сочетании с предшественниками холина на улучшение познавательных функций и поведенческих реакций у лиц, перенесших ТПМ. Однако улучшение носит временный характер.

### ЦДФ-холин

В ряде исследований сообщалось, что цитидин дифосфорил-холин (ЦДФ-холин, или цитиколин) — предшественник холина — улучшает некоторые последствия ТПМ. H.S. Levin [40] провел рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ЦДФ-холина у 14 пациентов с ТПМ. После выхода из посттравматической амнезии пациентам назначали ЦДФ-холин перорально или плацебо в течение 1 мес. Нейропсихологическую оценку проводили до лечения и через 1 мес лечения. Пациентам также предлагалось заполнить анкету, связанную с посттравматическими симптомами. Результаты исследований показали, что у пациентов, получавших ЦДФ-холин, более значительно, чем у принимавших плацебо, улучшилась визуальная память по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, по сравнению с группой плацебо у пациентов в группе ЦДФ-холина наблюдали меньше посттравматических симптомов, в том числе уменьшение головной боли, головокружения и звона в ушах. Однако результаты оценки в период наблюдения после прекращения лечения не приведены.

P.A. Spiers и G. Hochanadel [41] описали два случая, когда лечение ЦДФ-холином уменьшило когнитивный дефицит вследствие ТПМ. 39-летнюю женщину лечили ЦДФ-холином в течение 1,5 года после ТПМ умеренной степени тяжести. Больную тестировали через 6 мес и 2 года после травмы. У пациентки улучшилось решение задач на вербальное внимание, психический контроль, спонтанность речи. Хотя нет исходных данных тестирования устной или визуальной памяти, результаты тестирования по California Verbal Learning

Test (CVLT), Complex Figure Test (CFT), Auditory Consonant Trigrams (ACT) через 2 года наблюдения приближались к верхней границе. 41-летний мужчина также получал ЦДФ-холин в течение 4 лет после тяжелого ТПМ. Хотя никаких нейропсихологических тестов проведено не было, наблюдалось улучшение бодрствования через 10 дней от начала лечения.

Эти сообщения, хотя и недостоверные и неконтролируемые, содержат предварительные данные о потенциальной эффективности предшественников холина для улучшения познавательных функций после ТПМ.

V.C. Maldonado и соавт. [42] провели слепое рандомизированное исследование ЦДФ-холина, включавшее 216 больных с умеренным и тяжелым ТПМ. Пациенты были случайным образом отобраны для лечения традиционным способом (не описанного авторами) либо для приема ЦДФ-холина в дополнение к обычному лечению. Продолжительность лечения была различной, в зависимости от прогрессирования симптомов. Результаты оценивали по ШКГ через 3 мес после травмы. Кроме того, проведена оценка субъективных симптомов (например, головной боли, головокружения, моторной дисфункции, а также изменения характера), Hodkinson Brief Mental Test (HBMT) и Wechsler Adult Intelligence Test (WAIS) после выписки пациентов из реанимационного отделения и через 3 мес после травмы. Результаты показали, что улучшение «изменений характера» (не описанных авторами) было статистически большим в группе ЦДФ-холина, кроме того, выявлена тенденция к улучшению моторной функции (опять же, не описанная авторами) и оценки по WAIS в группе ЦДФ-холина. Доля пациентов с «хорошим восстановлением» по ШКГ после лечения была статистически выше в группе ЦДФ-холина.

J. Leon-Carrion и соавт. [43] сообщили об использовании ЦДФ-холина у 10 пациентов с ТПМ тяжелой степени. Пациенты были случайным образом отобраны для приема ЦДФ-холина в комбинации с мероприятиями по реабилитации памяти или плацебо в сочетании с реабилитацией памяти. Нейропсихологическое тестирование проведено до лечения и через 3 мес лечения. Пациенты в группе ЦДФ-холина продемонстрировали статистически значимое улучшение устной памяти (Luria Memory Words Test) и словесной беглости (Controlled Oral Word Association Task (COWAT)) по сравнению с исходным уровнем. Подобных улучшений не наблюдали в группе плацебо. Авторы пришли к выводу, что ЦДФ-холин способствует нейропсихологической реабилитации пациентов с ТПМ.

### Донепезил

В последнее время донепезил оказался в центре внимания исследователей из-за длительного

действия и перорального приема по сравнению с физостигмином. Его недавно утвердили для лечения БА в США и Канаде. J.P. Taverni и соавт. [44] описали использование донепезила у 2 больных с тяжелой степенью ТПМ. 21-летняя женщина получала ежедневно донепезил в течение 3 нед. Когнитивную оценку проводили до лечения и через 3 нед приема с использованием невалидизированного теста, включавшего модифицированные версии Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) и Ross Immediate Processing Assessment (RIPA). Результаты показали 60 % улучшение по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, субъективная оценка персонала и членов семьи показала улучшение адаптации, памяти, участия в групповых обсуждениях.

46-летний мужчина с ТПМ получал донепезил ежедневно в течение 3 нед. Объективной оценки не проводили, но персонал отметил улучшение бодрствования и памяти. Автор не представил информации о длительности сохранения полученного эффекта после отмены препарата.

В недавнем открытом исследовании F. Whelan и соавт. [45] 53 пациента с ТПМ принимали донепезил в течение 2 лет. Оценка проводили до лечения и в среднем через 12 мес после начала лечения.

В обоих исследованиях приведены данные «Шкалы клинического улучшения», которая оценивает признаки улучшения функции (например, настроение, аффект, энергия, интерес к повседневной деятельности, опрятность, социальное взаимодействие) относительно исходного уровня. Результаты показали статистически значимое улучшение в WAIS-R Полной шкале IQ по сравнению с исходным уровнем, а также статистически значимое улучшение в клиническом рейтинге функций.

Наша группа недавно завершила открытое исследование донепезила у 4 больных с ТПМ [33]. Мы обнаружили, что 12-недельный прием донепезила дает статистически значимое улучшение до уровня 0,4, 1,04 и 0,83 стандартных отклонений от исходного значения соответственно по RAVLT, общей памяти, кратковременной и долговременной памяти. Несмотря на то, что не выявлены улучшения функционального статуса по оценке Functional Independence Measures (FIM) и шкале Clinical Global Impression of Change (CGIC), мы предположили, что может потребоваться более длительное исследование для наблюдения за функциональным улучшением у этих пациентов. Полученные результаты также свидетельствуют об улучшении в эмоциональной/ поведенческой сфере у пациентов, получавших донепезил. В частности, наблюдались снижение тревоги, депрессии и апатии при оценке по Neuropsychiatric Inventory (NPI) [46]. Этот факт свидетельствует о возможности коррекции поведенческих последствий ТПМ ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

### Ацетилхолинергическое лечение апатии при ТПМ

Личностные изменения, включая раздражительность, импульсивность, эмоциональную лабильность, агрессию и апатию, являются частыми последствиями ТПМ. Апатия характеризуется уменьшением инициативы, снижением интереса и эмоционального ответа [47]. Апатия, вызванная ТПМ, представляет важную проблему, поскольку она зачастую оказывает негативное влияние на реабилитацию, возвращение к работе и успешную реинтеграцию в общество [48]. Частота возникновения апатии после ТПМ, по разным данным, варьирует от 46 [49] до 71 % [48].

В последнее время получает все больше доказательств наличие связи между холинергической дисфункцией и синдромом апатии. Лимбические и паралимбические структуры являются участками мозга, содержащими наибольшее количество ацетилхолина [50]. Существует гипотеза, что базальные ядра, которые производят холин-ацетилтрансферазу, необходимую для синтеза ацетилхолина, и являются структурной связью между лимбической системой и корой головного мозга, могут приводить к симптомам апатии [51]. В частности, базальные ядра оказывают влияние на кору в ответ на мотивацию и эмоциональную информацию, передающуюся через лимбическую систему [52], и дисфункция этих структур может способствовать снижению способности к эмоциональной реакции.

Связи между апатией и холинергической системой были наиболее подробно изучены при болезни Альцгеймера. Апатия является одним из наиболее частых поведенческих симптомов БА, встречающихся у 72 % пациентов с БА [51]. Получают все больше доказательств, что холинергические агенты приводят к улучшению поведенческих симптомов БА, включая апатию [53, 54]. В частности, при использовании такрина и метрифоната (ингибитор ацетилхолинэстеразы) у пациентов с БА наблюдали статистически значимое снижение апатии [30, 55]. В обзоре исследований холинергического лечения поведенческих симптомов при БА J.L. Cummings [30] пришел к выводу, что наряду с визуальными галлюцинациями, апатия была симптомом, который значимо улучшился в результате лечения. J.L. Cummings предположил, что выраженная реакция апатии на холинергические агенты может быть связана с улучшением внимания вследствие холинергического лечения.

J.L. Cummings также предположил, что поведенческий дефицит, наблюдаемый при других расстройствах, например ТПМ, связан с холинергической дисфункцией, и его также можно лечить ингибиторами холинэстеразы.

Хотя холинергическим механизмам поведенческих расстройств при ТПМ уделяется сравнительно мало внимания, экстраполяция результатов исследований БА дает основание для лечения синдрома апатии холинергическими агентами. Действительно, в неконтролируемом исследовании 4 пациентов с ТПМ наша группа выявила, что донепезил оказывает положительное влияние на апатию, что было подтверждено при оценке по NPI [33].

Поиск в литературе не выявил каких-либо дополнительных исследований, посвященных лечению апатии вследствие ТПМ холинергическими агентами. Тем не менее, распространенность апатии после ТПМ свидетельствует о необходимости проведения исследований механизмов и стратегий лечения, а также возможного использования холинергических агентов для улучшения других поведенческих дефицитов, общих для БА и ТПМ (например, раздражительности).

### Заключение

Хотя во многих упомянутых исследованиях приведены клинические случаи без оценки с точки зрения эффекта спонтанного восстановления, эффекта плацебо, эффекта конкурирующей терапии, они дают предварительные доказательства в пользу дальнейших исследований применения холинергических агентов в лечении когнитивных и поведенческих нарушений, вследствие ТПМ. Кроме того, в нескольких небольших контролируемых исследованиях приведены доказательства статистически и клинически значимой эффективности этих средств в улучшении познавательного дефицита после ТПМ. Накопленные данные свидетельствуют о том, что холинергические агенты могут быть эффективными для улучшения внимания, памяти у пациентов с ТПМ. Синдром апатии и, возможно, другие аспекты поведения при их приеме также улучшаются. Эти изменения могут способствовать улучшению исхода заболевания и качества жизни пациентов с ТПМ. Вместе с тем, существует острая необходимость в проведении крупных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований применения конкретных холинергических агентов для лечения ТПМ.

### Литература

1. Kraus J.F., Black M.A., Ilescol N. et al. The incidence of acute brain injury and serious impairment in defined populations // *Am. J. Epidemiol.*— 1984.— 119.— P. 185—201.
2. Klasbeek W.D., McLaruin R.L., Harris B.S.H. et al. The national head and spinal cord survey findings // *J. Neurosurg.*— 1980.— 53.— P. 519—531.

3. NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury: Rehabilitation of persons with traumatic brain injury // *JAMA.*— 1998.— 282.— P. 974—983.
4. Brooks D.N., McKinlay W., Symington C. et al. Return to work within seven years of severe head injury // *Brain Inj.*— 1987.— 1.— P. 5—19.
5. Fraser R., Dikmen S., McLean A. et al. Employability of head injury survivors: first year post-injury // *Rehabil. Counsel. Bull.*— 1988.— 31.— P. 276—288.

6. Ip R.Y., Dornan J., Schentag C. Traumatic brain injury: factors predicting return to work or school // *Brain Inj.*— 1995.— 9.— P. 517—532.
7. Dikmen S., Machamer J., Savoie T. et al. Life quality outcome in head injury, in *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders*, 2nd edition. Ed. by Grant I., Adams K.— New York: Oxford University Press, 1996.— P. 552—576.
8. Little A.J., Templer D.I., Persel. et al. Feasibility of the neuropsychological spectrum in prediction of outcome following head injury // *J. Clin. Psychol.*— 1996.— 52.— P. 455—460.
9. Millis S.R., Rosenthal M., Lourie I.F. Predicting community integration after traumatic brain injury with neuropsychological measures // *Int. J. Neurosci.*— 1994.— 79.— P. 165—167.
10. Colantonio A., Dawson D.R., McLellan B.A. Head injury in young adults: long-term outcome // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 1998.— 79.— P. 550—558.
11. Salazar A.M., Warden D.L., Schwab K. et al. Cognitive rehabilitation for traumatic brain injury: a randomized trial // *JAMA.*— 2000.— 283.— P. 3075—3081.
12. Lawrence A.D., Sahakian B.J. Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*— 1995.— 9.— P. 43—49.
13. Bartus R.T., Dean R.L., Beer B. et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction // *Science.*— 1982.— 217.— P. 408—417.
14. Riekkinen M., Soininen H., Riekkinen P. et al. Tetrahydroaminoacridine improves the recency effect in Alzheimer's disease // *Neuroscience.*— 1997.— 83.— P. 471—479.
15. Rogers S.L., Friedhoff L.T., the Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Dementia.*— 1996.— 7.— P. 293—303.
16. Rogers S.L., Doody R.S., Mohs R.C. et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease // *Arch. Intern. Med.*— 1998.— 158.— P. 1021—1031.
17. Simard M., van Reekum R. Memory assessment in studies of cognition-enhancing drugs for Alzheimer's disease // *Drugs Aging.*— 1998.— 14.— P. 197—230.
18. McIntosh T.K., Juhler M., Wieloch T. Novel pharmacological strategies in the treatment of experimental traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.*— 1998.— 15.— P. 731—769.
19. Dewar D., Graham D.I. Depletion of choline acetyltransferase activity but preservation of M1 and M2 muscarinic receptor binding sites in temporal cortex following head injury: a preliminary human postmortem // *J. Neurotrauma.*— 1996.— 13.— P. 181—187.
20. Murdoch I., Perry E.K., Court J.A. et al. Cortical cholinergic dysfunction after human head injury // *J. Neurotrauma.*— 1998.— 15.— P. 295—305.
21. Shao L., Ciallella J.R., Yan H.Q. et al. Differential effects of traumatic brain injury of vesicular acetylcholine transporter and MS muscarinic receptor mRNA and protein in rat // *J. Neurotrauma.*— 1999.— 16.— P. 555—566.
22. Arcienegas D., Adler L., Topkoff J. et al. Attention and memory dysfunction after traumatic brain injury: cholinergic mechanisms, sensory gating and a hypothesis for further investigation // *Brain Inj.*— 1999.— 13.— P. 1—13.
23. Kaitaro T., Koskinen S., Kaipio M.-L. Neuropsychological problems in everyday life: a 5-year follow-up study of young severely closed-head-injured patients // *Brain Inj.*— 1995.— 9.— P. 713—727.
24. Pike B.R., Hamm R.J. Postinjury administration of BIBN 99, a selective muscarinic M2 receptor antagonist, improves cognitive performance following traumatic brain injury in rats // *Brain Res.*— 1995.— 686.— P. 37—43.
25. O'Dell D.M., Hamm R.J. Chronic postinjury administration of MDL 26,479 (suritazole), a negative modulator of GABAA receptor, and cognitive impairment in rats following traumatic brain injury // *J. Neurosurg.*— 1995.— 83.— P. 878—883.
26. Dixon C.E., Ma X., Marion D.W. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release // *J. Neurotrauma.*— 1997.— 14.— P. 161—169.
27. Rusted J.M., Warburton D.M. Cognitive models and cholinergic drugs // *Neuropsychology.*— 1989.— 21.— P. 31—36.
28. Drachman D.A. Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? // *Neurology.*— 1977.— 27.— P. 783—790.
29. Nissen M.J., Knopman D.S., Schacter D.L. Neurochemical dissociation of memory systems // *Neurology.*— 1987.— 37.— P. 789—794.
30. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds // *Am. J. Psychiatry.*— 2000.— 157.— P. 4—15.
31. Levin H.S., Goldstein F.C. Organization of verbal memory after severe closed-head injury // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*— 1986.— 8.— P. 643—656.
32. Weingartner H., Grafman J., Boutelle W. et al. Forms of memory failure // *Science.*— 1983.— 221.— P. 380—382.
33. Masanic C.A., Bayley M.T., van Reekum R. et al. Open-label study of donepezil in traumatic brain injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 2001.— 82.— P. 896—901.
34. Eames P., Sutton A. Protracted post-traumatic confusional state treated with physostigmine // *Brain Inj.*— 1995.— 9.— P. 729—734.
35. Weinberg R.M., Auerbach S.H., Moore S. Pharmacologic treatment of cognitive deficits: a case study // *Brain Inj.*— 1987.— 1.— P. 57—59.
36. Cardenas D.D., McLean A., Farrell-Roberts L. et al. Oral physostigmine and impaired memory in adults with brain injury // *Brain Inj.*— 1994.— 8.— P. 579—587.
37. Walton R.G. Lecithin and physostigmine for posttraumatic memory and cognitive deficits // *Psychosomatics.*— 1982.— 23.— P. 435—436.
38. Goldberg E., Gerstman L.J., Mattis S. et al. Effects of cholinergic treatment on post-traumatic anterograde amnesia // *Arch. Neurol.*— 1982.— 39.— P. 581.
39. Levin H.S., Peters B.H., Kalisky Z. et al. Effects of oral physostigmine and lecithin on memory and attention in closed head injured patients // *Centr. Nerv. Syst. Trauma.*— 1986.— 3.— P. 333—342.
40. Levin H.S. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline // *J. Neurol. Sci.*— 1991.— 103.— P. S39-S42.
41. Spiers P.A., Hochanadel G. Citicholine for traumatic brain injury: report of two cases, including my own // *J. Int. Neuropsychol. Soc.*— 1999.— 5.— P. 260—264.
42. Maldonado V.C., Perez J.B.C., Escario J.A. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // *J. Neurol. Sci.*— 1991.— 103.— P. S15—S18.
43. Leon-Carrion J., Dominguez-Roldan J.M., Murill-Cabezas F. et al. The role of citicholine in neuropsychological training after traumatic brain injury // *Neurorehabilitation.*— 2000.— 14.— P. 33—40.
44. Taverni J.P., Seliger G., Lichtman S.W. Donepezil mediated memory improvement in traumatic brain injury during post acute rehabilitation // *Brain Inj.*— 1998.— 12.— P. 77—80.
45. Whelan F., Walker M.S., Schultz S.K. Donepezil in the treatment of cognitive dysfunction associated with traumatic brain injury // *Ann. Clin. Psychiatry.*— 2000.— 12.— P. 131—135.
46. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // *Neurology.*— 1994.— 44.— P. 2308—2314.
47. Marin R.S., Biedrzycki R.C., Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale // *Psychiatr. Res.*— 1991.— 38.— P. 143—162.
48. Kant R., Duffy J.D., Pivovarnik A. Prevalence of apathy following head injury // *Brain Inj.*— 1998.— 12.— P. 87—92.
49. Andersson S., Krogstad J.M., Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity // *Psychol. Med.*— 1999.— 29.— P. 447—456.
50. Cummings J.L. Changes in neuropsychiatric symptoms as outcome measures in clinical trials with cholinergic therapies for Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*— 1997.— 11.— P. S1—S9.
51. Cummings J.L., Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.*— 1998.— 6.— P. S64—S78.
52. Mesulam M.-M., Mufson E.J., Levey A.I. et al. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey // *J. Comp. Neurol.*— 1983.— 214.— P. 170—197.
53. Kaufer D., Cummings J.L., Christine D. Differential neuropsychiatric symptom responses to tacrine in Alzheimer's disease: relationship to dementia severity // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*— 1998.— 10.— P. 55—63.
54. Levy M.L., Cummings J.L., Kahn-Rose R. Neuropsychiatric symptoms of cholinergic therapy for Alzheimer's disease // *Gerontology.*— 1999.— 45.— P. S15—S22.
55. Mega M.S., Masterman D.M., O'Connor S.M. et al. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.*— 1999.— 56.— P. 832—842.

S.L. GRIFFIN, R. VAN REEKUM, C. MASANIC

## Огляд холінергічних агентів у лікуванні нейроповедінкових дефіцитів, що виникають унаслідок травматичних ушкоджень мозку

Попри те, що травматичне ушкодження мозку (ТУМ) часто призводить до значних залишкових явищ, емпіричних досліджень фармакологічного лікування нейроповедінкових ускладнень ТУМ мало. В огляді наведено докази гіпотези про те, що в основі деяких нейроповедінкових ускладнень ТУМ лежить холінергічний механізм. Також наведений критичний огляд свідчень на користь ефективності холінергічних агентів при ТУМ. Незважаючи на численні методологічні обмеження, існують попередні дані про ефективність використання холінергічних агентів для зменшення дефіциту уваги і пам'яті, що виникли внаслідок ТУМ. Автори підкреслюють необхідність проведення великих рандомізованих подвійних сліпих плацебоконтрольованих досліджень із широким діапазоном когнітивних і поведінкових оцінок результатів.

**Ключові слова:** травматичне ушкодження мозку, хвороба Альцгеймера, холінергічні агенти, когнітивні порушення.

S.L. GRIFFIN, R. VAN REEKUM, C. MASANIC

## A review of cholinergic agents in the treatment of neurobehavioral deficits following traumatic brain injury

Although traumatic brain injury (TBI) frequently results in significant handicap, empirical investigations of pharmacological treatment of the neurobehavioral sequelae of TBI are rare. This review presents evidence that supports hypotheses of a cholinergic mechanism underlying some neurobehavioral sequelae of TBI, as well as a critical review of the preliminary evidence supporting the efficacy of cholinergic agents in TBI. Despite numerous methodological limitations, preliminary evidence exists for the efficacy of cholinergic agents in ameliorating attention and memory deficits following TBI. The authors highlight the need for large, randomized, double-blind, placebocontrolled trials that include a broad range of cognitive and behavioral outcome measures.

**Key words:** traumatic brain injury, Alzheimer's disease, cholinergic agents, cognitive impairments.

## Мурашко Н.К. Особливості діагностики та лікування гіпертензивної енцефалопатії.— Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби. — Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, 2009.

У роботі наведено теоретичне узагальнення і нове рішення проблеми діагностики та лікування гіпертензивної енцефалопатії у хворих з артеріальною гіпертензією 2-го ступеня: встановлено причини та чинники, основні механізми та особливості формування захворювання на підставі комплексного вивчення клініко-неврологічних даних, результатів біохімічних, інструментальних і нейровізуалізаційних методів дослідження, вивчення апоптозу клітин периферійної крові; розроблено і вдосконалено методи діагностики і об'єктивізації, встановлено особливості клінічного перебігу, розроблено методи медикаментозної та немедикаментозної корекції і оцінено їхню ефективність.

Розроблено технологію оцінки стану мозкового кровообігу при розвитку гіпертензивної енцефалопатії на підставі даних сучасних клініко-неврологічних й нейровізуалізаційних досліджень. Доведено особливості динаміки коливань систолічного і діас-

толічного АТ протягом доби, що визначають характер перебігу захворювання. На основі вивчення перфузії головного мозку за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) розроблено нові підходи до діагностики та корекції гіпертензивної енцефалопатії і встановлено тісний кореляційний зв'язок між показниками дуплексного сканування й результатами ОФЕКТ.

Обґрунтовано доцільність застосування комбінованої терапії — Екватору, аторвастатину, Кавінтону та магнітотерапії — у пацієнтів з гіпертензивною енцефалопатією при артеріальній гіпертензії 2-го ступеня.

**Ключові слова:** гіпертензивна енцефалопатія, артеріальна гіпертензія, порушення мозкового кровообігу при артеріальній гіпертензії 2-го ступеня, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, апоптоз, лікування.

УДК 616.831-008.454-02:616.831-001)

## Полетаєва К.М. Клініко-неврологічна, нейропсихологічна та електроенцефалографічна характеристика початкових стадій судинної деменції та хвороби Альцгеймера.— Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертація присвячена вивченню клініко-неврологічних, нейропсихологічних і електроенцефалографічних характеристик судинної деменції (СД) і хвороби Альцгеймера (ХА). Встановлено особливості формування когнітивного дефіциту при ХА і СД.

Показано, що найхарактернішою особливістю нейропсихологічного профілю хворих на ХА порівняно з групою СД як на початковій, так і на стадії помірних когнітивних порушень, є порушення епізодичної пам'яті. У хворих на СД когнітивний дефіцит має більш гетерогенний характер, з переважанням порушень виконавчих функцій. В результаті аналізу даних кількісної електроенцефалографії у хворих на ХА порівняно з пацієнтами із СД встановлено переважання відносної потужності тета-ритму й зниження відносної потужності альфа-ритму, найбільш виражене в зонах проекції гіпокампа. Показано можливість корекції

когнітивного дефіциту препаратами ніцерголін і церебролізин у хворих старшого віку з різним ступенем вираженості когнітивних порушень. На підставі скринінгових критеріїв дано популяційну оцінку поширення деменції серед мешканців м. Києва віком 60 років і більше. Стандартизований грубий коефіцієнт поширеності деменції становив 10,4 %. Показано безперервне зростання з віком кількості осіб з деменцією. Відзначено позитивний вплив освіти, кількості років навчання і розумового характеру праці на когнітивний статус осіб старшого віку і негативний вплив когнітивного зниження на показники якості їхнього життя.

**Ключові слова:** судинна деменція, хвороба Альцгеймера, синдром помірних когнітивних порушень, нейропсихологія, ЕЕГ, поширеність деменції, ніцерголін, церебролізин.

## Гаврилів І.Р. Клініко-діагностичні особливості ураження нервової системи при залізодефіцитній анемії.— Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та новий підхід до вдосконалення діагностики і лікування порушень нервової системи у пацієнтів із залізодефіцитною анемією різного ступеня тяжкості на основі комплексного клініко-параклінічного обстеження. Визначено характер та особливості ураження різних відділів нервової системи, що виявлялися синдромом вегетативної дистонії, енцефалопатією змішаного генезу та поліневропатією. Зміни показників церебральної гемодинаміки у хворих на залізодефіцитну анемію полягали у підвищенні пульсового кровонаповнення, збільшенні периферійного опору церебральних судин та порушенні венозного кровообігу.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між частотою виявлених клініко-інструментальних змін нервової системи, рівнем біологічно активних речовин (вільного гістаміну та серотоніну) у плазмі крові та ступенем тяжкості анемії. Обґрунтовано доцільність застосування препаратів  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, зокрема Берлітіону, в комплексному лікуванні порушень периферійної нервової системи у хворих на залізодефіцитну анемію.

**Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, синдром вегетативної дистонії, енцефалопатія, поліневропатія, церебральна гемодинаміка, діагностика, лікування.

УДК 616.831-001.4-053.8:616.831-008-08

## Даценко І.В. Вплив магнітолазерної та медикаментозної терапії на функціональний стан ЦНС у хворих похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт.— Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертація присвячена комплексному вивченню церебральної гемодинаміки, біоелектричної активності головного мозку та їхніх взаємовідносин у хворих похилого віку в ранній відновний період атеротромботичного інсульту в каротидному басейні. У хворих на інсульт з урахуванням півкульної локалізації ішемічного вогнища встановлено особливості компенсаторних механізмів у системі постінсультної реорганізації мозку під впливом магнітолазерної терапії, іпідакрину. У хворих з локалізацією інсульту в лівій гемісфері спостерігають більш виражені зміни мозкового кровотоку та електрогенезу мозку під впливом магнітолазерної терапії, іпідакрину, ніж у пацієнтів з локалізацією вогнища в правій гемісфері, а також вираженішу зміну показників церебральної гемодинаміки та електроенцефалографії порівняно з контрольною групою. Стан-

дартне медикаментозне лікування в комбінації з іпідакрином, магнітолазерною терапією є ефективнішим і важливішим для медичної реабілітації хворих похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт, оскільки воно сприяє відновленню функціональної активності морфологічно збережених, але тимчасово дезорганізованих нейронів (згідно з даними електроенцефалографії). Така комплексна медична реабілітація є ефективною, оскільки застосовуються методи з різними механізмами дії: магнітолазерна терапія більше впливає на біоелектричну активність головного мозку, іпідакрин — на показники церебральної гемодинаміки.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, церебральна гемодинаміка, біоелектрична активність головного мозку, магнітолазерна терапія, іпідакрин.

## Яворська Н.П. Забезпеченість водорозчинними вітамінами та імунологічні порушення при неврологічних проявах остеохондрозу поперекового відділу хребта.— Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

На основі комплексного клініко-параклінічного обстеження 134 хворих встановлено, що при неврологічних проявах поперекового остеохондрозу (НППОХ) спостерігається дефіцит водорозчинних вітамінів В1, В2, В6, РР та С, що підтверджує значущість порушень обміну цих вітамінів у патогенезі остеохондрозу. У хворих з НППОХ виявлено зміни як неспецифічного імунітету, так і клітинної та гуморальної ланок імунітету, що свідчить про важливу роль імунних механізмів у розвитку цього захворювання.

Після хірургічного лікування відзначено посилення імунних порушень протягом тривалого часу у ранній післяопераційний період, що, очевидно, ві-

діграє певну роль у виникненні рецидивів захворювання після оперативного втручання.

Застосування вітамінотерапії у комплексному лікуванні хворих з НППОХ підвищує терапевтичну ефективність базисних схем лікування, сприяє зменшенню больового синдрому, поліпшенню показників електронейроміографії і нормалізації показників імунного статусу та забезпеченості водорозчинними вітамінами.

**Ключові слова:** остеохондроз поперекового відділу хребта, водорозчинні вітаміни, вітамінотерапія, імунна система, електронейроміографія.

УДК 616.831-085:616.133.3-007.273:616.13-018.74-008.6

## Левадна А.В. Клініко-нейропсихологічна характеристика, особливості церебральної гемодинаміки і функції судинного ендотелію у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію на тлі стенозу внутрішньої сонної артерії.— Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертація присвячена вивченню клініко-доплерографічних особливостей, когнітивних порушень, функціонального стану судинного ендотелію у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) I та II стадій на тлі стенозу внутрішньої сонної артерії (ВСА) (менш ніж 70 %). Встановлено, що вірогідно вираженіші когнітивні порушення мають місце у хворих на ДЕ із стенозуючим ураженням лівої ВСА. Не виявлено кореляційного зв'язку між показниками когнітивних функцій та ступенем стенозу ВСА, а також товщиною комплексу інтимс-медіа сонних артерій. Результати дослідження свідчать про пряий зв'язок активності оксиду азоту в периферійній кро-

ві з прогресуванням ДЕ. Згідно з результатами дослідження рівня нейронспецифічної енолази в крові хворих на ДЕ, не можна розглядати як маркер ранніх стадій хронічної ішемії мозку. Доведено доцільність поєданого застосування аторвастатину і Танакану в лікуванні хворих на ДЕ на тлі стенозуючого ураження ВСА із синдромом когнітивних порушень.

**Ключові слова:** дисциркуляторна енцефалопатія, стеноз внутрішньої сонної артерії, церебральна гемодинаміка, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, нейронспецифічна енолаза, аторвастатин, Танакан.

## **Ткачов А.В. Клініко-діагностичні особливості перебігу гострого періоду струсу головного мозку в динаміці комплексного лікування з використанням ноотропних засобів.— Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертація присвячена вдосконаленню діагностики в гострий період струсу головного мозку, а також оптимізації лікувальної тактики.

На основі комплексного клініко-параклінічного (неврологічного, нейропсихологічного, лабораторного, нейровізуального та нейроелектрофізіологічного) дослідження 108 пацієнтів у гострий період струсу головного мозку вивчено клініко-діагностичні особливості його перебігу.

Уточнено клінічні характеристики гострого періоду струсу головного мозку, зокрема у військовослужбовців. За даними неврологічного та нейропсихологічного обстеження встановлено, що, окрім неврологічних симптомів та вегетативної дисфункції, у пацієнтів у гострий період струсу головного мозку мали місце прояви астенічних та емоційних розладів, а також когнітивних порушень, зокрема уваги та функції пам'яті.

Вперше проведено дослідження рівня С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові та цереброспінальній рідині, вивчено градієнт співвідношення рівнів СРП у сироватці крові та цереброспінальній рідині у пацієнтів зі струсом головного мозку. На 1—5-у добу після травми виявлено достовірно вищий, ніж у контролі, рівень СРП у крові та цереброспінальній рідині ( $p < 0,05$ ), а також зареєстровано статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів.

Проведено порівняльний аналіз ефективності Прамістару і пірацетаму при застосуванні їх у комплексному лікуванні хворих у гострий період струсу головного мозку та розроблено рекомендації з їх використання.

**Ключові слова:** струс головного мозку, нейропсихологічні розлади, ноотропні засоби.

УДК 616.831001-07-08-036.8

## **Корольова О.С. Клініко-діагностичні особливості віддалених наслідків закритих черепно-мозкових травм у динаміці комплексного лікування з використанням ноотропних засобів.— Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертація присвячена вдосконаленню діагностики та лікування різних проявів клінічної картини у хворих з віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми в динаміці комплексного лікування з використанням деяких ноотропних засобів (Ноофен, Аміналон, Ентроп).

На основі комплексного клінічного та параклінічного (нейропсихологічного, нейроелектрофізіологічного та нейровізуального) дослідження 116 хворих з віддаленими наслідками закритих черепно-мозкових травм виявлено клініко-діагностичні особливості їхнього перебігу. Вперше проведено порівняння неврологічних та нейропсихологічних харак-

теристик, даних інструментальних методів обстеження (електроенцефалографії, реоенцефалографії, магнітно-резонансної томографії головного мозку) у хворих з віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми. За допомогою комплексного нейропсихологічного тестування встановлено, що у цих пацієнтів має місце достовірне збільшення проявів соціально-дезадаптивних і вегетативних розладів та порушень пам'яті.

**Ключові слова:** віддалені наслідки закритої черепно-мозкової травми, ноотропні засоби, синдромологічна картина.

## Нові стратегії в неврології (26—29 квітня 2009 року, м. Судак)

**26—29** квітня 2009 року у м. Судак під егідою Верховної Ради України відбулася XI Міжнародна конференція на тему «Нові стратегії в неврології». Головним організатором конференції був Інститут геронтології АМН України. У роботі конференції взяли участь понад 1000 науковців і практичних лікарів з України, Росії, Франції, Ізраїлю та Австрії. Зі вступним словом виступив директор Інституту геронтології чл.-кор. АМН України В.В. Безруков. Перше і друге засідання були присвячені проблемам кардіоневрології та нейропротекції, основну увагу було приділено питанням профілактики, сучасної діагностики, лікування та прогнозування наслідків мозкового інсульту.

На першому пленарному засіданні у доповіді професора Л.В. Стаховської (Москва) на тему «Програма зниження смертності від інсульту та інфаркту міокарда» було представлено комплекс організаційних заходів, яких вживають у Російській Федерації з метою первинної та вторинної профілактики судинних захворювань головного мозку та серця, статистичні дані щодо поширення цереброваскулярної патології в Росії, а також досвід застосування тромболізу для лікування ішемічного інсульту, що сприяло зниженню показників смертності та інвалідизації, а отже, поліпшенню якості життя хворих.

Увагу аудиторії привернула доповідь чл.-кор. АМН України професора В.З. Нетяженка (Київ) на тему «Гострий коронарний синдром у практиці невролога».

На вечірньому засіданні, яке відбулося у перший день, професори Т.С. Міщенко (Харків), Л.А. Дзяк (Дніпропетровськ), С.М. Кузнєцова (Київ), С.П. Московко (Вінниця), В.М. Шевага (Львів) та інші доповіли про завершення і результати національного мультицентрового відкритого рандомізованого дослідження переносності, безпеки та ефективності терапії церебралізином у дозі 20 мл щоденно в гострий період інсульту.

На другий день конференції з доповіддю виступила головний невропатолог МОЗ України Т.С. Міщенко (Харків), яка навела статистичні дані щодо поширеності в Україні інсультів у судинах вертебрального басейну та транзиторних ішемічних атак. Вона акцентувала увагу на гіпердіагностиці патології, схарактеризувала патогенетичні механізми,

клініко-діагностичні особливості інсультів, висвітлила сучасні лікувальні підходи.

В. Карепов (Тель-Авів) у своїй доповіді проаналізував причини незадовільної профілактики інсульту, зокрема відсутність ефекту від антитромботичної терапії.

Про новий прогностичний підхід щодо оцінки ризику інсульту доповів П. Бушні (Париж), який запропонував враховувати величину пульсового тиску та зміни стану комплексу інтима — медія як ранні показники ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Доповідачі з Москви (К.С. Мешкова та співавтори) наголосили на необхідності індивідуального комплексного підходу під час вибору тактики вторинної профілактики інсульту з урахуванням патогенетичного підтипу та чинників ризику.

У доповіді С.К. Євтушенко (Донецьк) йшлося про цереброваскулярні захворювання у дітей, які розцінюють як одну з основних причин інвалідності та смертності у дитячому віці. Клініко-інструментальне обстеження дітей усіх вікових груп потребує поліпшення, враховуючи випадки раптової смерті серед підлітків та юнацтва в Україні.

Дискусію викликала доповідь Є.І. Батищевої (Москва) про вплив геморагічної трансформації інфаркту головного мозку на наслідки інсульту. Автор дійшла висновку, що асимптомний перебіг геморагічної трансформації поліпшує ранні клінічні наслідки захворювання, а поява симптомів погіршує прогноз.

Значна кількість доповідей була присвячена засобам лікування інсульту, оцінці ефективності нейропротекторних препаратів. Основні напрями активації нейропластичності при захворюваннях нервової системи висвітлив С.А. Живолупов (Санкт-Петербург). Важливе значення транскраніальної магнітної стимуляції як чинника активації нейрональної пластичності відзначено В.В. Євстегнеєвим та О.В. Кистень (Мінськ). Один з організаторів одинадцяти міжнародних конференцій з актуальних проблем неврології в Судак — С.М. Кузнєцова (Київ) переконливо довела, що ефективність багатьох ноотропних та вазоактивних препаратів у хворих на церебральний атеросклероз зумовлена півкульними особливостями.

На необхідності переглянути традиційну технологію лікування та реабілітації хворих з ішемічним

інсультом наголосили В.І. Скворцова та співавтори (Москва). На їхню думку, нові технології реперфузійної терапії в перші години ішемічного інсульту дають змогу не тільки знизити рівень летальності, а й збільшити відсоток хворих з повноцінним відновленням неврологічних функцій. Досвідом проведення тромболітичної терапії в Білорусі поділився С.Д. Кулеш (Гродно), про практичний досвід застосування 15 тромболітиків повідомили Є.В. Шепотинник та співавтори (Маріуполь).

В останнє десятиліття сформувався новий напрям клінічної неврології — вивчення когнітивних та емоційних розладів при різноманітних захворюваннях нервової системи. Одна із секцій конференції була присвячена цим розладам при цереброваскулярній патології. Ґрунтовну доповідь представила д-р мед. наук Н.Ю. Бачинська (Київ), яка в дискусійній формі висвітлила медико-етичні проблеми ведення хворих з помірними когнітивними порушеннями при старінні та початкових стадіях хвороби Альцгеймера, можливості їхньої фармакологічної корекції.

Серед широкого кола тем, які обговорювалися на конференції, особливу увагу було приділено хворобі Паркінсона. Професор І.М. Карабань (Київ) висвітлила основні патогенетичні аспекти медикаментозної терапії та клінічного перебігу хвороби Паркінсона. В своїй доповіді вона виклала принципи нейротрансмітерної корекції при хворобі Паркінсона, акцентувала необхідність індивідуального підходу до лікування паркінсонізму залежно від стадії та віку хворих. У доповідях М.Р. Нодель, В.В. Захарова (Москва), Ю.І. Головченко, Т.М. Каліщук-Слободіна (Київ) були представлені немоторні симптоми у хворих на паркінсонізм, акцент зроблено на особливостях депресії при хворобі Паркінсона та сучасних можливостях її лікування.

Багато нової інформації з питань інфекційних та демієлінізуючих захворювань нервової системи, зокрема розсіяного склерозу та енцефаломієліту, отримали присутні на конференції. На секції «Нейроінфекція та розсіяний склероз» розглядалися проблемні питання педіатричного розсіяного склерозу, обговорювався досвід застосування стовбурових клітин у хворих на розсіяний склероз. У доповіді Т.Є. Шмідт (Москва) наведено сучасну класифікацію гострого розсіяного енцефаломієлі-

ту, викладено основні принципи його діагностики та лікувальних підходів.

Майже на всіх секціях конференції були представлені роботи співробітників кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. З доповіддю «Вплив догоспітальної і госпітальної нейропротекції та антиоксидантної терапії на перебіг і наслідки внутрішньомозкового кроволиву» виступив завідувач кафедри С.М. Віничук. У доповіді було обґрунтовано зв'язок між раннім початком лікування і наслідком інсульту, підкреслено значення комплексної нейропротекції з використанням мембранопротекторів та антиоксидантів у лікуванні гострого мозкового інсульту.

Питанню про місце неспецифічної протизапальної терапії у вторинній нейропротекції при ішемічному інсульті була присвячена доповідь доцента кафедри, д-ра мед. наук Т.М. Черенько. Вона привернула увагу до стану локального запального процесу в гострий період інсульту, клінічно та імунобіохімічно обґрунтувала негативні наслідки та необхідність корекції післяішемічного запалення. Про запальний фактор як предиктор розвитку мінущих порушень мозкового кровообігу розповіла доцент кафедри Н.С. Турчина. Доповідь викликала зацікавленість практичних лікарів, особливо терапевтична тактика та профілактика цереброваскулярних порушень.

Сучасний стан проблеми розсіяного склерозу, зокрема нові напрями діагностики та лікування хворих, сучасні досягнення у лікуванні таких пацієнтів висвітлила у своїй доповіді професор кафедри неврології НМУ Л.І. Соколова.

Про ураження периферійної нервової системи у хворих на розсіяний склероз доповіла доцент кафедри д-р мед. наук О.А. Мяловицька. Вона навела статистичні дані про ушкодження периферійних нервів у цих хворих, порівняла різні лікувальні комплекси.

На конференції були представлені й роботи молодих науковців кафедри неврології. Аспіранти А.О. Волосовець, Л.В. Пантелеєнко, О.Є. Фортюшна були не тільки співавторами робіт, а й доповідачами.

*Автори висловлюють подяку за добру організацію конференції Інституту геронтології, оргкомітету і особисто професору С.М. Кузнєцовій.*

**Підготували Л.І. Соколова, Т.М. Черенько,  
О.А. Мяловицька, Н.С. Турчина**

*Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця*



**До 55-річчя наукової, педагогічної,  
лікарської та громадської діяльності  
заслуженого діяча науки і техніки України,  
лауреата державної премії України,  
доктора медичних наук,  
професора Є.Г. Дубенка**

**Є**вген Григорович Дубенко — провідний вчений-невролог України. Після закінчення з відзнакою в 1954 р. Харківського медичного інституту Є.Г. Дубенко продовжив навчання у клінічній ординатурі на кафедрі нервових хвороб. У 1956—1962 рр. — асистент кафедри, у 1962—1970 рр. — доцент, у 1970—1971 рр. — професор, у 1971—2002 рр. — завідувач кафедри нервових хвороб Харківського державного медичного університету. Нині очолює курс неврології на кафедрі загальної практики ХДМУ.

У 1984 р. Є.Г. Дубенку було присвоєно звання заслуженого діяча науки і техніки України.

Є.Г. Дубенко першим в Україні розробив вчення про ранню судинну патологію мозку та профілактичну ангіоневрологію. Його роботи, розпочаті в 1970-ті, отримали широкий розвиток у багатьох регіонах країни. Є.Г. Дубенко розробив принципи ранньої діагностики, первинної та вторинної профілактики гострих та хронічних порушень мозко-

вого кровообігу. За цей цикл робіт, результати яких представлено у 2 монографіях, присвячених початковому атеросклерозу судин головного мозку, та численних наукових публікаціях, він був удостоєний у 1993 р. Державної премії України.

Наукову діяльність Є.Г. Дубенка відзначають широта наукових інтересів, фундаментальність та високий рівень досліджень.

Важливий напрям наукової діяльності Євгена Григоровича — вивчення механізмів розвитку епілепсії, біохімічних основ формування епілептичного вогнища та розробка методів терапії, спрямованих на підвищення протисудомних захисних механізмів головного мозку. Вперше в Україні під керівництвом Є.Г. Дубенка почали розробляти неврологічні аспекти деменцій різного генезу. Важливими напрямками досліджень є вивчення проблем екологічної неврології, головного болю, демієлінізуючих захворювань нервової системи.

Широкий діапазон наукових поглядів Є.Г. Дубенка дав йому змогу розробити багато перспективних напрямів у неврології, які продовжили досліджувати його учні. Одним із таких напрямів є соматоневрологія, зокрема нейроендокринологія. Вперше в Україні описано неврологічні синдроми гіпотиреозу, гормональних спондилопатій. У 1981 р. створено нову клініко-електроміографічну класифікацію тремору. Заслуговує на увагу цикл робіт з вивчення черепно-мозкової травми, в яких автор вперше показав роль цервіко-вертебральної патології в розвитку та перебігу цього захворювання.

Ще одним важливим напрямом є епідеміологічні дослідження в неврології. Вивчено порівняльну епідеміологію паркінсонізму в гірських та рівнинних регіонах Киргизії та степових областях України, поширеність атеросклерозу серед представників різних професій і в різних регіонах України.

Професор Є.Г. Дубенко представляв українську неврологічну науку на численних всесвітніх та європейських конгресах (Швейцарія, 1971; Нідерланди, 1977; Німеччина, 1979, 1980, 1985, 1986, 1989; Австрія, 1979, 1989, 1991; Франція, 1993, 1998; Канада, 1993; США, 1992, 1998; Аргентина, 1997; Італія, 1996; Велика Британія, 2001; Греція, 2005; Бельгія, 2007 та ін.).

Є.Г. Дубенко — автор понад 250 наукових праць, зокрема 5 монографій, підручника та навчальних посібників для лікарів і студентів.

Євген Григорович — чудовий педагог. Його лекції, клінічні розгляди та обходи із захопленням та вдячністю згадують багато поколінь учнів. Талант клініциста, педагога, вченого дав змогу професору Є.Г. Дубенку створити школу лікарів-неврологів. Його учні успішно працюють не тільки в Україні, а й у далекому та близькому зарубіжжі (США, Німеччина, Греція, Кіпр, Сирія, Ізраїль, Йорданія, Ірак, Індія, Ліван, Непал та ін.). Під його керівництвом підготовлено 6 докторських і 40 кандидатських дисертацій. Свою багатогранну науково-дослідницьку та науково-педагогічну роботу Є.Г. Дубенко поєднує з науково-організаційною діяльністю. Понад 30 років він очолював Харківське обласне науково-медичне товариство неврологів, будучи нині його почесним головою. Він є членом президії Українського товариства неврологів і психіатрів. Є.Г. Дубенко — член Європейської федерації неврологічних товариств, член комітету з освіти Всесвітньої неврологічної федерації. Нагороджений спеціальним сертифікатом президента Всесвітньої неврологічної федерації за видатні заслуги в галузі неврології (1999). За заслуги у галузі клінічної медицини Є.Г. Дубенко нагороджений орденом Преподобного Агапіта Печерського (2004).

*Колеги, численні учні та соратники Євгена Григоровича бажають професорові міцного здоров'я, втілення в життя наукових ідей.*

Академия медицинских наук Украины  
Министерство здравоохранения Украины  
ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»  
Ассоциация по проблемам болезни Паркинсона  
Общество неврологов г. Киева

## ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗРАСТ III УКРАИНСКИЙ СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Приглашаем Вас принять участие в научно-практической конференции с международным участием «ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗРАСТ», которая состоится 24—25 сентября 2009 г. в Киеве.

Во время конференции планируется рассмотрение актуальных вопросов **патогенеза, клиники, дифференциальной диагностики, лечения и реабилитации больных старшего возраста, страдающих экстрапирамидными заболеваниями.**

### Основные направления научной программы конференции:

- Болезнь Паркинсона: итоги и перспективы исследований
- Немоторные проявления болезни Паркинсона
- Генетические и молекулярные основы болезни Паркинсона
- Вторичный паркинсонизм
- Гиперкинезы
- Современные алгоритмы фармакотерапии болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваний
- Хирургическое лечение паркинсонизма и других экстрапирамидных заболеваний
- Медицинская и социальная реабилитация больных с расстройствами движений. Вопросы качества жизни
- Национальный Протокол ведения больного болезнью Паркинсона.

В программе конференции планируется проведение пленарного заседания, секции стендовых докладов, круглого стола, выступление ведущих специалистов по проблеме.

*Просьба сообщить о желаемой форме участия: доклад или участие в конференции без доклада (указать в регистрационной карте или электронном письме).*

Докладчикам необходимо предоставить в электронном виде (компакт-диск или по электронной почте) тезисы доклада, набранные в текстовом редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, размер шрифта 12 пт, не более 2800 знаков, одинарный интервал. Таблицы, рисунки, фотографии не допускаются. Язык — украинский, русский, английский. При оформлении тезисов следует придерживаться следующей последовательности: название доклада (заглавными буквами жирным шрифтом), в следующей строке — инициалы и фамилия авторов. Далее (курсивом) — полное название учреждения и города.

Тезисы должны быть структурированы (цель, методы, результаты, выводы). При отправке тезисов по электронной почте **файл с тезисами должен быть назван латинскими буквами по фамилии первого автора и прислан вместе с электронным вариантом регистрационной карты.**

### Срок подачи материалов — до 1 июня 2009 года

*Тезисы высылать по адресу:*

Карабань Ирине Николаевне  
Институт геронтологии АМН Украины  
ул. Вышгородская, 67  
04114 г. Киев, Украина

*Электронный адрес для отправки тезисов: [kin@geront.kiev.ua](mailto:kin@geront.kiev.ua)*

**Конференция внесена в Реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, которые будут проводиться в 2009 году.**

### Контактные телефоны оргкомитета:

#### Карабань Ирина Николаевна

(зав. отделом клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы  
Института геронтологии АМН Украины, д-р мед. наук, проф.)  
Тел.: (044) 431-05-49, 431-05-02; 8-097-394-80-57

#### Карасевич Нина Васильевна

(ст. науч. сотр. отдела клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы  
Института геронтологии АМН Украины, канд. мед. наук)  
Тел.: (044) 431-05-49, 431-05-02; 8-097-380-10-64

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте гарантовано отримувати «Український неврологічний журнал» у поточному 2009 році, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 198, передплатний індекс 96 474; вартість одного номера 21 гривня 37 копійок);
- у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. В призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату та заповнену анкету читача надішліть на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8-а  
 Редакція «Українського неврологічного журналу».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (044) 465-30-83.



Заява на переказ готівки

Квитанція

Дата здійснення операції: _____	
Сума:	_____
Платник:	_____
Місце проживання:	_____
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Код:	Розрахунковий рахунок:
2 3 7 2 0 2 9 2	2 6 0 0 4 3 0 1 2 4 2 7 0 5
МФО банку:	3 2 2 2 5 0
Призначення платежу:	передплата «Українського неврологічного журналу»
Платник:	Контролер:
	Бухгалтер:
	Касир:

Дата здійснення операції: _____	
Сума:	_____
Платник:	_____
Місце проживання:	_____
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Код:	Розрахунковий рахунок:
2 3 7 2 0 2 9 2	2 6 0 0 4 3 0 1 2 4 2 7 0 5
МФО банку:	3 2 2 2 5 0
Призначення платежу:	передплата «Українського неврологічного журналу»
Платник:	Контролер:
	Бухгалтер:
	Касир:

## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому напрямку.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методики їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3–5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

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

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

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

**Статті надсилати за адресою:**

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

**E-mail: vitapol@i.com.ua.**