

ISSN 1727-5717

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

# Український неврологічний журнал

№ 2 (15)  
2010

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року  
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку  
фахових видань з медичних наук

Постанова Президії ВАК України  
№ 1-05/9 від 08.11.2007 р.

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2010

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

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

# Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

---

## Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

П. Г. Костюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

---

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. І. Боброва (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

І. З. Самосюк (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

В. В. Кузнецов (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. М. Дзюба (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. М. Єфіменко (Донецьк)

Є. Л. Мачерет (Київ)

В. І. Цимбалюк (Київ)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

---

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

## Засновники

Національний медичний університет

ім. О. О. Богомольця

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ

ім. О. О. Богомольця, Київ

Протокол № 8-ВР від 27.05.2010 р.

## Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

## Відповідальний секретар

О. М. Берник

## Літературний редактор

О. Г. Молдованова

## Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 1480 від 26.08.2003 р.

Ум. друк. арк. 14,42

Замовлення № 0210N

Наклад – 2000 прим.

Папір крейдований, друк офсетний

Формат 60×84/1–16

Підписано до друку 04.06.2010 р.

## Адреса редакції та видавця

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

## Телефони редакції

Тел.: (44) 465-30-83,

278-46-69, 406-29-13

E-mail vitapol@i.com.ua

---

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 © друкуються на правах реклами

---

© Український неврологічний журнал, 2010 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2010

Передплатний індекс 96474

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

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

**5 Клинические и патобиокинематические особенности  
вертеброгенных грудных болевых синдромов.  
Часть 2**

A.A. KOZYOLKIN, S.A. MEDVEDKOVA, O.A. LISOVAYA

*Clinical and pathobiocinematic peculiarities of vertebrogenic pectoral pain syndromes. Part 2*  
A.A. KOZYOLKIN, S.A. MEDVEDKOVA, O.A. LISOVAYA

## ЛЕКЦІЇ

**12 Внутримозговое кровоизлияние:  
отек ткани перигематомной области,  
механизмы развития, подходы к лечению**

S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

*Intracerebral hemorrhage: perihematoma area edema, development  
mechanisms, approaches for treatment*  
S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

## ОГЛЯДИ

**20 Восстановление двигательных функций после инсульта:  
современный взгляд на лечение спастичности**

V.A. YAVORSKAYA, Yu.V. FLOMIN, A.V. GREBENYUK

*Motor recovery after stroke: current view on treatment for spasticity*  
V.A. YAVORSKAYA, Yu.V. FLOMIN, A.V. GREBENYUK

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**31 Стан цереброваскулярної реактивності у гострий період інфаркту мозку**

V.S. MELNYK

*State of cerebrovascular reactivity in an acute period of cerebral infarction*  
V.S. MELNYK

**36 Когнітивні та емоційні порушення у хворих  
у гострий період інфаркту мозку**

I.S. ZOZULIA, N.S. SYCH, V.I. BOBROVA

*Cognitive and emotional impairments in patients with the acute period of stroke*  
I.S. ZOZULIA, N.S. SYCH, V.I. BOBROVA

**41 Нейропептиды в системе фармакорекреабилитации больных,  
перенесших ишемический инсульт**

V.V. KUZNETSOV

*Neuropeptides in pharmarehabilitation of patients suffered from ischemic stroke*  
V.V. KUZNETSOV

**47 Состояние хроматина в ядрах клеток буккального эпителия  
как маркер рассеянного склероза**

N.P. VOLOSHINA, Yu.G. SHKORBATOV, I.K. GAPONOV

*The state of chromatin in nuclei of buccal epithelium as a marker of multiple sclerosis*  
N.P. VOLOSHINA, Yu.G. SHKORBATOV, I.K. GAPONOV

**53 Вызванные двигательные потенциалы в ответ  
на магнитную стимуляцию и стволовые рефлексы  
в диагностике рассеянного склероза**

L.L. CHEBOTARYOVA, A.I. TRET'YAKOVA

*Evoked motor potentials in response to magnetic stimulation  
and brainstem reflexes in multiple sclerosis diagnosis*  
L.L. CHEBOTARYOVA, A.I. TRET'YAKOVA

**59 Динамическая межфазная тензиометрия цереброспинальной жидкости  
в диагностике неврологических заболеваний**

E.A. STATINOVA, R.Ya. OMELCHEKNO

*Dynamic interfacial tensiometry of cerebro-spinal liquid in the diagnosis of neurological diseases*  
E.A. STATINOVA, R.Ya. OMELCHEKNO

**64 Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину  
как маркер демиелинизирующего процесса**

V.I. CHERNIJ, Ye.K. SHRAMENKO, S.A. PRYLUTSKIJ, I.V. BUVAJLO

*Antibodies for myelin-associated glycoprotein as a demyelinating diseases marker*  
V.I. CHERNIJ, Ye.K. SHRAMENKO, S.A. PRYLUTSKIJ, I.V. BUVAJLO

**68 Оценка качества жизни пациентов с диабетической энцефалопатией**

Т.М. МЕЛЬНИК

*Evaluation of life's quality at patients with the diabetic encephalopathy*  
T.M. MELNYK**ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ****72 Аналіз результатів обстеження та лікування хворих з окоруховими порушеннями**

Л.В. ЗАДОЯННИЙ, В.М. ЖДАНОВА

*Analysis of examination and treatment results of patients with oculomotor disorders*  
L.V. ZADYANNIY, V.M. ZHDANOVA**78 Клинико-нейрофизиологические соотношения и дифференциальная диагностика тиковых гиперкинезов**

С.Ф. ФЕРНАНДЕС ДЕ РИВЕС

*Clinical and neurophysiological correlations and differential diagnostics of tic hyperkinetic disorders*  
S.F. FERNANDEZ DE RIVES**86 Диференційоване хірургічне лікування дегенеративного стенозу поперекового відділу хребта**

О.І. ТРОЯН, Є.С. ЯРМОЛЮК

*Differentiated surgical treatment of degenerative lumbar spinal stenosis*  
O.I. TROYAN, Ye.S. YARMOLYUK**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ****94 Дослідження потенціалу диференціювання ацетилхолінергічних нейронів у культурі стовбурових клітин головного мозку ембріонів людини**В.І. ЦИМБАЛЮК, І.Г. ВАСИЛЬЄВА, Н.П. ОЛЕКСЕНКО,  
Н.Г. ЧОПИК, О.І. ЦЮБКО, О.С. ГАЛАНТА*The acetylcholinergic neurons differentiation potential investigation in the human embryonal brain stem cells culture*  
V.I. TSYMBALYUK, I.G. VASILYEVA, N.P. OLEKSENKO,  
N.G. CHOPIK, O.I. TSYUBKO, O.S. GALANTA**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ****98 Экспериментальная разработка методов нейропротекции в условиях ишемического инсульта**

Г.А. ВОЛОХОВА, А.Н. СТОЯНОВ, М.В. ХРИНЕНКО

*The experimental development of neuroprotection under ischemic stroke*  
G.A. VOLOKHNOVA, A.N. STOYANOV, M.V. KHRINENKO**105 Нейрометаболические препараты (Гилоба с фитосомами) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона**Н.В. КАРАСЕВИЧ, Е.П. ЛУХАНИНА, В.В. ГАРКАВЕНКО, С.Н. НОВИКОВА,  
Н.В. КАРАБАНЬ, О.В. СТЕПАНОВА, Н.А. МЕЛЬНИК, М.А. ЧИВЛИКЛИЙ,  
И.Ю. КОНОПЛЕВА, Н.М. БЕРЕЗЕЦКАЯ, И.Н. КАРАБАНЬ*Neurometabolic preparations (Giloba with phytosomes) in complex pathogenetic therapy of the Parkinson's disease*  
N.V. KARASEVYCH, E.P. LUKHANINA, V.V. GARKAVENKO, S.N. NOVIKOVA,  
N.V. KARABAN, O.V. STEPANOVA, N.A. MELNIK, M.A. CHIVLIKLIY,  
I.Yu. KONOPLEVA, N.M. BEREZETSKAYA, I.N. KARABAN**113 Захист дисертацій****З'їзди, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ****116 Новые направления в неврологии: настоящее и будущее**

ПОДГОТОВИЛА С.М. КУЗНЕЦОВА

*New tendencies in neurology: present and future*  
PREPARED BY S.M. KUZNETSOVA**122 До уваги передплатників****124 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



А.А. КОЗЕЛКИН<sup>1</sup>,  
С.А. МЕДВЕДКОВА<sup>1</sup>, О.А. ЛИСОВАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорожский государственный  
медицинский университет

<sup>2</sup>Запорожская городская клиническая больница № 6

## Клинические и патобиокинематические особенности вертеброгенных грудных болевых синдромов. Часть 2\*

**Цель** — изучить клинические и патобиокинематические особенности комбинированных вертебровисцеральных синдромов (КВВС) для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

**Материалы и методы.** Обследовано 139 больных с КВВС. Оценивали показатели вертебродинамики, степень выраженности боли и гипертонуса мышц. С помощью мануально-мышечного тестирования определяли тип патобиокинематических расстройств и уровень функционального блокирования позвоночно-двигательных сегментов, а также блокирование дополнительных сочленений (реберно-грудинных и реберно-позвоночных).

**Результаты.** Выявлены клинические особенности КВВС. Определены дифференциально-диагностические критерии вертеброгенных и висцерогенных торакалгий. Выявлены особенности патобиокинематических расстройств при различных КВВС и доказано их существенное влияние на формирование клинической картины и течение процесса, что необходимо учитывать на этапе диагностики, а также для назначения патогенетически обоснованной комплексной терапии.

**Выводы.** Диагностика КВВС должна быть комплексной, с использованием неврологического и мануального обследования, что позволяет выявить их клинические и патобиокинематические особенности и воздействовать на все патогенетические звенья процесса.

**Ключевые слова:** комбинированные вертебровисцеральные синдромы, клинические и патобиокинематические особенности.

Одной из важных проблем современной неврологии является изучение клинических особенностей, диагностика, лечение и профилактика заболеланий периферической нервной системы (ПНС). В структуре общей неврологической заболеваемости взрослого населения заболелания ПНС имеют наибольший удельный вес (48—52 %), зачастую являясь основной причиной длительной нетрудоспособности, а иногда и инвалидности больных [1, 3, 10].

В структуре патологии периферического отдела нервной системы одно из ведущих мест занимают вертеброгенные грудные неврологические синдромы [4], причем в 70—80 % случаев основным этиопатогенетическим фактором является дегенеративно-дистрофическая патология (ДДП) позвоночника и костно-суставного аппарата грудной клетки [5].

Большую роль в формировании ДДП позвоночника играют состояние мышечной системы и дистрофические изменения в мышечном аппарате. По мнению [12], развитию остеохондроза способствует неполноценность мышечного аппарата, при которой дегенеративные изменения происходят не в одном, а в нескольких позвоночно-двигательных сегментах (ПДС), что дает основания говорить не о распространенном остеохондрозе, а о распространенном миопатозе.

В развитии дегенеративной патологии большую роль играет симпатическая нервная система, иннервирующая позвоночный столб. При этом соматические и висцеральные импульсы взаимодействуют не только на шейном уровне, но и на таламическом.

По мнению [3, 12], к дегенеративным изменениям в диске может приводить патологическая им-

пульсация из пораженных внутренних органов, а также из коры головного мозга.

Висцеральные влияния, возникнув однажды, становятся особо устойчивыми, особенно при хроническом течении процесса [13]. Сопутствующие вертебральной патологии заболевания внутренних органов способны вызвать дискоординацию в ПДС, его патологическую фиксацию, блокаду или гипермобильность [12, 14].

Немаловажное значение для развития ДДП позвоночника имеет также патология межпозвоночных суставов [3, 12]. Причинами спондилоартроза являются изменения условий движения в суставе из-за повышения нагрузки на менискоиды и суставные поверхности. Кроме того, этому способствует дополнительная патологическая импульсация из близлежащих пораженных висцеральных органов или других тканей.

Доказана роль экстеро- и интерорецепторов в формировании остеохондроза и их влияние на ПДС через поражение афферентных нервов [3, 12].

Большое влияние на развитие ДДП оказывают гипокинезия и гиподинамия, которые способствуют нарушению метаболизма и жизнедеятельности костной и хрящевой тканей позвоночника. Специальными исследованиями установлено, что уменьшение мышечной активности и отсутствие гравитационных нагрузок в течение длительного времени приводят к уменьшению плотности и массы костей, изменяют их макро- и особенно микроструктуру.

С современных позиций ДДП позвоночника — это мультифакторное заболевание, развитие которого обусловлено рядом патогенетических механизмов. По мнению [9, 12], целесообразно выделять базисные факторы, к которым относятся нарушения обменных процессов, ферментных систем, аутоиммунные реакции и факторы риска. Последние, в свою очередь, подразделяют на факторы риска первого (несостоятельность мышечного аппарата и микротравматизация) и второго (соматические заболевания, инфекции, интоксикация и отрицательные эмоции) порядка.

Большую роль в формировании неврологических проявлений ДДП позвоночника играет раздрация через синуввертебральный нерв узлов пограничного ствола и всей системы постганглионарных связей, иннервирующих мышечный, суставной и сосудистый аппараты. Именно раздрация вызывает развитие рефлекторно-мышечных и вегетативно-висцеральных синдромов [3, 12].

При развитии ДДП позвоночника и продолжении раздражения рецепторов синуввертебрального нерва включаются компенсаторные саногенетические реакции: защитные, компенсаторные и поздние органические [3, 12].

Мышечно-фиксационные саногенетические реакции по топическому принципу подразделяют на локально-вертебральную и экстравертебральную

миофиксацию [3, 6, 12]. В результате локально-вертебральной фиксации блокируется движение только в одном ПДС, при распространенной миофиксации — в нескольких сегментах, а при экстравертебральной — в близлежащих суставах конечностей.

По мнению большинства авторов, все вышеупомянутые факторы следует учитывать при диагностике вертеброгенных заболеваний для правильного интерпретирования данных и назначения адекватного комплексного лечения [3, 6, 10, 12—14].

Неврологические проявления ДДП грудного отдела позвоночника имеют клинические особенности, которые обусловлены рядом факторов:

1. Анатомо-физиологической спецификой грудного отдела позвоночника и грудной клетки. Наличие дополнительных реберно-позвоночных и реберно-грудинных сочленений, реберного корсета и лопаток является причиной относительно малой подвижности грудного отдела по сравнению с другими отделами. По мнению ряда авторов [3, 6, 12, 13], это способствует развитию дегенеративных изменений в позвоночнике и суставах.

2. Непосредственной близостью грудного отдела позвоночника к симпатическим спинальным и ганглиозным образованиям.

3. Тесной связью с внутренними органами, являющимися в условиях патологии дополнительными источниками хронической раздрации, способной существенно дополнять, а иногда и видоизменять общую клиническую картину заболевания.

Несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме диагностики и лечения неврологических проявлений ДДП позвоночника, до настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы формирования комбинированных вертебровисцеральных синдромов (КВВС), роль экстравертебральных факторов, а также взаимовлияние и взаимозависимость вертебральной и висцеральной патологии. С учетом того, что с КВВС в повседневной практике сталкиваются врачи разных специальностей, изучение этих вопросов актуально и имеет большое как теоретическое, так и практическое значение [9, 11].

**Цель работы** — изучить клинические и патобиокинематические особенности КВВС для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

### Материалы и методы

Нами проведено комплексное клинико-вертеброневрологическое исследование 139 больных с КВВС. Среди них было 100 (71,9 %) женщин и 39 (28,1 %) мужчин преимущественно среднего и пожилого возраста (116 человек, 83,5 %). Большинство из них занимались умственным и легким физическим трудом (104 больных, 74,8 %) в условиях длительного пребывания в однообразных позах и выполнения стереотипных движений (99 пациентов, 71,2 %).

Длительность заболевания у 84 (60,4 %) больных была свыше 5 лет, у 38 (27,3 %) — 2—5 лет. Срок обострения до 1 месяца — у 90 (64,7 %) больных и до 2 месяцев и более — у 49 (35,3 %).

Начало заболевания у 132 (95,0 %) пациентов было постепенным, хронически рецидивирующее течение имели 127 (91,4 %) пациентов. Провоцирующим фактором у 90 (64,7 %) пациентов было физическое перенапряжение.

Основными жалобами больных были боли в грудной клетке, грудном отделе позвоночника и висцеральные боли. Поэтому их дополнительно обследовал врач терапевтического профиля для выявления висцеральной патологии.

### Результаты и обсуждение

В зависимости от локализации вегетативно-висцеральных проявлений мы выделяли вертеброкардиальный, вертеброгастроэнтеральный и вертебробронхопульмональный синдромы.

Другие виды висцеральных проявлений у наблюдаемого нами контингента больных не встречались. У 10 (7,2 %) пациентов выявлено сочетание патологии нескольких внутренних органов.

Результаты наших исследований совпадают с данными других авторов [6, 12, 13], свидетельствующими о тесной связи грудных вертеброневрологических проявлений с висцеросоматическими. Так, из-за большого разнообразия рефлекторных и сенсорных проявлений в области грудной клетки не всегда удается установить, какие из них связаны с позвоночником и грудной клеткой, а какие — с внутренними органами [12]. Подобные трудности возникают при любой вертебральной патологии грудного уровня и особенно при его дистрофических поражениях.

С учетом данных анамнеза заболевания, анализа клинической картины, а также результатов дополнительных исследований среди больных торакалгиями и вегетативно-висцеральными проявлениями мы выделяли: вертеброгенные и комбинированные тораковисцералгии. Больных с вертеброгенными тораковисцералгиями было 46 (33,1 %). В эту группу были отнесены пациенты, у которых при дополнительном терапевтическом обследовании не обнаружены признаки органической патологии внутренних органов. Комбинированные тораковисцералгии (сочетание вертебральной патологии с органической висцеральной) выявлены у 93 (66,9 %) больных.

Для уточнения генеза вегетативно-висцеральных проявлений и их связи с вертебральной патологией грудного уровня на основании данных литературы и своего опыта мы разработали ряд диагностических критериев:

1. Возникновение висцеральных проявлений одновременно с грудными вертебральными или вскоре после них.

2. Хроническое ремиттирующее течение висцеральных проявлений, сопряженное с обострениями и ремиссиями грудного вертебрального процесса.

3. Экзацербация висцеральных проявлений при воздействии провоцирующих факторов, специфичных для вертебральной патологии.

4. Атипичная клиническая картина висцеральных проявлений.

5. Наличие анталгических поз, специфичных для грудной вертебральной патологии и уменьшающих висцеральные проявления.

6. Отсутствие признаков органического поражения внутренних органов при дополнительном терапевтическом обследовании.

7. Наличие рентгенологических признаков дегенеративно-дистрофической патологии грудного отдела позвоночника.

8. Наличие патобиомеханических расстройств в грудном отделе позвоночника и функционального блокирования ПДС, сегментарно связанных с соответствующим внутренним органом.

9. Наличие местных вегетативных нарушений.

10. Отсутствие положительного эффекта в лечении висцеральных проявлений при проведении соответствующих терапевтических мероприятий.

11. Исчезновение висцералгий при мануальном воздействии на заблокированные ПДС и дополнительные сочленения (реберно-позвонковые и реберно-грудинные).

12. Положительная динамика висцеральных проявлений и уменьшение их рецидивов под воздействием комплексных лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий, направленных на вертебральный очаг.

Эти диагностические критерии в некоторой степени облегчают проведение дифференциальной диагностики и способствуют назначению адекватной терапии.

**Вертеброкардиальный синдром** выявлен у 70 (50,4 %) больных, из них у 33 (47,1 %) при дополнительном обследовании обнаружена органическая патология со стороны сердца (ишемическая болезнь сердца, коронарокардиосклероз, стенокардия напряжения). Они составили группу комбинированных торакокардиалгий. У остальных пациентов не выявлено органических изменений со стороны сердца, их отнесли к группе вертеброгенных торакокардиалгий.

Больные с вертеброкардиальным синдромом предъявляли жалобы на боли в области сердца и за грудиной, длящиеся от нескольких минут до нескольких часов и даже суток. По характеру боли были чаще всего тупые, ноющие, распирающие (64 больных, 91,4 %), реже — жгучие и стреляющие (6; 8,6 %).

Локализовались боли преимущественно в зоне между парастернальной и передней аксиллярной линиями (65 больных, 92,6 %). У 67 (95,7 %) пациен-

тов, кроме боли в области сердца, отмечены боли в спине, межлопаточной области, а у 48 (68,6 %) — они иррадиировали в область левого плечевого пояса и левую руку. Боли у 62 (88,6 %) больных сопровождалась неприятными ощущениями в грудном отделе позвоночника, чувством тяжести и скованности всей грудной клетки. Болевой синдром был чаще умеренно выраженным (59 пациентов, 84,3 %), реже выраженным (9; 12,9 %) и только у 2 (2,8 %) носил резко выраженный характер.

Усиление боли и ее провоцирование наблюдали при статических нагрузках на грудной отдел позвоночника и мышцы грудной клетки, а также при резком движении левой рукой (61 больной, 87,1 %).

При мануально-мышечном тестировании (ММТ) определялась разлитая болезненность тканей передней грудной стенки с триггерными точками на уровне 2—5-го стерно-хондрального сочленения (33 пациента, 47,1 %) и по среднеключичной линии на уровне 3—4-го костно-хондрального сочленения, а также по свободному краю большой грудной мышцы (27; 38,6 %). При пальпации у 18 (25,7 %) пациентов определялись локальные изменения мышечного тонуса большой грудной мышцы.

При оценке конфигурации грудного отдела позвоночника чаще выявляли гиперкифоз (45 больных, 64,3 %), реже — уплощенный грудной кифоз (12; 17,1 %) и мышечный сколиоз (7; 10,0 %).

Местные вегетативные расстройства определялись у 57 (81,4 %) больных в виде изменения цвета кожных покровов, пилореакций, похолодания заинтересованных мышечных регионов. У 54 (77,1 %) пациентов выявлено термоасимметрию.

При исследовании чувствительности у 41 (58,6 %) больного определялись зоны гипалгезии и гиперпатии проекционно в пораженных мышечных зонах, носящие пароксизмальный характер.

При ММТ средняя величина повышения мышечного тонуса составила  $1,9 \pm 0,4$ , а коэффициент вибрационной отдачи —  $5,6 \pm 1,3$ . При пальпации остистых отростков и паравerteбральных точек у 67 (95,7 %) больных определялась болезненность в зоне блокирования ПДС с иррадиацией в область сердца. Функциональное блокирование нижнешейных и верхнегрудных ПДС (C<sub>v</sub>—Th<sub>ii</sub>) выявлено у 44 (62,9 %) больных, среднегрудных сегментов (Th<sub>iii</sub>—Th<sub>v</sub>) — у 26 (37,1 %). У 56 (80,0 %) больных определялось блокирование дополнительных сочленений (реберно-позвоночных и реберно-грудных).

У больных с комбинированными тораковисцеральными наблюдали мальформацию стенокардитических приступов. Боль локализовалась в одной точке, в межлопаточной зоне или в области соска, иногда в межреберье. Приступы становились длительными (часы, дни) и провоцировались активными движениями левой руки и поворотами головы и туловища. Боли часто возникали по утрам после

длительного физического покоя, а также в определенных позах. Все это свидетельствовало о взаимозависимости и взаимообусловленности вертебрального и кардиального процессов.

Вертебральная патология на шейном уровне вызывает проявление коронарной недостаточности и усугубляет течение стенокардии [2].

Важно отметить, что у больных с комбинированными торакокардиалгиями после приема нитроглицерина наблюдался лишь частичный эффект.

При ДДП позвоночника происходит постоянная ирритация вегетативных структур соответствующего двигательного сегмента с развитием вертебровисцеральных нарушений, что влечет за собой углубление дистрофических изменений миокарда, обусловленных ишемической болезнью сердца. В то же время ноцицептивная импульсация из ишемизированного миокарда в нижнешейные и верхнегрудные вегетативные центры способствует формированию вертеброневрологических проявлений.

По мнению Я.Ю. Попелянского, боли в области сердца и за грудиной в 16,6 % случаев обусловлены остеохондрозом шейного отдела позвоночника [12], а И.Б. Гордон считает, что боли в области сердца у 10,3 % больных имеют радикулярное происхождение [7]. Г.С. Юмашев и соавт. отмечают, что боли в области сердца и сердцебиение наблюдались у 41,9 % больных с остеохондрозом грудной локализации [16].

По данным В.В. Гонгальского, боли в области сердца отмечены у 86,3 % обследованных им больных с остеохондрозом шейного и грудного отдела позвоночника. Такой разброс данных, по-видимому, обусловлен разными подходами авторов к оценке и трактовке кардиалгий и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса [6].

**Вертеброгастроэнтеральный синдром** диагностирован у 53 (38,1 %) больных, из них при дополнительном терапевтическом обследовании у 44 (83,0 %) выявлено органическую патологию (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, гастродуоденит, хронический холецистопанкреатит), поэтому мы рассматривали их как больных с комбинированными торакогастроэнтералгиями. У 9 (17,0 %) больных имелись висцералгии, но без органической патологии со стороны органов пищеварительного канала, и они были отнесены к группе вертеброгенных торакогастроэнтералгий.

Вертеброгенное поражение грудных корешков и узлов симпатического ствола часто сопровождается болями в области органов брюшной полости и расстройствами их секреторной, эвакуаторной и трофической функций. По данным Г.С. Юмашева и соавт., такие нарушения наблюдаются у 36 % больных с остеохондрозом грудного отдела позвоночника [16].

Основной жалобой больных с вертеброгастроэнтеральным синдромом были боли в области живота на фоне болей в спине, преимущественно в среднегрудном отделе. У 24 (45,3 %) больных боли локализовались в эпигастральной области, у 15 (28,3 %) — в правом подреберье и у 14 (26,4 %) — наблюдалось сочетание болей в эпигастральной области и правом подреберье.

По характеру боли чаще всего были тупыми, ноющими (50 больных, 94,3 %), реже — жгучими, стреляющими (3 пациента, 5,7 %). У 45 (84,9 %) больных они сопровождались парестезиями, ощущениями дискомфорта в области желудка и желчного пузыря. У 16 (30,2 %) — боли сочетались с чувством изжоги и тошноты, по-видимому, это было обусловлено изменениями кислотности желудочного сока. Некоторые авторы [8] считают характерным признаком гастралгического синдрома при остеохондрозе грудного отдела позвоночника снижение кислотности желудочного сока.

У 39 (73,6 %) пациентов боли в спине сопровождались болями и чувством тяжести в правом подреберье. Это сочетание болей было, вероятно, обусловлено раздражением вегетативных симпатических образований и импульсацией из патологически измененного желчного пузыря. По мнению [17], раздражение вегетативных симпатических образований может приводить к дискинезии желчных путей и атоническому застою желчи.

У 40 (75,5 %) больных боли сопровождались чувством онемения, жжения, парестезиями в проекционных зонах, там же определялись явления гипалгезии и гиперпатии, носящие перманентный характер. Боли усиливались при поворотах туловища, наклонах, а также при нагрузках на среднегрудной отдел позвоночника.

При пальпации у всех больных определялась болезненность остистых отростков Th<sub>v</sub>—Th<sub>ix</sub> и паравертебральных точек. У 31 (58,5 %) больного выявлено функциональное блокирование сегментов Th<sub>vi</sub>—Th<sub>ix</sub> и у 22 (41,5 %) — сегментов Th<sub>vii</sub>—Th<sub>x</sub>. Кроме того, у 28 (52,8 %) пациентов определялось блокирование соответствующих реберно-позвоночных сочленений.

Важно отметить, что при нагрузке на заблокированные ПДС усиливались проявления висцералгии.

При ММТ у 48 (90,6 %) больных наблюдали напряжение и болезненность длинных разгибателей спины на среднегрудном уровне, причем у 26 (54,2 %) из них уровень сегментарного напряжения паравертебральных мышц не соответствовал уровню пораженного ПДС. По-видимому, это было связано с влиянием висцеральных очагов патологии. Кроме того, у 21 (39,6 %) больного определялось умеренное напряжение мышц передней брюшной стенки. У 18 (34,0 %) пациентов при пальпации выявлены зоны локальной миофиксации на уровне заблокированных ПДС.

Изменение конфигурации грудного отдела позвоночника обнаружено у 42 (79,2 %) больных, чаще это были гиперкифоз или уплощенный кифоз (36; 85,7 %), реже — мышечный сколиоз (6; 14,3 %).

Средняя величина повышения мышечного тонуса у больных с вертеброгастроэнтеральным синдромом составила  $1,8 \pm 0,5$ , а коэффициент вибрационной отдачи —  $5,8 \pm 1,2$ .

**Вертебробронхопультмональный синдром** выявлен у 16 (11,5 %) больных. У всех больных этой группы была патология органов дыхания (хронический бронхит, хронический трахеит, хроническая пневмония, бронхиальная астма). Характерным было хроническое рецидивирующее течение процесса, причем у 7 (43,8 %) больных рецидивы висцеральной патологии совпадали с вертебральными. Основной жалобой были боли в области грудной клетки по передней и задней поверхности. Наблюдалось затрудненное дыхание вследствие уменьшения экскурсии грудной клетки, обусловленного изменением конфигурации грудного отдела позвоночника (в 87,5 % случаев — гиперкифозом), а также функциональным блокированием ПДС у всех больных (преимущественно верхне- и среднегрудных сегментов). У 9 (56,3 %) больных при ММТ определялись нейродистрофические узлы в межреберных мышцах, у 13 (81,2 %) — функциональное блокирование дополнительных сочленений (реберно-грудинных и реберно-позвоночных), соответствующих заблокированным ПДС.

Все упомянутые патобиомеханические расстройства ведут к ограничению дыхательной экскурсии ребер и уменьшению подвижности купола диафрагмы. При изучении функции внешнего дыхания у всех больных с грудным остеохондрозом выявлены признаки гипервентиляции легких [15].

По нашему мнению, при комбинированных вертебробронхопультмональных проявлениях патология органов дыхания оказывает влияние на состояние грудного отдела позвоночника и грудной клетки; в свою очередь, патобиомеханические расстройства вследствие ДДП грудного отдела позвоночника влияют на дыхательную функцию.

Результаты наших исследований совпадают с данными других авторов, свидетельствующими о тесной связи грудных вертеброневрологических проявлений с висцеросоматическими [6, 13, 14].

### Выводы

При обследовании больных с КВВС мы выявили ряд клинических особенностей. Основной из них является то, что при сочетании вертебральной и висцеральной патологии наблюдается своеобразие клинических проявлений и атипичное течение заболевания, обусловленное взаимовлиянием и взаимозависимостью двух патологических процессов. Это необходимо учитывать при диагностике для правильной интерпретации полученных данных и назначения адекватной терапии.

При вертеброгенних тораковисцералгіях в процесі динамічного спостереження за больними слід врахувати, що функціональні розлади з боку того чи іншого органу можуть перетворитися в органічні.

Больні з комбінованими вертебровисцеральними синдромами повинні ретельно обсле-

дуватися у лікарів терапевтичного профілю для виключення органічної висцеральної патології. Це дуже важливо, так як при поєднанні вертебральної та висцеральної патології необхідно проводити лікування, спрямоване на санацію як вертебрального, так і висцерального очагів, що значно покращує результати терапії.

## Література

1. Антонов І.П. Сучасний стан і перспективи вивчення захворювань периферическої нервової системи // VIII Всесоюз. з'їзд невропатол., психіатр. і наркол.— М., 1988.— Т. 3.— С. 274—277.
2. Башкирцева Н.М. Неврологічні особливості шийного остеохондрозу з серцево-болісвим синдромом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1977.— 18 с.
3. Веселовський В.П., Михайлов М.К., Самітов О.Ш. Діагностика синдромів остеохондрозу позвоночника.— Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1990.— 290 с.
4. Войтаник С.А., Гавата Б.В. Мануальна терапія дистрофічних захворювань позвоночника.— К.: Здоров'я, 1989.— 144 с.
5. Гонгальський В.В. Ранні сегментарні неврологічні прояви остеохондрозу грудного відділу позвоночного стовба: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1990.— 18 с.
6. Гонгальський В.В. Механізми формування вертебро-неврологічних проявів при функціональному блокуванні позвоночно-двигальних сегментів (клініко-експеримент. дослідження): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 1994.— 35 с.
7. Гордон І.Б. Вертеброгенні рефлекторні синдроми грудної клітки і пов'язані з ними серцево-болісві синдроми // Ревматол.— 1984.— № 3.— С. 55—59.
8. Елізаров М.Н., Анфілогов В.С. Висцеральні розлади при остеохондрозі позвоночника // Проблеми патології позвоночника: Сб. тр.— М., 1972, вип. 2.— С. 60—63.
9. Клименко А.В., Козелкин А.А. Особенности неврологических синдромов при сочетании вертеброгенной и соматической патологии // II Междунар. конгресс вертебологов: Тез. докл.— Казань, 1992.— С. 50—51.
10. Козёлкин А.А., Медведкова С.А., Лисовая О.А. Диагностика и лечение вертеброгенных болевых синдромов.— Запорожье, 2008.— 123 с.
11. Козёлкин А.А., Харченко И.И. Мануальная терапия в комплексном лечении миофасциальных болевых синдромов грудной локализации // Запорож. мед. журн.— 2000.— № 1.— С. 13—16.
12. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: Рук-во для врачей.— М.: Медицина, 1989.— 464 с.
13. Проскурин В.В. Мануальная терапия висцеральных проявлений остеохондроза позвоночника.— М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 1993.— 152 с.
14. Скоромец А.А., Клименко А.В., Скоромец Т.А. Мануальная медицина.— СПб, 1993.— 46 с.
15. Солодкова А.В. Изучение функции внешнего дыхания у больных с вертебральными синдромами // Мануальная вертеброневрология.— Казань, 1989.— С. 129—131.
16. Юмашев Г.С., Дусмуратов М.Д., Дарбаидзе Н.Ш. Клиника и диагностика остеохондроза грудной локализации // Ортопедия, травматология и протезирование.— 1971.— № 5.— С. 48—51.
17. Юмашев Г.С., Фурман М.Е. Остеохондрозы позвоночника.— М.: Медицина, 1984.— 384 с.

О.А. КОЗЬОЛКІН, С.О. МЄДВЕДКОВА, О.О. ЛІСОВА

## Клінічні та патобіокінематичні особливості вертеброгенних грудних болісвих синдромів. Частина 2

**Мета** — вивчити клінічні та патобіокінематичні особливості комбінованих вертебровисцеральних синдромів (КВВС) для оптимізації лікувально-діагностичних заходів.

**Матеріали і методи.** Обстежено 139 хворих з КВВС. Оцінювали показники вертебродинаміки, ступінь вираженості болю і гіпертонусу м'язів. За допомогою мануально-м'язового тестування визначали тип патобіокінематичних розладів і рівень функціонального блокування хребетно-рухових сегментів, а також блокування додаткових зчленувань (реберно-грудинних і реберно-хребтових).

**Результати.** Виявлено клінічні особливості КВВС. Визначені диференційно-діагностичні критерії вертеброгенних і висцерогенних торакалгій. Виявлено особливості патобіокінематичних розладів при різних КВВС і доведено їхній істотний вплив на формування клінічної картини та перебіг процесу, що необхідно враховувати на етапі діагностики, а також для призначення патогенетично обґрунтованої комплексної терапії.

**Висновки.** Діагностика КВВС має бути комплексною, з використанням неврологічного та мануального обстеження, що дає змогу виявити їхні клінічні і патобіокінематичні особливості та впливати на усі патогенетичні ланки процесу.

**Ключові слова:** комбіновані вертебровисцеральні синдроми, клінічні та патобіокінематичні особливості.

A.A. KOZYOLKIN, S.A. MEDVEDKOVA, O.A. LISOVAYA

## Clinical and pathobiocinematic peculiarities of vertebrogenic pectoral pain syndromes.

### Part 2

**The aim** – to study clinical and pathobiocinematic peculiarities of the combined vertebro-visceral syndromes (CVVS) for the optimization of the treatment and diagnostic activity.

**Methods and subjects.** 139 patients with CVVS were examined. The rates of vertebro-dynamics, degree of pain and muscle hypertone manifestation were evaluated. By means of manipulative-muscle testing (MMT) the types of pathobiocinematic disorders and levels of functional blocking of vertebro-motional segments (VMS) and also blocking of additional joints (costosternal and costovertebral) were determined.

**Results.** Clinical peculiarities of combined vertebro-visceral syndromes were determined. The differential diagnostic criteria of vertebrogenic and viscerogenic toracalgies were determined. The peculiarities of pathobiocinematic disorders at various CVVS were revealed and their essential influence on forming of clinical presentation and clinical course was proved, which is necessary to consider on the diagnostics stage and also for prescription of pathogenetically grounded complex therapy.

**Conclusions.** Diagnostics of the combined vertebro-visceral syndromes shall be complex with application of neurological and manipulative examination which allows to reveal their clinical and pathobiocinematic peculiarities and influence all pathogenetics links of process.

**Key words:** the combined vertebro-visceral syndromes, clinical and pathobiocinematic peculiarities.



С.М. ВИНІЧУК<sup>1</sup>, С.В. РОГОЗА<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Александровская клиническая больница, Киев

## Внутричерепное кровоизлияние: отек ткани перигематомной области, механизмы развития, подходы к лечению

Рассмотрены патофизиологические механизмы развития отека перигематомной области – важного маркера перифокального повреждения ткани головного мозга после острого внутричерепного кровоизлияния. Представлена модель формирования отека ткани перигематомы, в зоне которой возникают патологические изменения нейронов и клеток нейроглии. Дана критическая оценка современным подходам к лечению отека головного мозга, осложняющего внутричерепное кровоизлияние.

**Ключевые слова:** внутричерепное кровоизлияние, отек мозга, терапия.

Внутричерепное кровоизлияние (ВМК) является наиболее тяжелой и инвалидизирующей формой острых нарушений мозгового кровообращения, доля которой в структуре мозговых инсультов в европейской популяции составляет 10–15 % [16, 43, 44], а в азиатской — около 20–30 % [27, 73]. По приблизительным оценкам, ежегодно в мире ВМК развиваются у 1 млн человек [43, 73]. Сохраняется четкая тенденция к повышению частоты ВМК, по-видимому, связанная с постарением населения, недостаточным контролем уровня артериального давления (АД), а также с приемом большими антикоагулянтов, антиагрегантов, применением тромболитиков [42]. Приблизительно у 1–2 пациентов из 10, перенесших мозговую инсульт, выявляют кровоизлияние в мозг [15].

Высокую частоту ВМК ежегодно регистрируют в разных странах мира: в США — приблизительно 120 000 новых случаев [44], в Китае — 400 000 [10, 73], в России — до 100 000 [3]. В Украине, согласно данным Центра медицинской статистики, этот показатель в 2007 г. составил 26 400 случаев [2].

ВМК подразделяют на: первичное, частота которого составляет 78–88 % случаев, а источником кровотечения является разрыв мелких артерий или артериол вследствие гипертензивного артериоло-

склероза или амилоидной ангиопатии [35, 48]; вторичное, которое встречается гораздо реже и обусловлено врожденными или приобретенными повреждениями — коагулопатией, опухолью, аневризмами, аномалиями сосудов головного мозга [25].

Социальная значимость проблемы спонтанных ВМК определяется высокими показателями инвалидизации и смертности больных: около 50 % пациентов умирают в первые 48 ч после перенесенного кровоизлияния в мозг [8]; показатель 30-дневной смертности составляет 43 %, а инвалидности у выживших — 88 % [51]. Годовой показатель смертности вследствие ВМК составляет свыше 60 % [10]. Только 20 % пациентов, выживших в первый год, возвращаются к прежней повседневной активности [8]. В других исследованиях сообщается, что смертность после ВМК составляла в первые 7 дней — 31 %, через год — 50 %, через 10 лет — 82 % и через 16 лет — более 90 % случаев [17, 18].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что до настоящего времени нет доказанного эффективного медикаментозного лечения ВМК, а применяемые в клинической практике методы консервативной терапии не улучшают функциональный прогноз пациентов, не уменьшают частоту фатальных исходов [4]. Результаты хирургичес-

кого удаления глубоких внутримозговых гематом (ВМГ) также противоречивы, не доказаны преимущества оперативного лечения по сравнению с консервативной терапией ни по показателю летальности, ни по функциональным исходам [33, 36]. Именно поэтому ВМК считают разрушительным цереброваскулярным событием, которое ложится тяжелым бременем на больных, членов их семей и общество в целом. Для улучшения исхода заболевания, качества жизни выживших пациентов новая терапевтическая стратегия лечения ВМК, необоснованно отнесенного к «забытому инсульту», должна базироваться на более глубоком понимании индуцированных кровоизлиянием патофизиологических процессов, обуславливающих каскад нейронального повреждения ткани, окружающей гематому, а также на определении потенциальных мишеней терапевтического воздействия.

В последнее десятилетие наиболее значимая информация о патофизиологии ВМК получена при экспериментальных исследованиях на различных моделях у животных [55, 62, 64, 67]. Результаты этих исследований важны для выяснения механизмов вторичного повреждения ткани перигематомы как потенциальной цели для терапевтического вмешательства у больных с ВМК.

Рабочая группа Национального института неврологических нарушений и инсульта США [40] считает, что результаты экспериментальных исследований дают адекватную информацию, и их важно использовать для уточнения механизмов повреждения ткани перигематомной области при ВМК у человека. Учет таких данных, несомненно, будет иметь большое значение для неврологической клиники, поскольку допускают, что ткань головного мозга реагирует на ВМК одинаково в экспериментальных моделях на животных и у человека [5, 57]. Типичными после кровоизлияния в эксперименте на животных и у человека являются развитие перигематомного отека, ретракция сгустка, глиоз, воспаление, апоптоз или некроз ткани, формирование рубца или полости [28, 63].

Патофизиологические процессы, возникающие у человека в первые часы/дни после развития ВМК, проанализированы в публикациях [11, 15, 46, 54, 71, 72], в которых приведены результаты исследования механизмов развития перигематомного отека, гипоперфузии, нарушений метаболизма и других аспектов повреждения ткани области перигематомы, лежащих в основе вторичного повреждения головного мозга.

Известно, что первичный механизм повреждения ткани после ВМК — травматический, поскольку поток крови под высоким давлением и вследствие механического воздействия разрушает и смещает ткань мозга. После остановки кровотечения формируется дальнейший патологический процесс — вторичное повреждение ткани периге-

матомной области, непосредственно окружающей гематому. Именно в этой зоне формируются патологические изменения ткани. Лучшее понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе вторичного повреждения головного мозга в первые часы и дни после ВМК, имеет важное значение для определения стратегии лечения.

#### **Формирование перигематомного отека после ВМК**

Одним из наиболее тяжелых осложнений после первичного ВМК является быстрое развитие отека перигематомной области, клетки которой подвержены нейрональной смерти [19, 64]. Он не только может быть маркером начального церебрального повреждения, но и важным прогностическим фактором нарастания вторичного периочагового повреждения ткани головного мозга после перенесенного ВМК. При этом перигематомный отек часто увеличивает масс-эффект ВМГ. В зависимости от объема выделяют несколько градаций отека: < 20 мл, 20—40 мл и > 40 мл [45].

В формировании отека перигематомной области в соответствии с последовательными этапами превращения продуктов распада эритроцитов крови после ВМК выделяют три фазы: в 1-ю фазу, непосредственно после кровоизлияния, начинается ретракция сгустка, развивается ранний острый вазогенный отек вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и свободной диффузии натрия и осмотически активных веществ (белки, электролиты) в интерстициальное пространство области перигематомы; неизменные эритроциты в этой фазе еще не влияют на развитие отека [52]; во 2-ю фазу, в последующие 24—48 ч в результате активации коагуляционного каскада и повышенной продукции ключевого медиатора развития отека — тромбина, стимулирующего продукцию повреждающих ГЭБ веществ, происходит дальнейшее разрушение ГЭБ и формируется распространенный перифокальный вазогенный отек мозга. Он особенно увеличивается в объеме в первые 24 ч (приблизительно на 75 %), достигает максимума на 5—6-й день [19, 45] и сохраняется до 2 нед [11]; в 3-ю фазу отек возникает вследствие лизирования эритроцитов в гематоме и депонирования гемоглобина и продуктов его деградации (гем и железо) в ткани, окружающей гематому. Кроме того, в ткани перигематомы накапливаются дополнительные вещества, продуцируемые микроглией, — провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), свободные радикалы кислорода, токсическое влияние которых приводит к активации сильной воспалительной реакции [22]. Это обуславливает формирование отсроченного цитотоксического отека головного мозга. Последний характеризуется увеличением объема внутриклеточной жидкости, воспалительной инфильтрацией.

Отек постепенно нарастает, может быть особенно значительным и разрушительным [14, 59] и сохраняется до 2—3 нед [22, 66].

Как показывают клинические наблюдения, отсроченный отек мозга заметно нарастает при значительном смещении срединных структур [70].

Недавно опубликованные результаты исследования L.H. Sansing и соавт. (2003) дополнили представление о взаимосвязи между коагуляционным каскадом и отеком мозга после спонтанного ВМК. Авторы впервые показали, что с отеком ткани области перигематомы у людей достоверно коррелировали два фактора: объем ВМГ и количество тромбоцитов ( $p < 0,001$ ). Причем более высокие показатели тромбоцитов крови ( $> 450\ 000$ ) были более тесно взаимосвязаны с большим отеком мозга, чем нормальные (150 000—450 000) или низкие показатели ( $< 150\ 000$ ). Установление роли количества тромбоцитов в развитии раннего отека мозга и его расширению в первые 5—6 дней дало основание предположить существование фактора, который освобождается из активированных тромбоцитов и взаимодействует с коагуляционным каскадом, в частности, с ключевым медиатором развития отека — тромбином, что и приводит к развитию отека перигематомной области. Теперь установлено, что из гранул активированных в месте кровоизлияния тромбоцитов освобождается эндотелиальный фактор роста сосудов (ЭФРС), а потенциальным индуктором его освобождения является тромбин [31]. С другой стороны, стимуляция

эндотелиальных клеток и дополнительное освобождение ЭФРС приводят к 5-кратному повышению активности тромбина [53]. Считают, что взаимодействие ЭФРС с белком сыворотки крови — тромбином запускает механизм повышения проницаемости сосудистого ГЭБ, что также приводит к развитию вазогенного отека мозга [30].

Патофизиологические эффекты тромбина, который образуется в мозге сразу же после ВМК, зависят от его исходного объема. В малых концентрациях он способствует остановке начального кровотечения, предупреждает расширение гематомы за счет включения тканевого фактора (ТФ). Последний избирательно взаимодействует с фактором VIIa, при этом образуется комплекс VIIa — ТФ, который активизирует факторы IX и X, запускающие многоступенчатый коагуляционный каскад с участием плазменных и клеточных (тромбоцитарных) факторов свертывания крови [34]. Эта реакция существенно ускоряется в присутствии фактора VII, который, в свою очередь, активизируется тромбином.

Большие дозы тромбина вызывают формирование острого перигематомного отека [29] и непосредственно связаны с развитием воспалительной реакции, смертью нейронов [67].

Таким образом, тромбин в малых концентрациях оказывает защитный эффект, нейропротекторное влияние, в высоких — повреждающее действие [68].

Модель развития отека перигематомной области после ВМК приведена на рисунке.

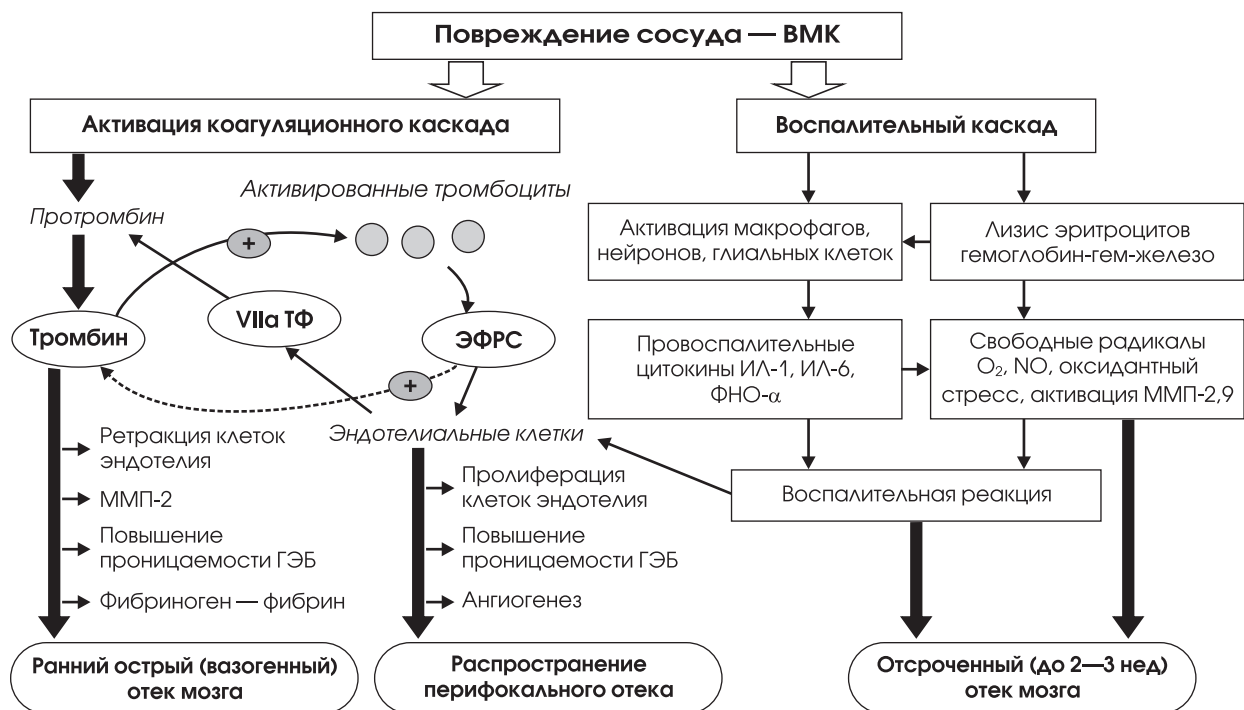


Рисунок. Модель механизмов развития отека перигематомы после спонтанного ВМК по L.H. Sansing и соавт. (2003), модифицированная нами

Развитие раннего острого вазогенного отека после ВМК происходит при обязательном участии тромбина и обусловлено разными механизмами: нарушением проницаемости ГЭБ [20, 30]; активацией матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) в эндотелиальных клетках, которая индуцирует отек путем повреждения базальной мембраны сосудов [63]; превращением фибриногена в вещество с водоудерживающими свойствами — фибрин и отложением его в интерстициальном пространстве перигематомной области [58]. Под влиянием тромбина активированные тромбоциты продуцируют ЭФРС, он, в свою очередь, связывается со специфическими рецепторами эндотелиальных клеток и индуцирует освобождение ТФ, образование комплекса VIIa — ТФ, что в дальнейшем способствует превращению протромбина в тромбин [12]. Кроме того, ЭФРС вызывает ангиогенез — формирование новых сосудов вокруг кровоизлияния, с повышенной проницаемостью стенки для макромолекул, что приводит к расширению перифокального отека.

Развитие отсроченного отека ткани мозга после ВМК непосредственно связано с клеточными и молекулярными компонентами воспалительного каскада [62]. Воспалительный ответ на ВМК имеет некоторые сходные признаки с воспалительным каскадом при ишемическом инсульте [50]. Клеточные элементы крови (эритроциты, лейкоциты, макрофаги) попадают в ткань мозга, вызывают воспалительную реакцию и обуславливают формирование отсроченного отека, объем которого коррелирует с количеством лизированных эритроцитов [66]. Это приводит к накоплению значительного количества железа в ткани мозга, что стимулирует увеличение продуктов перекисного окисления липидов, оксида азота (NO), развитие оксидантного стресса в перигематомном белом веществе [32]. Все это приводит к углублению тромбин-индуцированного отека мозга [39]. Активированные кровоизлиянием микроглия, нейроны, глиальные клетки продуцируют медиаторы воспаления — провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), повышенные концентрации которых являются предикторами отсроченного отека ткани перигематомы [21, 56]. Компоненты системы комплемента также были обнаружены в перигематомной области [67].

Следовательно, компоненты плазмы крови, активация коагуляционного каскада и последующее церебральное воспаление являются важными факторами, сочетание которых приводит к развитию раннего острого, распространенного и отсроченного отека перигематомной области после ВМК. Для клиницистов периочаговое повреждение ткани головного мозга вследствие отека является одной из важнейших мишеней для терапевтического воздействия. Рациональные методы лечения требуют лучшего понимания механизмов раз-

вития перигематомного отека, что особенно важно для определения уровня безопасного снижения АД при ВМК. С одной стороны, интенсивное снижение систолического АД уменьшает расширение ВМГ, с другой — гипотензия может усилить или способствовать развитию перигематомной ишемии. Именно поэтому в последнее время основное внимание уделяют изучению механизмов вторичного повреждения ткани, окружающей гематому, что позволит дополнить существующие подходы к лечению ВМК.

### Подходы к лечению отека мозга

Как известно, вызванный гематомой масс-эффект, отек ткани перигематомы и развитие obstructивной гидроцефалии с последующим смещением и вклиниванием в большое затылочное отверстие являются основной причиной фатального исхода в первые несколько дней после ВМК. Поэтому для предотвращения вторичного повреждения ткани, уменьшения отека головного мозга и транстенториального вклинения большое значение имеют мероприятия, направленные на интенсивное снижение внутричерепного давления (ВЧД). Экспериментально были испытаны различные подходы к уменьшению отека ткани мозга после ВМК, которые включали использование: ингибиторов тромбина [26] и тромбин-прекондиционирование [69]; ингибиторов активации микроглия [64] и системы комплемента [65]; антагонистов глутаматных рецепторов [39]; антиоксидантов [60] и альбумина [6]. Однако не все они оказались пригодными для использования в клинике.

В клинических условиях используют ранее разработанные протоколы пошагового подхода к контролю за увеличением ВМГ и отеком мозга [13, 37]. И хотя эти руководства касаются травматического повреждения головного мозга, они приемлемы и при лечении пациентов с ВМК. Рекомендации предполагают мониторинг внутричерепного давления (ВЧД), особенно у больных с нарушением сознания, поддержание его на целевом уровне < 25 мм рт. ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД) на уровне  $\geq 60$ —70 мм рт. ст. Таким образом, ЦПД и ВЧД должны быть ориентирами, учет которых особенно важен для регуляции уровня системного АД и предотвращения потенциально опасной для жизни мозговой перфузионной недостаточности [52].

При умеренном повышении ВЧД используют такие простые терапевтические мероприятия, как седация, вентиляция, приподнятое на 20—30° положение головы. При отсутствии эффекта назначают медикаментозное лечение, которое предполагает применение гипертонических солевых растворов, маннитола, использование гипотермии, кратковременной гипервентиляции с  $\text{PaCO}_2$ , проведение ипсилатеральной вентрикулостомии.

Для быстрого снижения отека головного мозга после ВМК назначают осмотический диуретик — маннитола гексанитрат в дозе 0,5—1,5 г/кг массы тела в сутки (200 мл 15—20 % раствора в 2—3 приема) в течение 5 дней внутривенно капельно. Инфузии маннитола снижают объем ткани мозга, уменьшают содержание воды в нем, создавая осмотический градиент между мозгом и плазмой крови. Внутривенное капельное введение препарата в течение 10—15 мин (250 мл 20 % раствора для взрослого) обеспечивает снижение ВЧД через 2—4 ч на 30—60 % от исходного [52]. После инфузии маннитола наступает усиление осмотического диуреза, который заметно повышается при совместном или последовательном внутривенном введении фуросемида [13]. Кратковременное применение маннитола оказывает непосредственное влияние на церебральную перфузию в микроциркуляторном русле, уменьшает вязкость крови, повышает мозговой кровоток и доставку кислорода в ткань перигематомы [23]. Кроме того, маннитол действует как свободно-радикальный нейтрализатор [49]. Однако продолжительное (более 5 дней) применение осмотического диуретика маннитола может сопровождаться распространением препарата из сосудистого русла в паренхиму головного мозга, что повышает риск развития феномена рикошета и восстановления отека мозга [7], а также может усиливать ВМК [23].

Приведенные данные согласуются с результатами двух недавно законченных рандомизированных исследований [24, 38], в которых не выявлено доказательств уменьшения отека головного мозга, восстановления регионарного мозгового кровотока, улучшения функционального исхода и снижения смертности при регулярном болюсном введении маннитола больным с ВМК. Поэтому приемлемым считается кратковременное применение маннитола у пациентов с внутривенной гипертензией после ВМК или с масс-эффектом и риском транстенториального вклинения, проявляющимся неврологическим ухудшением [7, 41]. Инфузионную терапию необходимо проводить под контролем показателей электролитного состава, содержания белка в плазме, сахара. При низких показателях калия в крови вместо фуросемида целесообразно назначить Трифас — 4 мл внутривенно.

Фармакологические эффекты гипертонических 2—3 % растворов NaCl аналогичны таковым маннитола, но они не вызывают диуретического действия и при их назначении могут возникнуть гипернатриемия в организме и дополнительный подъем АД.

Таким образом, гиперосмолярная терапия полезна и эффективна только при использовании в течение короткого промежутка времени. Аналогично оценивается и гипервентиляция с PaCO<sub>2</sub> со снижением давления до уровня 30—35 мм рт. ст.

Применение гипервентиляции снижает ВЧД, но при уменьшении PaCO<sub>2</sub> до уровня < 25 мм рт. ст. может возникать парадоксальное повышение ВЧД, индуцированное вазодилатацией и тканевой ишемией. По этой причине церебральные вазодилататоры (папаверин) больным с ВМК также не назначают.

Совет по проблемам инсульта Американской ассоциации сердца и инсульта (American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council — AHA/ASA) до получения окончательных доказательств клинического исследования по данному вопросу рекомендует проводить мониторинг ВЧД у пациентов, которым после ВМК назначают осмотические диуретики, миорелаксанты и гипервентиляцию, проводят дренирование катетером спинномозговой жидкости через желудочки головного мозга [9]. Руководство Европейской инициативной группы по борьбе с инсультом (EUSI) также рекомендует контроль ВЧД у пациентов при механической вентиляции легких [47]. Оба руководства советуют в каждом конкретном случае выборочно применять маннитол, гипертонический раствор, кратковременную гипервентиляцию, поддерживая ЦПД на уровне > 70 мм рт. ст. Гипертонические растворы (45 % раствор NaCl или 8 % — глюкозы) при отеке мозга противопоказаны, поскольку это может привести к повышению ВЧД вследствие уменьшения осмолярности плазмы крови или негативных эффектов гипергликемии.

Интенсивная терапия отека головного мозга после острого спонтанного ВМК предусматривает также применение 0,1 % раствора L-лизина эсцината по 10 мл в разведении на 20 мл 0,9 % NaCl медленно внутривенно капельно два раза в сутки с интервалом в 12 ч в течение 10 дней. Эффективным при лечении отека головного мозга после ВМК является назначение Цераксона (цитиколина) по 2 г/сут внутривенно капельно в течение 10—14 дней [1]. Пересмотрена полезность ранее применяемых для уменьшения отека мозга после ВМК кортикостероидов. Хотя дексаметазон оказывает благоприятное воздействие при вазогенном отеке мозга вследствие стабилизации ГЭБ, в клинических исследованиях последних лет не доказана эффективность применения его для уменьшения ВЧД и неврологического дефицита у больных после ВМК [15, 45]. Кроме того, применение кортикостероидов при ВМК ассоциируется с высоким риском осложнений (повышение уровня глюкозы, инфекции).

Недавно проведенные экспериментальные исследования по лечению ВМК показали, что локальная гипотермия оказывает позитивное влияние на разные патофизиологические и биохимические нарушения, включая нормализацию проницаемости ГЭБ, уменьшение отека перигематомной области, воспалительной реакции, экспрессии провоспалительных цитокинов [61].

Таким образом, проведенный нами анализ экспериментальных и клинических исследований последнего десятилетия показывает, что борьба с отеком мозга, предотвращение дислокации створчатых структур, возможного развития верхнего или/и нижнего вклинения является важной со-

ставляющей интенсивной терапии острого ВМК. Лучшее понимание патофизиологии формирования отека перигематомной области — маркера перифокального повреждения ткани позволит расширить возможности терапевтического воздействия и улучшить результаты лечения больных с ВМК.

## Литература

1. Виничук С.М., Волосовец А.А., Пустовая О.А. и др. Внутримозговое кровоизлияние и геморрагическая трансформация ишемического инсульта: обнадеживающие результаты лечения // Міжнар. неврол. журн.— 2009.— Т. 28, № 6.— С. 40—51.
2. Жданова М.П., Голубчиков М.В., Мищенко Т.С. Стан неврологічної служби України в 2006 р. та перспективи розвитку.— Х., 2007.— 24 с.
3. Пирадов М.А. Геморрагический инсульт: новые подходы к диагностике и лечению // Нервные болезни.— М.: Атмосфера.— С. 17—19.
4. Andaluz N., Zuccarello M. Recent trends in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: analysis of a nationwide inpatient database // J. Neurosurg.— 2009.— Vol. 110.— P. 403—410.
5. Andaluz N., Zuccarello M., Wagner K. R. Experimental models of intracerebral hemorrhage // Neurosurg. Clin. N. Am.— 2002.— Vol. 13.— P. 385—393.
6. Belayev L., Saul I., Busto R. et al. Albumin treatment reduces neurological deficit and protects blood-brain barrier integrity after acute intracortical hematoma in the rat // Stroke.— 2005.— Vol. 36.— P. 326—331.
7. Broderick J.P., Adams H.J. Jr., Barsan W. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 905—915.
8. Broderick J.P., Brott Th., Duldner J.E. et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality // Stroke.— 1993.— Vol. 24.— P. 987—993.
9. Broderick J.P., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 2001—2023.
10. Brown D.L., Morgenstern L.B. Stopping the bleeding in intracerebral hemorrhage // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352, N 8.— P. 828—830.
11. Butcher K.S., Baird T., MacGregor L. et al. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P. 1879—1885.
12. Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M. et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis // Am. J. Pathol.— 1995.— Vol. 146.— P. 1029—1039.
13. Elf K., Nilsson P., Enblad P. Outcome after traumatic brain injury improved by an organized secondary insult program and standardized neurointensive care // Crit. Care Med.— 2002.— Vol. 30.— P. 2129—2134.
14. Felberg R.A., Grotta J.C., Shirzadi A.L. et al. Cell death in experimental intracerebral hemorrhage: the «black hole» model of hemorrhagic damage // Ann. Neurol.— 2002.— Vol. 51.— P. 517—524.
15. Ferro J.M. Update on intracerebral hemorrhage // J. Neurol.— 2006.— Vol. 253.— P. 985—999.
16. Fewell M.E., Thompson B.G., Hoff J.T. Spontaneous intracerebral hemorrhage: A review // Neurosurg. Focus.— 2003.— Vol. 15, N 4.— P. A1.
17. Flaherty M.L., Haverbusch M., Sekar P. et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage // Neurology.— 2006.— Vol. 66.— P. 1182—1186.
18. Fogelholm R., Murros K., Rissanen A., Avikainen S. Long-term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2005.— Vol. 76.— P. 1534—1538.
19. Gebel J.M., Jauch E.C., Brott T.G. et al. Natural history of perihematomal edema in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 2631—2635.
20. Guan J., Sun S., Cao X. et al. Effect of thrombin on blood brain barrier permeability and its mechanism // Chin. Med. J.— 2004.— Vol. 117, N 11.— P. 1677—1681.
21. Hua Y., Nakamura T., Keep R. et al. Long-term effects of experimental intracerebral hemorrhage: The role of iron // J. Neurosurg.— 2006.— Vol. 104.— P. 305—312.
22. Huang F.P., Xi G., Keep R.F. et al. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products // J. Neurosurg.— 2002.— Vol. 96.— P. 287—293.
23. James H.E. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol // Acta Neurochir. (Wien).— 1980.— Vol. 51.— P. 161—172.
24. Kalita J., Misra U.K., Ranjan P. et al. Effect of mannitol on regional cerebral blood flow in patients with intracerebral hemorrhage // J. Neurol. Sci.— 2004.— Vol. 224.— P. 19—22.
25. Kidwell C.S., Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage // Lancet.— Neurol.— 2008.— N 7.— P. 256—267.
26. Kingman T., Mendelow A., Graham D., Teasdale G. Experimental intracerebral mass: time-related effects on local cerebral blood flow // J. Neurosurg.— 1987.— Vol. 67.— P. 732—738.
27. Kitamura A., Nakagawa Y., Sato M. et al. Proportions of stroke subtypes among men and women i 40 years of age in a urban Japanese city in 1992, 1997, and 2002 // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 1374—1378.
28. Kitaoka T., Hua Y., Xi G. et al. Delayed argatroban treatment reduces edema in a rat model of intracerebral hemorrhage // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 3012—3018.
29. Lee K.R., Betz A.L., Kim S. et al. The role of the coagulation cascade in brain edema formation after intracerebral hemorrhage // Acta Neurochir.— 1996.— Vol. 138.— P. 396—401.
30. Lee K.R., Kawai N., Kim S. et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model // J. Neurosurg.— 1997.— Vol. 86.— P. 272—278.
31. Maloney J.P., Silliman C.C., Ambruso D.R. et al. In vitro release of vascular endothelial growth factor during platelet aggregation // Am. J. Physiol.— 1998.— Vol. 275.— P. H1054—H1061.
32. Mantle D., Siddique S., Edeb F., Mendelow A.D. Comparison of protein carbonyl and antioxidant levels in brain tissue from intracerebral hemorrhage and control cases // Clin. Chim. Acta.— 2001.— Vol. 312.— P. 185—190.
33. Mayer S.A., Brun N.C., Begtrup K. et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358.— P. 2127—2137.
34. Mayer S.A., Brun N.C., Begtrup K. et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 777—785.
35. Mayer S.A., Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage // Lancet. Neurol.— 2005.— N 4.— P. 662—672.
36. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial // Lancet.— 2005.— Vol. 365.— P. 387—397.
37. Menon D.K. Cerebral protection in severe brain injury; physiological determinants of outcome and their optimisation // Br. Med. Bull.— 1999.— Vol. 55.— P. 226—258.
38. Misra U.K., Kalita J., Ranjan P., Mandal S.K. Mannitol in intracerebral hemorrhage: a randomized controlled study // J. Neurol. Sci.— 2005.— Vol. 234.— P. 41—45.
39. Nakamura T., Xi G., Park J.W. et al. Holotransferrin and thrombin can interact to cause brain damage // Stroke.— 2005.— Vol. 36.— P. 348—352.

40. NINDS ICH Workshop Participants. Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop // *Stroke*.— 2005.— Vol. 36.— P. 23—41.
41. Quereshi A.I., Geocadin R.G., Suarez J.I., Ulatowski J.A. Long-term outcome after medical reversal of transtentorial herniation in patients with supratentorial mass lesions // *Crit. Care Med.*— 2000.— Vol. 28.— P. 1556—1564.
42. Quereshi A.I., Mendelow D.A., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage // *Lancet*.— 2009.— Vol. 373.— P. 1632—1644.
43. Quereshi A.I., Tuhim S., Broderick J.P. et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344, N 19.— P. 1450—1460.
44. Ribo M., Grotta J.C. Latest advances in intracerebral hemorrhage // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*— 2006.— N 6.— P. 17—22.
45. Sansing L.H., Kaznatcheeva E.A., Perkins C.J. et al. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment // *J. Neurosurg.*— 2003.— Vol. 98, N 5.— P. 985—992.
46. Schellinger P.D., Fiebich J.B., Hoffmann K. et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra // *Stroke*.— 2003.— Vol. 34, N 7.— P. 1674—1679.
47. Steiner T., Katse M., Forsting M. et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage. Part I: spontaneous intracerebral haemorrhage // *Cerebrovasc. Dis.*— 2006.— Vol. 22.— P. 294—316.
48. Sutherland G.R., Auer R.N. Primary intracerebral hemorrhage // *J. Clin. Neurosci.*— 2006.— Vol. 13.— P. 511—517.
49. Takagi H., Saito T., Kitahara T. The mechanism of the ICP reducing effect of mannitol // *Intracranial Pressure V / Eds. Ishii S., Nagai H., Brock M.*— Berlin: Springer-Verlag, 1993.— P. 729—733.
50. Tang Y., Lu A., Aronow B. et al. Brain genomic responses to ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, kainate seizures, hypoglycemia and hypoxia // *Eur. J. Neurosci.*— 2002.— Vol. 15.— P. 1937—1952.
51. Taylor C.L., Selman W.R., Ratcheson R.A. Brain attack. The emergent management of hypertensive hemorrhage // *Neurosurg. Clin. N. Am.*— 1997.— Vol. 8.— P. 237—244.
52. Thiex R., Tsirka S.E. Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications // *Neurosurg. Focus.*— 2007.— Vol. 22.— P. E6.
53. Verheul H.M.W., Jorna A.S., Hoekman K. et al. Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets // *Blood*.— 2000.— Vol. 96.— P. 4216—4221.
54. Vespa P.M. Metabolic penumbra in intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 2009.— Vol. 40.— P. 1547—1548.
55. Wagner K.R. Modeling intracerebral hemorrhage glutamate, nuclear factor- $\kappa$ B signaling and cytokines // *Stroke*.— 2007.— Vol. 38 (part 2).— P. 753—758.
56. Wagner K.R., Broderick J.P. Hemorrhagic stroke: pathophysiological mechanisms and neuroprotective treatments // *Neuroprotection / Lo E.H., Marwah J., eds.*— Scottsdale: Prominent Press, 2001.— P. 471—508.
57. Wagner K.R., Brott T.G. Animal models of intracerebral hemorrhage // *Acute Stroke: Bench to Bedside / Bhardwaj A., Alkayed N., Kirsch J., Traystman R., eds.*— New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2006.— P. 111—122.
58. Wagner K.R., Dean C., Beiler S. et al. Plasma infusions into porcine cerebral white matter induce early edema, oxidative stress, pro-inflammatory cytokine gene expression and DNA fragmentation: Implications for white matter injury with increased blood-brain barrier permeability // *Cur. Neurovasc. Res.*— 2005.— Vol. 2.— P. 149—155.
59. Wagner K.R., Dean C., Beiler S. et al. Rapid activation of pro-inflammatory signalling cascades in perihematomal brain regions in a porcine white matter intracerebral hemorrhage model // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*— 2003.— Vol. 23, suppl. 1.— P. 277.
60. Wagner K.R., Hua Y., de Courten-Myers G.M. et al. Tin-mesoporphyrin, a potent heme oxygenase inhibitor, for treatment of intracerebral hemorrhage: in vivo and in vitro studies // *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*— 2000.— Vol. 46.— P. 597—608.
61. Wagner K.R., Zuccarello M. Focal brain hypothermia for neuroprotection in stroke treatment and aneurysm repair // *Neurol. Res.*— 2005.— Vol. 27.— P. 238—245.
62. Wang J., Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2007.— Vol. 27.— P. 894—908.
63. Wang J., Tsirka S.E. Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intracerebral haemorrhage // *Brain*.— 2005.— Vol. 128.— P. 1622—1633.
64. Wang J., Tsirka S.E. Tuftsin fragment 1—3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 2005.— Vol. 36.— P. 613—618.
65. Wu G., Huang F.P. Effects of venom defibrase on brain edema after intracerebral hemorrhage in rats // *Acta Neurochir. Suppl.*— 2005.— Vol. 95.— P. 381—387.
66. Wu G., Xi G., Huang F. Spontaneous intracerebral hemorrhage in humans: hematoma enlargement, clot lysis, and brain edema // *Acta Neurochir. Suppl.*— 2006.— Vol. 96.— P. 78—80.
67. Xi G., Keep R., Hoff J. Mechanisms of brain injury after intracerebral hemorrhage // *Lancet*.— *Neurol.*— 2006.— Vol. 5.— P. 53—63.
68. Xi G., Reiser G., Keep R.F. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? // *J. Neurochem.*— 2003.— Vol. 84.— P. 3—9.
69. Xi G., Wu J., Jiang Y., Hua Y. et al. Thrombin preconditioning upregulates transferrin and transferrin receptor and reduces brain edema induced by lysed red blood cells // *Acta Neurochir. Suppl.*— 2003.— Vol. 86.— P. 449—452.
70. Zazulia A.R., Diringer M.N., Derdeyn C.P. et al. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 1999.— Vol. 30.— P. 1167—1173.
71. Zazulia A.R., Diringer M.N., Videen T.O. et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2001.— Vol. 21.— P. 804—810.
72. Zazulia A.R., Videen T.O., Powers W.J. Transient focal increase in perihematomal glucose metabolism after acute human intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 2009.— Vol. 40.— P. 1638—1643.
73. Zhang L.F., Yang J., Hong Z. et al. Proportion of different subtypes of stroke in China // *Stroke*.— 2003.— Vol. 34.— P. 2091—2096.

С.М. ВІНИЧУК, С.В. РОГОЗА

## Внутрішньомозковий крововилив: набряк тканини перигематомної ділянки, механізми розвитку, підходи до лікування

Розглянуто патофізіологічні механізми розвитку набряку перигематомної ділянки — важливого маркера перивогнищового пошкодження тканини головного мозку після гострого внутрішньомозкового крововиливу. Представлено модель формування набряку тканини перигематоми, в зоні якої виникають патологічні зміни нейронів і клітин нейроглії. Дано критичну оцінку сучасним підходам до лікування набряку головного мозку, який ускладнює внутрішньомозковий крововилив.

**Ключові слова:** внутрішньомозковий крововилив, набряк мозку, терапія.

S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

**Intracerebral hemorrhage:  
perihematomal area edema, development  
mechanisms, approaches for treatment**

The pathophysiological mechanisms of the perihematomal area edema development are reviewed. The perihematomal area edema is the important marker of the brain tissue perifocal damage after intracerebral hemorrhage. The model of the perihematomal tissue edema forming is described, where pathological changes of neurons and neuroglia cells have arisen. The critical assessment of current approach for treatment of brain edema as complication of intracerebral hemorrhage is given.

**Key words:** intracerebral hemorrhage, brain edema, therapy.



В.А. ЯВОРСКАЯ, Ю.В. ФЛОМИН, А.В. ГРЕБЕНЮК

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования

## Восстановление двигательных функций после инсульта: современный взгляд на лечение спастичности

Двигательные нарушения часто встречаются после инсульта и существенно ограничивают функциональные возможности больных. Хотя оптимальная организация помощи пока не определена, считается важным начинать лечение в острый период инсульта. Спастичность мышц может играть ключевую роль в нарушениях двигательных функций после инсульта. Местные инъекции ботулотоксина А являются безопасным и эффективным способом лечения постинсультной спастичности, позволяющим как снизить тонус мышц, так и облегчить активные и пассивные движения. Доказательств положительного влияния лечения ботулотоксином А на повседневную жизнедеятельность пока недостаточно, в связи с этим следует выбирать реалистичные цели лечения. Комплексное восстановление движений после инсульта имеет большее значение, чем устранение отдельных двигательных расстройств, таких как слабость мышц или спастичность. Эффективность любого лечебного вмешательства, направленного на двигательное восстановление и лечение спастичности после инсульта, окажется недостаточной, если это лечение не является частью комплексной программы реабилитации.

**Ключевые слова:** инсульт, двигательные нарушения, спастичность, ботулотоксин А.

Инсульт — ведущая причина инвалидности у людей пожилого возраста. В Великобритании, где численность населения и количество инсультов сопоставимы с таковыми в Украине, с последствиями инсульта живут около 900 тыс. человек [28]. Из числа пациентов, которые после инсульта прожили более 30 дней, у 10 % происходит полное спонтанное восстановление, в 10 % случаев не помогает никакое лечение, а 80 % больных может принести пользу дальнейшее лечение и реабилитация [9]. Постинсультная реабилитация — это координированное использование комплекса медицинских, социальных, образовательных и профессиональных мероприятий, направленных на уменьшение последствий инсульта и достижение максимального физического, социально-психологического и профессионального потенциала [43]. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности постинсультной реабилитации и возможности расширить повседневную активность и повысить качество жизни пациентов. Жизнедеятельность может быть улучшена

даже у больных пожилого возраста, при значительных исходных неврологических нарушениях и функциональных ограничениях, тяжелых сопутствующих заболеваниях [13].

Восстановление движений после инсульта включает два различных (но взаимосвязанных) процесса. Первый процесс связан со спонтанным восстановлением нейронов и/или лечебными вмешательствами, которые уменьшают последствия инсульта и улучшают психофизиологические функции: двигательные, речевые, когнитивные. Второй процесс заключается в расширении функциональных возможностей на фоне уже имеющихся неврологических нарушений. У некоторых лиц, несмотря на сохраняющийся неврологический дефицит, за счет адаптации, компенсации и тренировок может наблюдаться восстановление способности выполнять действия, необходимые для повседневной жизнедеятельности (например, принимать пищу, одеваться, мыться, пользоваться туалетом). Именно на этот компонент восстановления движений

оказывает наибольшее влияние реабилитация [9]. Недавние исследования M.S. Dhamoon и соавт. показали, что без реабилитационной поддержки у пациентов, перенесших инсульт, в последующие годы происходит постепенное снижение функциональных возможностей, не связанное с повторным инсультом или иным заболеванием [12].

Двигательное восстановление после инсульта протекает неравномерно. Наибольшее улучшение обычно наблюдается в первые недели от начала заболевания, по истечении 3 месяцев восстановление двигательных функций, как правило, замедляется, после 6 месяцев редко отмечается значительный прогресс. В некоторых случаях, особенно на фоне систематических тренировок, восстановление движений может продолжаться в течение нескольких лет, что позволяет постепенно вернуться к тому уровню жизнедеятельности, который был до заболевания. Раннее начало реабилитационных мероприятий положительно сказывается на исходе заболевания. И наоборот, если начало реабилитации задерживается, то у пациентов могут развиваться осложнения, которых можно было бы избежать (пневмония, тромбозы глубоких вен, патологические позы и мышечные контрактуры, детренированность, болевой синдром, депрессия и выученная беспомощность). Пациенты, которым не применяли программу реабилитации, значительно чаще длительно или пожизненно нуждаются в посторонней помощи и уходе [9]. У некоторых больных весомый вклад в ограничение жизнедеятельности вносит высокий мышечный тонус (спастичность), лечение которой должно рассматриваться в контексте имеющихся нарушений и целей реабилитации. В данном обзоре мы попытались обобщить современные сведения о восстановлении движений после инсульта, уделив особое внимание роли спастичности и её лечению.

### **Механизмы восстановления движений**

Выделяют несколько механизмов, которые могут играть роль в восстановлении двигательных функций после инсульта. В начале заболевания происходит спонтанное восстановление движений за счёт уменьшения неблагоприятного влияния местных факторов, улучшения гомеостаза, метаболизма и функции нейронов. Позитивные изменения включают исчезновение локального отека, удаление токсичных продуктов, улучшение микроциркуляции и нейротрофических процессов, восстановление жизнедеятельности частично поврежденных нейронов. Кроме того, уже на ранних стадиях заболевания начинаются процессы *нейропластичности* (способность к изменению структурной и функциональной организации для достижения более высоких функциональных возможностей), которые могут продолжаться многие месяцы и даже годы. Наиболее значимыми формами

нейропластичности, по-видимому, являются коллатеральный спраунтинг с образованием новых синапсов и активация ранее латентных функциональных путей (обратное развитие диашиза). Другие механизмы восстановления движений включают использование сохранных и ранее не задействованных нервных путей, денервационную сверхчувствительность, регенерацию поврежденных аксонов и нейрогенез [9].

Нейропластичность имеет особое значение для реабилитации, так как модификация нейрональных сетей (включая вовлечение нейронов, обычно не задействованных при данной активности) зависит от использования и тренировки функций. В экспериментальных и клинических исследованиях было убедительно продемонстрировано, что вынужденное использование и целенаправленные тренировки способствуют увеличению функциональных возможностей. С другой стороны, отсутствие тренировок и неиспользование имеющихся возможностей препятствуют восстановлению движений. В прошлом акцент в реабилитации делался на компенсации нарушений (например, максимальное использование здоровой руки для уменьшения потребности в посторонней помощи). В настоящее время подходы значительно изменились, подчеркивается важность интенсивного упражнения паретичных конечностей и активного участия пациента в программах физической реабилитации. Современный подход направлен как на улучшение функционального исхода заболевания, так и на стимуляцию функциональной реорганизации мозга [32]. Повторное выполнение интенсивных реабилитационных упражнений может улучшить функции и качество жизни пациентов с тяжелой инвалидностью даже через несколько лет после перенесенного инсульта [20].

### **Неврологические нарушения и восстановление после инсульта**

Двигательные нарушения являются самым известным и наиболее изученным последствием инсульта. В большинстве случаев в острый период заболевания наблюдается гемипарез, который постепенно регрессирует на протяжении 40—120 дней. Более полувека назад в своем классическом исследовании T.E. Twitchell описал типичный процесс восстановления двигательных функций у больного с инсультом [45]. Исходно слабость мышц в верхней конечности (ВК) была выражена сильнее, чем в нижней конечности (НК). В дальнейшем движения в НК восстановились в большей мере, чем в ВК. Как исходная тяжесть пареза ВК, так и время появления движений в кисти являются важными предикторами степени восстановления движений в ВК в долгосрочной перспективе. Если изначально отмечается плегия ВК и через 4 недели от начала заболевания при измерении силы кисти дина-

мометром стрелка не отклоняется от нуля, то прогноз в отношении использования кисти неблагоприятный. Однако у 9 % пациентов с грубым парезом ВК может иметь место хорошее восстановление функций кисти. Если движения в кисти появляются в течение первых 4 недель, то в последующем полное или достаточное восстановление функций кисти происходит в 70 % случаев [9]. G. Vard и G.G. Hirshberg сообщили, что, если в течение 3 недель не появляются первые движения или если при наличии движений в одном сегменте не появляются движения в другом сегменте, то прогноз в отношении полного восстановления движений ВК неблагоприятный [5]. Хотя спонтанное восстановление практически завершается в первые 3—6 месяцев, на фоне лечения положительная динамика может сохраняться 6—12 месяцев и более, поэтому в случае преждевременного прекращения реабилитационных мероприятий может наблюдаться отсутствие дальнейшего восстановления.

Степень восстановления различных неврологических функций может существенно отличаться. При обследовании группы больных с инсультом при поступлении в больницу и повторно через 1 год частота гемипареза снизилась с 73 до 37 %, афазии — с 36 до 20 %, дизартрии — с 48 до 16 %, сфинктерных нарушений — с 29 до 9 %. При первоначальном осмотре примерно у одной трети пациентов с инсультом определяются признаки афазии, которые в половине случаев полностью нивелируются в течение 6—12 месяцев [9]. D.T. Wade и соавт., которые обследовали 976 больных с инсультом, через 6 месяцев обнаружили признаки афазии у 40 % пациентов, страдавших афазией в первую неделю от начала заболевания [46]. При обширных полушарных инфарктах моторная (Брока) афазия, как правило, является стойкой, в то время как при небольших инфарктах, ограниченных пределами задней части лобной доли, обычно наблюдается быстрое восстановление экспрессивной речи, хотя нередко длительно сохраняются аномия и трудности при подборе слов. У пациентов с тотальной афазией прогресс обычно медленный (возможность вербальной коммуникации может улучшаться в течение года и более), причем рецептивная речь восстанавливается быстрее и лучше, чем экспрессивная. Регресс речевых расстройств при сенсорной (Вернике) афазии довольно вариабелен [9].

По данным большинства исследований, 47—76 % пациентов достигают уровня частичной или полной независимости от посторонней помощи. Анализ данных ряда исследований позволяет выделить наиболее значимые предикторы неблагоприятных исходов [9]:

- пожилой возраст;
- тяжелые сопутствующие заболевания;
- инфаркт миокарда;
- сахарный диабет;

- тяжелый инсульт;
- грубый парез;
- плохое сохранение равновесия при сидении;
- продолжительный период атонии;
- нарушения зрительно-пространственного восприятия;
- психические расстройства;
- недержание мочи или кала;
- позднее начало реабилитации;
- отсутствие движений в первые 2—4 недели;
- выраженная спастичность в проксимальных отделах конечности.

На восстановление движений после инсульта оказывают влияние следующие прогностические факторы:

- тип, паттерн и тяжесть парезов;
- состояние когнитивных и речевых функций;
- количество, характер и тяжесть сопутствующих заболеваний;
- уровень мотивации и решимость;
- способность и готовность преодолевать трудности;
- степень поддержки со стороны семьи и общества;
- качество и объем программы реабилитации и реадaptации.

#### **Предосторожности при проведении физической реабилитации**

B.J. Fletcher и соавт. разработали перечень признаков, которые служат предостережением при проведении физической реабилитации [18]. Физическую активность следует прекратить, если наблюдается хотя бы один из следующих симптомов:

- частота сердечных сокращений снижается более чем на 20 % от исходной;
- частота сердечных сокращений повышается более чем на 50 % от исходной;
- систолическое артериальное давление повышается до 240 мм рт. ст.;
- систолическое артериальное давление снижается на 30 мм рт. ст. и более от исходного уровня или до уровня менее 90 мм рт. ст.

У пациентов в плохом физическом состоянии частота сердечных сокращений в покое может быть повышенной, и ее увеличение на 50 % может быть небезопасно. В случае лечения  $\beta$ -адреноблокаторами разумной границей является увеличение частоты сердечных сокращений на 20 в 1 мин.

#### **Спастичность**

Спастичность — это нарушение тонуса, которое клинически распознается как сопротивление пассивному растяжению мышцы, возрастающее при увеличении скорости растяжения. В традиционном определении спастичности указывается, что это «двигательное расстройство, возникающее в результате повышенного рефлекторного ответа на

растяжение как один из компонентов центрального паралича и характеризуется зависящим от скорости движения повышением мышечного тонуса с оживлением сухожильных рефлексов» [24]. Недавно было предложено более широкое определение, которое вполне применимо в клинической практике: спастичность — это сенсомоторное расстройство, развивающееся вследствие поражения центрального мотонейрона и проявляющееся периодическим или постоянным непроизвольным сокращением мышц [31]. Таким образом, спастичность — это непроизвольная гиперактивность скелетных мышц вследствие поражения головного или спинного мозга.

Чтобы глубже понять роль антиспастического лечения в восстановлении движений после инсульта, необходимо обратиться к патофизиологии повышенной рефлекторной реакции на растяжение. Ключевую роль в развитии спастичности играет повышенная активность  $\alpha$ -мотонейронов спинного мозга, которая также служит причиной других «позитивных» симптомов, характерных для центрального паралича. Изолированное поражение кортикоспинального тракта проявляется мышечной слабостью, потерей ловкости движений и симптомом Бабинского, но не спастичностью [6]. Принято считать, что гиперактивность  $\alpha$ -мотонейронов обусловлена отсутствием нисходящих импульсов от коры мозга и базальных ганглиев, которые в норме проводятся волокнами медиальных и задних ретикулоспинальных и вестибулоспинальных путей, что ведет к нарушению модуляции моносинаптической афферентации через основные афферентные волокна (1a) и полисинаптической афферентации от кожных рецепторов и сухожильных веретен Гольджи. Спинальные нейроны играют важную роль в такой модуляции, в частности за счет пресинаптического и реципрокного ингибирования волокон 1a. Патологические синкинезии могут быть следствием недостаточного реципрокного ингибирования 1a, затрудняющего контроль над движениями. Кроме того, значительное влияние друг на друга оказывают двигательные и ноцицептивные пути, что подчеркивает значение купирования боли при лечении спастичности.

Оценка эффективности реабилитационных мероприятий при повреждениях мозга представляет собой трудную задачу вследствие неоднородности пациентов и разнообразия желаемых исходов. В частности, достаточно сложно измерить степень спастичности, поскольку ни один из существующих инструментов не охватывает всех её аспектов [48]. Наряду с собственно спастичностью на результаты измерений влияют биомеханические и эластические изменения, которые произошли в мышце. В исследованиях основными инструментами для оценки спастичности были шкала Эшворта (Ashworth Scale) и модифицированная шкала Эшворта (Modified

Ashworth Scale). Баллы модифицированной шкалы Эшворта следует интерпретировать с осторожностью из-за недостаточного совпадения результатов у различных специалистов (особенно на уровне коленного сустава). Вместе с тем, модифицированная шкала Эшворта считается достаточно надежным инструментом для оценки спастичности в локтевом, лучезапястном и голеностопном суставах [22].

Одним из способов, позволяющим преодолеть часть методологических проблем в оценке эффективности реабилитации, является ориентация на исходы, определяемые пациентами и отражающие то, что для них важно. В реабилитации необходимо принимать во внимание цели пациента. Определение целей служит ядром эффективной реабилитации [47]. Процесс постановки целей позволяет перейти к оценке эффективности на основе наиболее желаемых для пациента исходов. Большая часть пациентов заинтересована не столько в объективной оценке их психофизиологических функций и факте достижения цели, сколько в субъективной оценке собственного прогресса. Вероятность достижения целей увеличивается, если пациенты участвовали в их постановке. С другой стороны, объективная оценка динамики, несомненно, представляет интерес для клиницистов, исследователей и плательщиков за медицинскую помощь [4]. Подход к оценке исходов на основе определенных пациентом целей получил название *шкалирования достижения целей* (goal attainment scaling). Шкалирование достижения целей — это математический метод вычисления суммарной оценки, отражающей, в какой мере были достигнуты цели пациента. Эта суммарная оценка вычисляется как среднее для различных исходов с учетом коэффициентов их относительной важности, различного количества исходов и корреляций между шкалами, применяющимися для количественной оценки исходов. Шкалирование достижения целей является перспективным способом изучения эффективности реабилитационных мероприятий, который не подменяет, а дополняет традиционные оценки исходов. В классическом виде этот способ сложен и связан с большими затратами времени, поэтому вряд ли пригоден для рутинного применения. Однако недавно был предложен упрощенный вариант шкалирования достижения целей, который может быть использован в повседневной работе:

Намного хуже, чем ожидалось	–2
Несколько хуже, чем ожидалось	–1
Ожидаемый исход	0
Несколько лучше, чем ожидалось	+1
Намного лучше, чем ожидалось	+2

#### Последствия спастичности

Очаговое поражение двигательной коры или внутренней капсулы сначала проявляется полным

отсутствием произвольных движений в ВК и/или НК, мышечной гипотонией и утратой сухожильных рефлексов. Оживление сухожильных рефлексов паретичных конечностей обычно происходит в течение 48—72 ч (реже — спустя 4—29 дней). На протяжении короткого периода становится заметным увеличение мышечного тонуса в сгибателях кисти и пальцев, а также в подошвенных сгибателях стопы. Вследствие преобладания тонуса мышц, получающих не только пирамидную иннервацию, ВК приобретает характерное положение приведения/сгибания, а НК — приведения/разгибания [9]. В течение 1—38 дней от начала заболевания появляются клонус подошвенных сгибателей стопы и феномен «складного ножа». По мере восстановления произвольных движений спастичность может уменьшаться, но сухожильные рефлексы длительно остаются повышенными, даже в случае полного восстановления движений. В течение первого месяца формируется спастический гипертонус, имеющий характерный паттерн (поза Вернике — Манна):

- приведение и внутренняя ротация плеча;
- сгибание в локтевом суставе;
- пронация предплечья;
- сгибание кисти и пальцев;
- приведение и разгибание бедра;
- разгибание колена;
- подошвенное сгибание и выворот стопы внутрь.

При отсутствии функционально полезных произвольных движений спастичность постепенно ведет к развитию мышечных контрактур. Выраженное сгибание кисти и пальцев ВК затрудняет проведение гигиенических процедур и одевание, а патологическая поза НК мешает обуваться и перемещаться, включая передвижение в кресле. Таким образом, внося вклад в сохранение патологической позы, спастичность оказывает влияние на многие аспекты повседневной жизнедеятельности. Боль, источником которой являются суставы и околосуставные ткани, может усиливать спастичность. Чрезмерные реакции на кожные раздражители вызывают болезненные спазмы сгибателей и разгибателей, что затрудняет сидение и перемещение, нарушает сон [6].

При выполнении функционально полезных произвольных движений могут возникать затруднения за счёт одновременного сокращения мышц агонистов и антагонистов. Например, одновременное сокращение двуглавой и трехглавой мышц руки может существенно нарушать движения руки (в частности, перемещение предметов), а одновременное сокращение сгибателей и разгибателей предплечья не позволяет разогнуть пальцы и ослабить рукопожатие. В НК произвольное сгибание колена, обусловленное повышенной активностью задних мышц бедра, может лишить возможности стоять и ходить, а динамическая деформация стопы —

быть причиной падений, вызванных «цеплянием» большого пальца за землю. Наличие клонуса часто влияет на постановку стопы при стоянии и ходьбе. Патологическая активность мышц стопы вызывает болезненное сгибание большого пальца и затруднения при ходьбе. При замедлении двигательного восстановления на этапе синкинезий серьезной проблемой надолго остаются ассоциированные движения. Однако не все последствия спастичности оказывают неблагоприятное влияние. Например, спастичность разгибателей бедра и колена может помочь поддерживать вес тела при опоре на соответствующую НК, действуя подобно лонгете [6].

### **Значение спастичности у постинсультных больных**

В основе двигательных нарушений при инсульте, несомненно, лежат «негативные» симптомы (слабость мышц и потеря ловкости), роль «позитивных» симптомов (спастичности) понятна не полностью [30]. В первых исследованиях не было зафиксировано улучшения функциональных исходов после антиспастического лечения, поэтому нельзя было сделать однозначных выводов о влиянии спастичности на повседневную жизнедеятельность. Спастичность может быть причиной деформаций, боли, ограничения функции и развития контрактур [38]. У постинсультных больных спастичность нередко затрудняет произвольные движения, особенно на фоне снижения мышечной силы [36].

### **Лечение спастичности**

Лечение спастичности часто не приносит желаемых результатов, особенно у пациентов, которые перенесли инсульт [36]. Междисциплинарный подход позволяет добиться лучших результатов как на этапе оценки, так и в процессе лечения. Вмешательства должны быть направлены на профилактику патологических поз туловища и конечностей и облегчение нормальных движений в контексте целенаправленных функциональных тренировок. Коррекцию спастичности рекомендуется проводить в тех случаях, когда она является причиной боли или снижения функции, затрудняет уход и повышает риск осложнений [39]. В лечении спастичности можно условно выделить следующие элементы [21, 38]:

1) выявление и устранение провоцирующих факторов (обычно болевого синдрома, обусловленного такой патологией, как длительные запоры, тромбозы глубоких вен, пролежни, инфекции, центральная боль);

2) физическая реабилитация, включая активные и пассивные движения и придание пациенту правильной позы при сидении и лежании для предотвращения развития контрактур (модификация примитивных тонических и вестибулярных рефлексов, высвободившихся из-под контроля коры);

3) непосредственное лечение выявленной спастичности с использованием электростимуляции, хирургических вмешательств и фармакотерапии.

### Физическая реабилитация

Физическая реабилитация направлена на улучшение движений, в том числе за счет нормализации мышечного тонуса. Начинать следует с простых мероприятий, таких как придание правильного положения, растяжение мышц (стретчинг) и упражнения [21, 38]. В физической реабилитации с успехом используют несколько методов, какой из них является наиболее эффективным, пока сказать сложно. В. Bobath подчеркивает важность уменьшения спастичности и примитивных постуральных рефлексов (за счет позы и контролируемого растяжения мышц конечностей) перед тем, как начинать произвольные движения в паретичных конечностях [7]. S. Brunnstrom акцентирует внимание на синергиях — стимуляции активности слабых агонистов путем либо сокращения соответствующих мышц противоположной конечности, либо проксимальных мышц паретичной конечности [8]. J. Carr и H. Sheperd являются сторонниками теории «двигательного переобучения» [11].

Важным аспектом профилактики и лечения патологической позы конечностей является поддержание полного объема движений во всех суставах за счет регулярных активных и пассивных движений (как минимум, 2 ч в течение суток), а также за счет ортезов и гипсовых повязок для обеспечения растяжения мышц. Применение ортезов зависит от вида деформации, объема произвольных движений и удобства для пациента. У больных с варусной деформацией стопы применение ортезов позволяло улучшить функцию ходьбы [19]. Для ВК рекомендуется использовать термопластичные шины, в то время как для НК чаще отдают предпочтение жестким или укрепленным стержнями полипропиленовым лонгетам, которые способны выдерживать нагрузку при ходьбе.

### Электростимуляция

Данных, подтверждающих эффективность электростимуляции как антиспастического лечения, сравнительно мало. Чрескожная стимуляция нерва, которая проводится в соответствующем дерматоме, может привести к кратковременному уменьшению спастичности. Электростимуляция также используется для компенсации пареза мышц, вызывающего варусную деформацию стопы. Электростимуляция общего малоберцового нерва у пациентов с длительно существующим гемипарезом позволяла повысить скорость ходьбы [10].

### Хирургические вмешательства

Хирургические вмешательства, которые используют для лечения постинсультной спастичности,

можно разделить на две группы: операции на нервах и операции с целью коррекции скелетно-мышечных деформаций. Хирургическое пересечение спинномозговых корешков (ризотомия) или периферических нервов обычно рассматривают как метод лечения в тех случаях, когда консервативное лечение не принесло желаемых результатов. Этот подход неприемлем для смешанных нервов из-за риска дизестезий, хотя селективная тиббиальная нейротомия при спастичности икроножных мышц может улучшить тыльное сгибание стопы [17]. Хирургическая пластика сухожилий и мышц в сочетании с длительным применением ортезов в послеоперационный период может быть эффективна при лечении стойких деформаций НК (например, удлинение ахиллова сухожилия для коррекции варусной деформации стопы). Удлинение сгибателей пальцев на предплечье и сгибателей локтя может способствовать улучшению функции ВК.

### Медикаментозное лечение

Выбор лекарственных средств, используемых для лечения спастичности, зависит от характера функциональных и тонусных нарушений. По мере совершенствования направленных лечебных вмешательств, по-видимому, будет уменьшаться значение системного антиспастического лечения (баклофен, тизанидин), по крайней мере, в тех случаях, когда спастичность носит локальный характер и/или проводится активная реабилитация [6].

Баклофен является действенным антиспастическим средством, которое при постепенном повышении дозы (поддерживающая доза до 100 мг/сут) обычно хорошо переносится, но отрицательно влияет на силу мышц, особенно здоровых конечностей. В связи с этим баклофен может увеличивать потребность в посторонней помощи и у пациентов с инсультом не является препаратом первой линии. Следует обратить внимание на потенциальные лекарственные взаимодействия (например, антагонистом баклофена может быть ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин). Интратекальная инфузия баклофена с помощью специальной помпы эффективна при рефрактерной спастичности в нескольких группах мышц обеих НК (например, при спинальной травме, рассеянном склерозе). При односторонней спастичности после инсульта имеется опасность снижения силы мышц здоровой НК, поэтому интратекальная инфузия баклофена не показана. Однако у трех пациентов после инсульта с длительно существующей гемиплегией и грубой спастичностью в НК постоянная интратекальная инфузия баклофена приводила к уменьшению спастичности без снижения силы мышц здоровой НК [26].

Более новое антиспастическое средство — тизанидин (антагонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов) — с успехом применяется при рассеянном склерозе и

спинальной травме. Считается, что его эффекты опосредованы нейронами в *locus ceruleous* и ингибиторными вставочными нейронами спинного мозга. Как и баклофен, тизанидин, по-видимому, оказывает антиноцицептивное действие. Хотя влияние тизанидина на силу мышц здоровых конечностей выражено меньше, чем баклофена, имеется мало доказательств его эффективности у постинсультных больных, поэтому широкое использование тизанидина не рекомендуется. Дантролен, являясь мощным антиспастическим средством, может вызывать мышечную слабость, обладает гепатотоксичностью и не имеет доказанных преимуществ у больных с инсультом. Диазепам нарушает ходьбу и негативно влияет на когнитивные функции. Оба эти лекарственных средства не следует широко использовать для лечения постинсультной спастичности. В последнее время наблюдается интерес к антиспастическому действию габапентина, однако убедительных доказательств его эффективности после инсульта пока нет [6].

Нарушения, обусловленные отклонениями со стороны отдельных мышц или мышечных групп, наводят на мысль о локальном антиспастическом лечении, лишенном побочных действий, характерных для системной терапии. В настоящее время существуют два основных метода направленного антиспастического лечения: чрескожная блокада нервов с помощью фенола (или этанола) и внутримышечное введение ботулотоксина (Бонт).

Блокады нервов с использованием фенола в прошлом успешно применяли для коррекции патологической позы ВК и НК через 6 месяцев и более после инсульта. Химическая денервация *n. tibialis posterior* ведет к уменьшению деформации стопы, а *n. ischiadicus* — устраняет непровольное сгибание колена [33]. Эффект сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет. Существенным недостатком лечения фенолом является высокий риск осложнений, таких как дизестезии, обусловленные повреждением сенсорных волокон смешанных нервов, и окклюзии близлежащих сосудов вследствие повреждения их стенки. Блокады фенолом не рекомендуется проводить на ВК, хотя на НК их еще используют в некоторых центрах. Раствор этилового спирта (50 %) использовался как альтернатива фенолу, но оказался менее эффективным.

Бонт типа А (Бонт-А) является средством для лечения спастичности, которое не вызывает нарушений чувствительности. Сочетание инъекций Бонт-А и реабилитации является методом выбора для лечения локальной спастичности после инсульта (Intercollegiate Stroke Working Party, 2008; Royal College of Physicians, 2009). Внутримышечная инъекция Бонт-А приводит к химической денервации за счет блокирования нервно-мышечной передачи, тем самым уменьшая сократимость

мышц, вызванную гиперактивностью  $\alpha$ -мотонейронов [15]. Длительность действия в среднем составляет около 3 месяцев. Механизмы, за счет которых ослабевает эффект Бонт-А, изучены не полностью. Ранее было принято считать, что это обусловлено спраунтингом аксонов с формированием новых нервно-мышечных соединений [2]. Однако в последнее время значение спраунтинга аксонов в синаптической пластичности поставлено под сомнение. Ослабление эффекта Бонт-А связывают с замещением протеина SNAP-25 (белок, ответственный за экзоцитоз, который расщепляется Бонт-А) и деградацией легкой цепи Бонт-А [14]. Недавно было высказано предположение, что Бонт-А также блокирует высвобождение сенсорных нейромедиаторов [3]. Так, при лечении Бонт-А часто отмечается уменьшение болевого синдрома, причем этот эффект нередко предшествует расслаблению мышц. Анальгезирующее действие можно объяснить блокированием сенсорных нейромедиаторов [35].

### Ботулотоксин

Бонт продуцируется грамположительной анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*. Клинические проявления ботулизма могут появиться вследствие употребления в пищу обсемененных продуктов или после попадания токсина в рану. Среди Бонт можно выделить 7 нейротоксинов: А, В, С, D, Е, F и G, которые имеют сходную структуру, но отличаются по иммунологическим свойствам. У человека ботулизм вызывают типы А, В, Е и изредка F. Молекула Бонт изначально синтезируется как одна цепь (150 кД), которая затем подвергается ферментативному расщеплению. Окончательная молекула состоит из легкой (50 кД) и тяжелой (100 кД) цепей, соединенных дисульфидным мостиком. Впервые идею терапевтического использования Бонт высказал немецкий врач Kerner (1786—1862), описавший клинические проявления ботулизма и назвавший Бонт «колбасным ядом». В 1870 г. другой немецкий врач Muller предложил название ботулизм (от лат. *botulus* — колбаса). В 1928 г. д-р Sommer из университета Калифорнии (Сан-Франциско, США) впервые выделил и очистил Бонт-А, а в 1950 г. д-р Vernon Brooks обнаружил, что, если ввести Бонт-А в гиперактивную мышцу, то он блокирует нервно-мышечную передачу путем блокирования высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний. В 1980 г. д-р Alan B. Scott из Института исследования глаза Smith-Kettlewell впервые применил Бонт-А у человека для лечения косоглазия. В 1989 г. в США было выдано официальное разрешение на клиническое применение Бонт-А для лечения косоглазия, блефароспазма и лицевого гемиспазма у детей моложе 12 лет. В последующие годы Бонт-А завоевал широкую популярность как средство для местного лечения

спастичности, мышечных болей, мышечной дистонии, подмышечного гипергидроза и других расстройств, а также как косметологическое средство для лечения морщин. Американская академия неврологии рекомендует использовать БоНТ-А для лечения цервикальной дистонии, блефароспазма, фокальной дистонии ВК, ларингеальной дистонии, эссенциального тремора ВК, а также рассматривать БоНТ-А как одно из возможных средств для лечения лицевого гемиспазма, фокальной дистонии ВК и тиков [41]. Также проводится изучение безопасности и эффективности БоНТ типа В (БоНТ-В), и в настоящее время на рынке США и Европы уже представлены препараты на основе БоНТ-В. Проводятся исследования БоНТ типа F, который является перспективным средством у пациентов с иммунологической резистентностью к БоНТ-А и БоНТ-В [23, 37].

### Препараты БоНТ-А

Препараты БоНТ-А представленные на рынке, имеют как сходство, так и существенные отличия. В Украине и в большинстве стран Европы зарегистрирован Диспорт (производства Ipsen). По некоторым сведениям, Диспорт отличается от своих конкурентов более быстрым наступлением и большей продолжительностью эффекта (<http://www.realflex.com/question/reloxin-vs-botox-whats-difference>). После очистки Диспорт разбавляют человеческим альбумином, лиофилизируют, помещают во флаконы и запечатывают. Порошок Диспорта должен храниться в холодильнике при температуре 2—8 °С и разводиться 1—5 мл физиологического раствора непосредственно перед употреблением. Во флаконе Диспорта содержится 4,35 нг БоНТ-А, что составляет 500 ЕД. Важно помнить, что мощность различных препаратов БоНТ-А неодинакова, поэтому дозы специфичны для каждого из препаратов и не являются взаимозаменяемыми [23, 34].

### Клиническая эффективность БоНТ-А при лечении постинсультной спастичности

Внутримышечные инъекции БоНТ-А способствуют уменьшению спастичности при рассеянном склерозе, инсульте, черепно-мозговой травме и повреждениях спинного мозга. Результаты различных исследований свидетельствуют об эффективности БоНТ-А в лечении спастичности после инсульта. Анализ исходов, которые оценивали с помощью Шкалы общей оценки (Global Assessment Scale), продемонстрировал статистически значимое улучшение при лечении БоНТ-А по сравнению с плацебо (улучшение документировано у 87,5 и 50 % испытуемых соответственно,  $p < 0,00001$ ). Оценить влияние лечения БоНТ-А на функциональные исходы довольно сложно, так как в опубликованных исследованиях оценка функци-

ональных исходов либо не проводилась, либо применявшиеся шкалы были недостаточно чувствительны, чтобы зафиксировать изменения [36].

Спастичность мышц ВК встречается у 20—30 % больных после инсульта [42]. У пациентов со спастичностью нередко развивается патологическая поза ВК, затрудняющая личную гигиену, одевание и другую активность. Хотя взаимоотношения между спастичностью и двигательными функциями неоднозначны, считается, что спастичность затрудняет активную деятельность ВК (повышенный тонус мышц плеча ограничивает возможность дотянуться до предметов, спастичность сгибателей пальцев мешает разгибанию кисти и пальцев) [1, 25]. Кроме того, спастичность ассоциируется с болевым синдромом, который может быть обусловлен мышечным спазмом или тугоподвижностью суставов [40].

В настоящее время опубликованы результаты более чем 15 рандомизированных контролируемых клинических испытаний БоНТ-А при лечении спастичности ВК, которые были обобщены в 5 систематических обзорах. В большинстве исследований использовался Диспорт, который вводили в несколько мышц ВК. Критерии отбора участников, схемы лечения БоНТ-А и оценки исхода в различных исследованиях заметно отличались. Время от начала заболевания до начала лечения БоНТ-А варьировало от нескольких дней до 1 года. В большинстве исследований БоНТ-А вводили в заранее определенную комбинацию точек на предплечье и плече (*mm. flexor digitorum superficialis, flexor digitorum profundus, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, biceps brachii, brachioradialis*). При лечении боли в плече инъекции БоНТ-А проводили в *m. subscapularis* или *m. pectoralis major*. В исследованиях с использованием Диспорта его суммарная доза варьировала от 350 до 1500 ЕД. Лечение БоНТ-А, как правило, дополняли физической реабилитацией. В большинстве исследований исходы оценивали в период между 2 и 12 неделями после лечения [39].

Результаты исследований последовательно демонстрировали статистически значимое снижение мышечного тонуса у пациентов, которым было проведено лечение БоНТ-А, по сравнению с контролем. Обычно сообщалось о снижении оценки по шкале Эшворта/модифицированной шкале Эшворта на 1 балл. В двух исследованиях с проведением повторной ботулинотерапии было документировано дальнейшее снижение тонуса после второй серии инъекций. Из четырех исследований, в которых оценивался объем движений, статистически значимое улучшение в основной группе было зарегистрировано в двух. Из четырех исследований, в центре внимания которых была боль в плече, преимущества активного лечения были подтверждены в двух. В четырех исследованиях после

лечения БоНТ-А по сравнению с плацебо было документировано статистически значимое улучшение способности ВК выполнять действия. Улучшение повседневной жизнедеятельности согласно индексу Бартела было зафиксировано в одном из четырех исследований, в которых использовали данный инструмент. Ни в одном из исследований не было выявлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами по Шкале функциональной независимости (Functional Independence Measure) и по качеству жизни. Однако в шести исследованиях, в которых пациентов или их врачей просили оценить, помогло ли лечение в целом, оценки в группе БоНТ-А были значимо лучше, чем в группе плацебо [39].

Таким образом, результаты всех исследований лечения постинсультной спастичности с помощью БоНТ-А свидетельствуют о снижении мышечного тонуса. По заключению авторов, общие результаты лечения положительно оценивались пациентами и/или врачами. Выводы о влиянии БоНТ-А на другие параметры исхода были различными [16, 36]. Данные о влиянии лечения на болевой синдром оказались противоречивыми, а существенных преимуществ в отношении повседневной жизнедеятельности продемонстрировать не удалось. Повторное введение БоНТ-А в ВК, которое изучалось в двух исследованиях, в обеих когортах сопровождалось дальнейшим снижением мышечного тонуса [39].

### Безопасность ботулинотерапии

В проведенных исследованиях не выявлено статистически значимых различий частоты неблагоприятных событий в группах БоНТ-А и плацебо ( $p = 0,41$ ), поэтому лечение БоНТ-А считается безопасным [36]. Несмотря на высокую токсичность БоНТ-А, его локальные инъекции хорошо переносятся и практически не сопровождаются серьезными побочными эффектами [29]. Все зарегистрированные неблагоприятные события можно разделить на местные и общие. Местные реакции включают покраснение, сыпь и отек в месте инъекции. Если БоНТ-А достигает близлежащих мышц, он может вызвать их слабость. Системные побочные эффекты включают повышенную утомляемость, слабость и гриппоподобные симптомы. Если БоНТ-А попадает в кровоток, он может оказывать влияние на отдаленные мышцы, вызывая дисфагию или слабость дыхательных мышц, хотя такие случаи крайне редки. У пациентов с дисфа-

гией или аспирацией в анамнезе лечение следует проводить с особой осторожностью. Кроме того, всем пациентам следует рекомендовать обращаться за медицинской помощью в случае нарушений глотания. БоНТ-А следует использовать с особой осторожностью в случае нервно-мышечных заболеваний, таких как *myasthenia gravis*, так как после введения данного средства может нарастать мышечная слабость. Поскольку аминогликозидные антибиотики и деполяризующие мышечные релаксанты могут усиливать эффекты БоНТ-А, их использования после лечения БоНТ-А следует избегать.

Отдельного внимания заслуживает вопрос об иммунологической резистентности к БоНТ-А. Еще на заре терапевтического использования БоНТ-А было высказано мнение, что он будет индуцировать выработку антител, которые могут быть причиной неэффективности лечения. На сегодняшний день недостаточно сведений о частоте выработки антител на препараты БоНТ-А и доказательств наличия связи между антителами и неэффективностью лечения. Факторами риска образования антител являются короткий перерыв между инъекциями и использование БоНТ-А в высоких дозах [27].

### Выводы

Двигательные нарушения являются одним из распространенных последствий инсульта, которые существенно ограничивают повседневную жизнедеятельность. Наибольший вклад в восстановление движений после инсульта, по-видимому, вносят спонтанные процессы, хотя результаты исследований и наш собственный опыт свидетельствуют о пользе реабилитации, особенно при умеренном и тяжелом неврологическом дефиците. Важную роль в постинсультных двигательных нарушениях может играть спастичность мышц. Локальные инъекции БоНТ-А являются оптимальным подходом к лечению спастичности мышц конечностей после инсульта, позволяющим снизить тонус мышц и облегчить активные и пассивные движения. Однако комплексная физическая реабилитация после инсульта имеет большее значение, чем лечение двигательных расстройств отдельных групп мышц. Более того, имеются веские основания полагать, что любое лечебное вмешательство с целью коррекции двигательных расстройств и/или спастичности будет недостаточно эффективным, если оно не будет частью программы междисциплинарной постинсультной реабилитации.

## Литература

1. Ada L., O'Dwyer N., O'Neill E. Relation between spasticity, weakness and contracture of the elbow flexors and upper limb activity after stroke: an observational study // *Disabil. Rehabil.*— 2006.— Vol. 28 (13—14).— P. 891—897.
2. Angaut-Petit D., Molgo J., Comella J.X. et al. Terminal sprouting in mouse neuromuscular junctions poisoned with botulinum type A toxin: morphological and electrophysiological features // *Neurosci.*— 1990.— Vol. 37 (3).— P. 799—808.
3. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A // *Neurotoxicology.*— 2005.— Vol. 26 (5).— P. 785—793.
4. Areas of consensus and controversy about goal setting in rehabilitation: a conference report // *Clin. Rehabilitation.*— 2009.— Vol. 23.— P. 334—344.
5. Bard G., Hirschberg G.G. Recovery of voluntary motion in upper extremity following hemiplegia // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 1965.— Vol. 46.— P. 567—572.
6. Bhakta B.B. Management of spasticity in stroke // *Br. Med. Bull.*— 2000.— Vol. 56 (2).— P. 476—485.
7. Bobath B. Adult hemiplegia evaluation and treatment.— 3rd ed.— London: Heinemann, 1990.
8. Brunnstrom S. Movement therapy in hemiplegia.— New York: Harper and Row, 1970.
9. Bruno-Petrina A. Motor recovery in stroke // *eMedicine*, 2009 (<http://emedicine.medscape.com/article/324386-print>).
10. Burndge J.H., Taylor P.N., Hagan S.A. et al. The effects of common peroneal stimulation on effort and speed of walking: a randomised controlled trial with chronic hemiplegic patients // *Clin. Rehabil.*— 1997.— Vol. 11.— P. 201—210.
11. Carr J.H., Shepherd R.B. A Motor relearning programme.— 2nd ed.— London: William Heinemann, 1982.
12. Dharmoon M.S., Moon Y.P., Paik M.C. et al. Long-term functional recovery after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study // *Stroke.*— 2009.— Vol. 40 (8).— P. 2805—2811.
13. Dobkin B.H. Rehabilitation after stroke // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— 352.— P. 1677—1684.
14. Dolly J.O., Aoki K.R. The structure and mode of action of different botulinum toxins // *Eur. J. Neurol.*— 2006.— 13 (suppl. 4).— P. 1—9.
15. Dressler D., Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations // *Disabil. Rehabil.*— 2007.— 29 (23).— P. 1761—1768.
16. Elia A., Filippini G., Calandrella D., Albanese A. Botulinum neurotoxins for post stroke spasticity in adults: a systematic review // *Mov. Disord.*— 2009.— 24 (6).— P. 801—812.
17. Feve A., Decq P., Fihpetti P. et al. Physiological effects of selective tibial neurotomy on lower limb spasticity // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1997.— 63.— P. 575—578.
18. Fletcher B.J., Dunbar S., Coleman J. et al. Cardiac precautions for non-acute inpatient settings // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*— 1993.— 72 (3).— P. 140—143.
19. Hesse S., Werner C., Matthias K. et al. Non-velocity related effects of a rigid double-stopped ankle-foot orthosis on gait and lower limb muscle activity of hemiparetic subjects with equinovarus deformity // *Stroke.*— 1999.— 30.— P. 1855—1961.
20. High-intensity, repetitive rehabilitation improves function, quality of life in chronic stroke patients. *Medscape Medical News*, 2010 (<http://www.medscape.com/viewarticle/717720>).
21. Intercollegiate Stroke Working Party. National Clinical Guideline for // *Stroke.*— 2008.— 3rd ed.— London: Royal College of Physicians.
22. Johnson G.R. Measurement of spasticity. In: *Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity First Edition* / Ed. by M.P. Barnes., G.R. Johnson.— Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
23. Kedlaya D. Botulinum toxin, overview. *eMedicine*, 2008 (<http://emedicine.medscape.com/article/325451-overview>).
24. Lance J.W. Symposium synopsis. In: *Spasticity: Disordered Motor Control* / Ed. by R.G. Feldman, R.R. Young, W.P. Koella.— Chicago: Symposium Specialists Inc, 1980.
25. Leonard C.T., Gardipee K.A., Koontz J.R. et al. Correlation between impairment and motor performance during reaching tasks in subjects with spastic hemiparesis // *J. Rehabil. Med.*— 2006.— 38 (4).— P. 243—249.
26. Meythaler J.M., Guin-Renfroe S., Hadley M.N. Continuously infused intrathecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*— 1999.— 78.— P. 247—253.
27. Moore P., Naumann M. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. In: *Handbook of Botulinum Toxin Treatment (Second Edition)* / Ed. by P. Moore, M. Naumann.— Oxford: Blackwell Science Ltd, 2003.
28. National Audit Office. Reducing brain damage: faster access to better stroke care.— London: The Stationary Office, 2005.
29. Naumann M., Albanese A., Heinen F. et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use // *Eur. J. Neurol.*— 2006.— 13 (suppl. 4).— P. 35—40.
30. O'Dwyer N.J., Ada L., Neilson P.D. Spasticity and muscle contracture following stroke // *Brain.*— 1996.— 119.— P. 1737—1719.
31. Pandyan A.D., Gregoric M., Barnes M.P. et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement // *Disabil. Rehabil.*— 2005.— 27 (1-2).— P. 2—6.
32. Paolucci S., Grasso M.G., Antonucci G. Mobility status after inpatient stroke rehabilitation: 1-year follow-up and prognostic factors // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 2001.— 82 (1).— P. 2—8.
33. Petrillo C.R., Knoploch S. Phenol block of the tibial nerve for spasticity: a long term follow-up study // *Int. Dis. Stud.*— 1988.— 10.— P. 97—100.
34. Pickett A. Dysport: pharmacological properties and factors that influence toxin action // *Toxicol.*— 2009.— 54 (5).— P. 683—689.
35. Rosales R.L., Bigalke H., Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations // *Eur. J. Neurol.*— 2006.— 13 (suppl. 1).— P. 2—10.
36. Rosales R.L., Chua-Yap A.S. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity // *J. Neurol. Transm.*— 2008.— 115.— P. 617—623.
37. Rossetto O., Montecucco C. How botulinum toxins work. In: *Handbook of Botulinum Toxin Treatment (Second Edition)* / Ed. by P. Moore, M. Naumann.— Oxford: Blackwell Science Ltd, 2003.
38. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy and Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. *Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin. National Guidelines 2009.*— London: Royal College of Physicians, 2009.
39. Shaw L., Rodgers H. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke // *Exp. Rev. Neurother.*— 2009.— 9 (12).— P. 1713—1725.
40. Sheehan D.G. Is spasticity painful? // *Eur. J. Neurol.*— 2009.— 16 (2).— P. 157—158.
41. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.*— 2008.— 70.— P. 1699—1706.
42. Sommerfeld D.K., Eek E.U.B., Svensson A.-K. et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations // *Stroke.*— 2004.— 35 (1).— P. 134—139.
43. *Stroke recovery and rehabilitation* / Ed. by J. Stein, R.L. Harvey, R.F. Macko et al.— New York: Demos Medical Publishing, 2009.
44. Turner-Stokes L. Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide // *Clin. Rehabil.*— 2009.— 23.— P. 362—370.
45. Twitchell T.E. The restoration of motor function following hemiplegia in man // *Brain.*— 1951.— 74 (4).— P. 443—480.
46. Wade D.T., Hower R.L., David R.M., Enderby P.M. Aphasia after stroke: natural history and associated deficits // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1986.— 49 (1).— P. 11—16.
47. Wade D.T. Goal setting in rehabilitation: an overview of what, why and how // *Clin. Rehabil.*— 2009.— 23.— P. 291—295.
48. Wood D.E., Burridge J.H., van Wijck F.M. et al. Biomechanical approaches applied to the lower and upper limb for the measurement of spasticity: a systematic review of the literature // *Disabil. Rehabil.*— 2005.— 27 (1-2).— P. 19—32.

В.О. ЯВОРСЬКА, Ю.В. ФЛОМІН, А.В. ГРЕБЕНЮК

## **Відновлення рухових функцій після інсульту: сучасний погляд на лікування спастичності**

Рухові порушення часто трапляються після інсульту і істотно обмежують функціональні можливості хворих. Хоча оптимальну організацію допомоги поки не визначено, вважається важливим починати лікування в гострий період інсульту. Спастичність м'язів може відігравати ключову роль у порушеннях рухових функцій після інсульту. Місцеві ін'єкції ботулотоксину А є безпечним і ефективним способом лікування постінсультної спастичності, що дає змогу як знизити тонус м'язів, так і полегшити активні і пасивні рухи. Доказів позитивного впливу лікування ботулотоксином А на повсякденну життєдіяльність поки недостатньо, у зв'язку з цим слід вибирати реалістичні цілі лікування. Комплексне відновлення рухів після інсульту має більше значення, ніж усунення окремих рухових розладів, таких як слабкість м'язів або спастичність. Ефективність будь-якого лікувального втручання, спрямованого на рухове відновлення і лікування спастичності після інсульту, буде недостатньою, якщо це лікування не є частиною комплексної програми реабілітації.

**Ключові слова:** інсульт, рухові порушення, спастичність, ботулотоксин А.

V.A. YAVORSKAYA, Yu.V. FLOMIN, A.V. GREBENYUK

## **Motor recovery after stroke: current view on treatment for spasticity**

Motor impairments are common stroke sequelae that cause significant functional limitations. Although optimal care is not established, starting treatment in the acute stroke is thought to be important. Spasticity may play a key role in poststroke motor dysfunction. Local injections of botulinum toxin A proved to be safe and effective treatment for post-stroke spasticity which results in decrease in muscle tone as well as active and passive movements facilitation. There is insufficient evidence suggesting positive influence of botulinum toxin A treatment on activities of daily living, thus goals set for the treatment should be realistic. Recovery of complex movements after stroke is more important, than improvement in single motor impairments such as muscle weakness or spasticity. Effect of any intervention aimed at motor recovery and treatment of spasticity after stroke will be unsatisfactory if it is not included in comprehensive rehabilitation program.

**Key words:** stroke, motor impairment, spasticity, botulinum toxin A.



В.С. МЕЛЬНИК

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

## Стан цереброваскулярної реактивності у гострий період інфаркту мозку

**Мета** — вивчити особливості змін цереброваскулярної реактивності в гострий період інфаркту мозку за результатами дослідження метаболічного та міогенного механізмів авторегуляції мозкового кровотоку.

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 47 пацієнтів (19 чоловіків та 28 жінок, середній вік —  $(67,1 \pm 1,9)$  року) в гострий період інфаркту мозку. В дослідження включали лише пацієнтів, що вперше перенесли гострі порушення мозкового кровотоку. Хворих розподілили на дві групи: 1-ша група — 27 пацієнтів з інфарктом мозку півкульної локалізації; 2-га — 20 пацієнтів з інфарктом у судинах вертебробазиллярного басейну. Контрольна група складалася з 10 осіб без гострого порушення мозкового кровотоку в анамнезі, середній вік —  $(65,7 \pm 1,7)$  року. Цереброваскулярну реактивність досліджували методом транскраніальної доплерографії з використанням функціональних проб з навантаженням, які послідовно активували метаболічний та міогенний механізми авторегуляції мозкового кровотоку.

**Результати.** У пацієнтів 1-ї групи переважав декомпенсований тип мозкової гемодинаміки, а також зареєстровано достовірне зниження індексу реактивності на гіперкапічну пробу з затримкою дихання порівняно з групою контролю ( $1,09 \pm 0,06$  та  $1,39 \pm 0,04$  відповідно,  $p < 0,005$ ), що свідчить про виснаження вазодилаторного компонента цереброваскулярної реактивності. У хворих 2-ї групи також зареєстрували достовірне зниження індексу реактивності на гіперкапічну пробу з затримкою дихання порівняно з групою контролю ( $1,07 \pm 0,06$  та  $1,28 \pm 0,06$  відповідно,  $p < 0,005$ ). Під час проведення ортостатичного навантаження зареєстровано переважання ортостатичної нестійкості, зумовленої дисфункцією міогенного компонента регуляції мозкового кровотоку (зниженням величини індексу реактивності на ортостатичне навантаження порівняно з групою контролю ( $0,71 \pm 0,04$  та  $0,96 \pm 0,07$  відповідно,  $p < 0,005$ ). Виявлені зміни у хворих 2-ї групи, на нашу думку, зумовлені дисфункцією стовбурових структур, які забезпечують центральну регуляцію мозкового кровотоку.

**Висновки.** У пацієнтів з півкульною локалізацією інфаркту мозку переважають порушення метаболічного вазодилаторного механізму авторегуляції мозкового кровотоку; у хворих зі стовбуровим інфарктом мозку додатково реєструються порушення міогенного механізму авторегуляції, а саме, ортостатична нестійкість мозкового кровотоку, зумовлена дисфункцією стовбурових структур.

**Ключові слова:** інфаркт мозку, цереброваскулярна реактивність, транскраніальна доплерографія.

У патогенезі постішемічних порушень виділяють два послідовних патофізіологічних процеси: дефіцит мозкового кровотоку, енергії та формування фокальної церебральної ішемії; патобіохімічні та молекулярні реакції, зумовлені ішемічним та запальним каскадом [2]. Отже, гемодинамічні порушення відіграють ключову роль у розвитку гострої церебральної ішемії, що обґрунтовує необхідність подальшого вивчення змін церебральної гемодинаміки у пацієнтів цієї категорії.

Згідно із сучасними уявленнями, цереброваскулярна реактивність є інтегральним показником

адаптаційних можливостей системи мозкового кровотоку, здатності судин мозку реагувати на умови функціонування, що змінюються, та оптимізувати кровотік відповідно до цих умов [9]. Дослідження цереброваскулярної реактивності, що ґрунтується на об'єктивізації діяльності регуляторних механізмів, які лежать в основі управління мозковим кровотоком та забезпечують його функціональну стійкість, проводять за допомогою функціональних навантажень. Навантаження мають бути дозованими за інтенсивністю та тривалістю, швидко розпочинатися та закінчуватися, імітуючи при-

родні зміни в системі мозкового кровотоку за різних фізіологічних умов [10]. Найбільш доступним, безпечним та відтворюваним методом вивчення судинного резерву є транскраніальна доплерографія [1, 6]. Перевагами цього методу є неінвазивність методики та можливість проводити повторні дослідження. У разі виснаження компенсаторних механізмів, крім констатації факту декомпенсації, метод дає змогу визначити ступінь її вираженості та уточнити напрям змін щодо оптимуму в межах гомеостатичного діапазону [1, 7, 9, 10].

**Мета роботи** — вивчити особливості змін цереброваскулярної реактивності в гострий період інфаркту мозку за результатами дослідження метаболічного та міогенного механізмів авторегуляції мозкового кровотоку.

### Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 47 пацієнтів (19 чоловіків та 28 жінок) в гострий період інфаркту мозку. В дослідження включали лише пацієнтів з гострим ішемічним порушенням мозкового кровотоку, що виникло вперше. Середній вік пацієнтів становив ( $67,1 \pm 1,9$ ) року (від 45 до 83 років). Хворих розподілили на дві групи: 1-ша — 27 пацієнтів з півкульною локалізацією інфаркту мозку: басейн лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА) — 16 (59,3 %), басейн правої середньої мозкової артерії (ПСМА) — 11 (50,7 %) пацієнтів. 2-гу групу склали 20 пацієнтів з інфарктом у судинах вертебробазиллярного басейну.

Оцінку цереброваскулярної реактивності проводили за допомогою транскраніального доплерографа Multigon 500M (Multigon Industries Inc, США). Використовували функціональні проби з навантаженням, які послідовно активували метаболічний та міогенний механізми авторегуляції мозкового кровотоку.

З метою активації метаболічного механізму авторегуляції церебральної гемодинаміки застосовували:

- **пробу з затримкою дихання** (вазодилаторну), яка передбачала затримку дихання на 35—40 с, що призводило до підвищення рівня ендогенного  $\text{CO}_2$  за рахунок тимчасового припинення надходження кисню. Збільшення вмісту  $\text{CO}_2$  у плазмі крові спричиняє подразнення рецепторів синокаротидної ділянки та гладеньком'язових елементів судинної стінки, внаслідок чого відбувається розширення артеріолярного русла, що виявляється зменшенням периферичного опору та збільшенням швидкісних параметрів кровотоку у великих за діаметром інтракраніальних артеріях. Використовували індекс реактивності на гіперкапнічне навантаження ( $\text{IP}_{\text{CO}_2}$ ) [3];

- **гіпервентиляційну пробу** (вазоконстрикторну) — інтенсивне дихання протягом однієї хвилини, внаслідок чого виникає зворотний щодо поперед-

ньої проби судинний ефект: зменшуються швидкісні показники та збільшується величина індексу периферичного опору внаслідок констрикції артеріолярного русла. Використовували індекс реактивності на гіпокапнічне навантаження ( $\text{IP}_{\text{O}_2}$ );

З метою активації міогенного механізму авторегуляції церебральної гемодинаміки застосовували:

- **ортостатичну пробу** — підйом голови пацієнта на  $75^\circ$  відносно горизонтального рівня, внаслідок чого виникало рефлекторне зниження регіонарного артеріального тиску, що призводило до авторегуляторної полісегментарної вазодилатації церебральних артерій: зменшення швидкісних показників кровотоку та підвищення величини індексу периферичного опору в артеріях вілізієвого кола. Використовували індекс реактивності на ортостатичне навантаження ( $\text{IP}_{\text{OH}}$ ).

- **антиортостатичну пробу** — голову хворого опускали на  $45^\circ$  відносно горизонтального рівня, внаслідок чого рефлекторно підвищувався артеріальний тиск, що супроводжувалося полісегментарним авторегуляторним звуженням церебральних артерій з переважною вираженістю реакції на рівні внутрішньомозкових артерій. Артеріолярне русло було дилатованим. Спостерігали збільшення швидкості кровотоку та зниження величини індексу периферичного опору у великих інтракраніальних артеріях. Використовували індекс реактивності на антиортостатичне навантаження ( $\text{IP}_{\text{AOH}}$ ).

Відповідні дослідження проводили для середніх мозкових (СМА) та основної артерій.

Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на момент госпіталізації та на 14-ту добу захворювання за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, USA).

Контрольна група складалася з 10 осіб без гострого порушення мозкового кровотоку в анамнезі, середній вік — ( $65,7 \pm 1,7$ ) року.

### Результати та обговорення

У пацієнтів 1-ї групи вихідний рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS в середньому становив ( $12,7 \pm 1,6$ ) бала: у 12 (44,4 %) — порушення були тяжкими (( $14,5 \pm 0,7$ ) бала), у 9 (33,3 %) — середньої тяжкості (( $11,1 \pm 1,3$ ) бала), у 6 (22,3 %) — легкими (( $7,8 \pm 0,8$ ) бала). У пацієнтів 2-ї групи вихідний неврологічний дефіцит в середньому становив ( $11,5 \pm 1,9$ ) бала: у 8 (40,0 %) — порушення були тяжкими (( $14,9 \pm 1,1$ ) бала), у 7 (35 %) — середньої тяжкості (( $10,5 \pm 1,7$ ) бала), у 5 (25 %) — легкими (( $7,4 \pm 0,6$ ) бала).

Вихідний стан мозкової гемодинаміки у пацієнтів з інфарктом мозку півкульної локалізації свідчив про гемодинамічно значущі стенози іпсилатеральної внутрішньої сонної артерії (ВСА) у 10 (37,0 %) хворих. Здебільшого спостерігали зменшення максимальної швидкості кровотоку (МШК) до ( $57,7 \pm 8,7$ ) см/с і середньої швидкості кровотоку

(СШК) — до  $(31,1 \pm 4,9)$  см/с у ВСА на боці ураженої півкулі мозку, реєстрували ознаки утруднення венозного відтоку. Виявлені зміни свідчили про зниження регіонарної перфузії в ділянці ішемічного вогнища. Механізм зниження швидкості кровотоку був пов'язаний як з вазопаретичними судинними реакціями (що підтверджувалося зниженням величини індексу Пурсело) в ділянці вогнища ішемії, так і зі стенозуювальними змінами у мозкових судинах (про що свідчило зниження величини індексів Стюарта та Гослінга). Спостерігали достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження максимальної та середньої швидкості кровотоку по СМА у ділянці ішемії порівняно з аналогічними показниками у СМА неуразеної півкулі мозку. Виявлені зміни свідчили про зниження регіонарної перфузії в ділянці ішемічного вогнища. Спостерігали також достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження швидкості кровотоку у ВСА ураженої півкулі мозку. Разом з тим показник СШК у СМА неуразеної півкулі відповідав нижній межі норми. Таке зниження регіонарної перфузії у протилежній півкулі свідчило про поширеність змін кровотоку, зниження авторегуляторних механізмів у хворих з інфарктом мозку.

Дослідження реактивності мозкового кровотоку з гіперкапнічною пробою з затримкою дихання у випадку оклюзії ВСА дає змогу оцінити колатеральний резерв кровотоку головного мозку, оскільки гіперкапнія, зумовлена збільшенням концентрації  $CO_2$ , відображує перфузійний тиск у басейні оклюзованої ВСА.

Виділяють три основних типи мозкової гемодинаміки при гіперкапнічній пробі [4, 5, 8]: **стабільний**, за якого показники мозкового кровотоку в спокої та при гіперкапнічній пробі в межах норми; **нестабільний** — за відсутності вираженої міжпівкульної асиметрії в спокої та при зниженні чи появі вираженої міжпівкульної асиметрії показників при гіперкапнічній пробі (понад 30 %) та **декомпенсо-**

**ваний** — за наявності вираженої (понад 15 %) асиметрії показників кровотоку в спокої при будь-яких показниках інтракраніального кровотоку при гіперкапнічній пробі. В усіх 10 пацієнтів з гемодинамічно значущими стенозами іпсилатеральної ВСА і у 11 (64,7 %) — з півкульною локалізацією інфаркту мозку без гемодинамічно значущого стенозу ВСА ми діагностували декомпенсований тип мозкової гемодинаміки, у решти пацієнтів цієї групи — нестабільний тип.

Дослідження метаболічного та міогенного механізмів авторегуляції церебральної гемодинаміки виявило зміни індексів цереброваскулярної реактивності (табл. 1, 2).

Достовірне зниження індексу реактивності на гіперкапнічну пробу з затримкою дихання у хворих 1-ї групи порівняно з групою контролю, на нашу думку, свідчить про виснаження вазодилаторного компонента цереброваскулярної реактивності у хворих з півкульним гострим інфарктом мозку та відносним збереженням вазоконстрикторного компонента (див. табл. 1).

У пацієнтів з локалізацією вогнища інфаркту в судинах вертебробазиллярного басейну зареєстрували зниження максимальної швидкості кровотоку в системі хребтових артерій до  $(28,9 \pm 2,8)$  см/с, що призводило до послаблення компенсаторних авторегуляторних механізмів та спричиняло загальну гіперперфузію судин мозку. У цієї категорії хворих ми також виявили достовірне зниження величини індексу реактивності на гіперкапнічну пробу з затримкою дихання порівняно з групою контролю, що також свідчило про виснаження вазодилаторного компонента цереброваскулярної реактивності (див. табл. 2). Під час проведення ортостатичного навантаження у хворих 2-ї групи ми зареєстрували переважання ортостатичної нестійкості, зумовленої дисфункцією міогенного компонента регуляції мозкового кровотоку, про що свід-

Т а б л и ц я 1

Показники цереброваскулярної реактивності у хворих з інфарктом мозку півкульної локалізації (для СМА)

Група	СМА	$IP_{CO_2}$	$IP_{O_2}$	$IP_{OH}$	$IP_{AOH}$
1-ша	Уражена	$1,09 \pm 0,06^*$	$0,39 \pm 0,05$	$0,79 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,07$
	Неуразена	$1,18 \pm 0,07^*$	$0,4 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,05$
Контрольна		$1,39 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,09$	$1,13 \pm 0,07$

\*  $p < 0,005$  — порівняно з групою контролю.

Т а б л и ц я 2

Показники цереброваскулярної реактивності у хворих з інфарктом мозку в судинах вертебробазиллярного басейну (для основної артерії)

Група	$IP_{CO_2}$	$IP_{O_2}$	$IP_{OH}$	$IP_{AOH}$
2-га	$1,07 \pm 0,06^*$	$0,39 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,04^*$	$1,08 \pm 0,05$
Контрольна		$1,28 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,07$

\*  $p < 0,005$  — порівняно з групою контролю.

чило зниження величини індексу  $IP_{он}$ , пов'язане з дисфункцією стовбурових структур, які забезпечують центральну регуляцію мозкового кровотоку.

### Висновки

Отримані результати засвідчили, що серед пацієнтів з півкульною локалізацією інфаркту мозку

переважають порушення метаболічного вазодилататорного механізму авторегуляції мозкового кровотоку, тоді як серед пацієнтів із стовбуровим інфарктом мозку додатково реєструються порушення міогенного механізму авторегуляції, а саме, ортостатична нестійкість мозкового кровотоку, зумовлена дисфункцією стовбурових структур.

### Література

1. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение.— М.: Интер-Весы, 1993.— 208 с.
2. Віничук С.М. Нові можливості патогенетичної корекції ішемічних уражень тканини головного мозку: погляд на проблему // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 2(70).— С. 5 — 9.
3. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи.— К.: Наук. думка, 1999.— 250 с.
4. Гайдар Б.В. Принципы оптимизации церебральной гемодинамики при нейрохирургической патологии головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1990.— 46 с.
5. Грозовский Ю.Л., Мучник М.С., Куперберг Е.Б. и др. Хирургическое лечение сочетанных поражений сонных артерий и их ветвей // Конструктивная сосудистая хирургия при ишемии головного мозга: Материалы 3-го рабочего совещания.— Рига, 1989.— С. 91—94.
6. Грозовский Ю.Л., Рогулин С.В., Лаврентьев А.В. др. Оценка гемодинамической значимости создания ЭИКМА при односторонней окклюзии внутренней сонной артерии // Тез. докл. на Второй Всесоюз. конф. «Физиология, патофизиология, фармакология мозгового кровообращения» (г.Тбилиси, 10—12 ноября 1988 г.).— Тбилиси, 1988.— С. 60—61.
7. Калашников В.И. Транскраниальная доплерография в дифференциальной диагностике синкопальных состояний // Эхография.— 2000.— Т. 1, № 1.— С. 74—76.
8. Кузнецов А.Н., Вознюк И.А. Справочник по церебральной доплерографии / Под ред. М.М. Одинака.— СПб: РосВМедА, 1999.— 100 с.
9. Лясс С.Ф., Куперберг Е.Б., Грозовский Ю.Л. Регионарный мозговой кровоток и коллатеральный резерв кровоснабжения головного мозга при окклюзии внутренней сонной артерии // Мед. радиол.— 1989.— № 5.— С. 6—13.
10. Митагвария Н.П., Меладзе В.Г., Бегишвили В.Т. Сопряженность миогенного, нейрогенного и метаболіческого механизмов регуляции мозгового кровообращения // Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения.— Ереван, 1984.— С. 112—113.
11. Москаленко Ю.Е. Реактивность мозговых сосудов: физиологические основы, информационная значимость, критерии оценки // Физиол. журн. СССР.— 1986.— Т. 7, № 8.— С. 1027—1038.

В.С. МЕЛЬНИК

## Состояние цереброваскулярной реактивности в острый период инфаркта мозга

**Цель** — изучить особенности изменений цереброваскулярной реактивности в острый период инфаркта мозга по результатам исследования метаболіческого и миогенного механизмов авторегуляции мозгового кровотока.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клинично-неврологическое обследование 47 пациентов (19 мужчин и 28 женщин, средний возраст —  $(67,1 \pm 1,9)$  года) в острый период инфаркта мозга. В исследование включали лишь пациентов, которые впервые перенесли острые нарушения мозгового кровообращения. Больных распределили на две группы: 1-я группа — 27 пациентов с инфарктом мозга полушарной локализации, 2-я — 20 пациентов с инфарктом в сосудах вертебробазилярного бассейна. Контрольная группа состояла из 10 лиц без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, средний возраст —  $(65,7 \pm 1,7)$  года. Цереброваскулярную реактивность исследовали методом транскраниальной доплерографии с использованием функциональных проб с нагрузкой, которые последовательно активировали метаболіческий и миогенный механизмы авторегуляции мозгового кровообращения.

**Результаты.** У пациентов 1-й группы преобладал декомпенсированный тип мозговой гемодинамики, а также зарегистрировано достоверное снижение индекса реактивности на гиперкапническую пробу с задержкой дыхания по сравнению с группой контроля ( $1,09 \pm 0,06$  и  $1,39 \pm 0,04$  соответственно,  $p < 0,005$ ), что свидетельствует об истощении вазодилататорного компонента цереброваскулярной реактивности. У больных 2-й группы также зарегистрировали достоверное снижение индекса реактивности на гиперкапническую пробу с задержкой дыхания по сравнению с группой контроля ( $1,07 \pm 0,06$  и  $1,28 \pm 0,06$  соответственно,  $p < 0,005$ ). Во время проведения ортостатической нагрузки зарегистрировано преобладание ортостатической неустойчивости, обусловленной дисфункцией миогенного компонента регуляции мозгового кровотока (снижение величины индекса реактивности на ортостатическую нагрузку по сравнению с группой контроля ( $0,71 \pm 0,04$  и  $0,96 \pm 0,07$  соответственно,  $p < 0,005$ ). Выявленные изменения, по нашему мнению, обусловлены дисфункцией стволовых структур, которые обеспечивают центральную регуляцию мозгового кровотока.

**Выводы.** У пациентов с полушарной локализацией инфаркта мозга преобладают нарушения метаболіческого вазодилататорного механизма авторегуляции мозгового кровотока; у больных со стволовым инфарктом мозга дополнительно регистрируются нарушения миогенного механизма авторегуляции, а именно, ортостатическая неустойчивость мозгового кровотока, обусловленная дисфункцией стволовых структур.

**Ключевые слова:** инфаркт мозга, цереброваскулярная реактивность, транскраниальная доплерография.

V.S. MELNYK

## State of cerebrovascular reactivity in an acute period of cerebral infarction

**The aim** – to study changes of cerebrovascular reactivity in an acute period of cerebral infarction according to findings of metabolic and myogenous mechanisms of cerebral blood flow autoregulation.

**Methods and subjects.** Complex clinical and neurological examination of 47 patients in an acute period of cerebral infarction (19 male and 28 female, average age ( $67.1 \pm 1.9$ )) was carried out. The examination included only those patients who experienced blood flow impairments for the first time. Patients were divided into two groups: 1st group included 27 patients with cerebral infarction of hemispheric localization, 2nd group included 20 patients with infarction in vertebrobasilar basin vessels. Control group included 10 people without acute cerebral blood flow impairment, average age – ( $65.7 \pm 1.7$ ). Cerebrovascular reactivity was tested by means of transcranial dopplerography with the application of functional tests with load, which activated metabolic and myogenous mechanisms of cerebral blood flow autoregulation.

**Results.** Patients of the 1st group demonstrated decompensated cerebral hemodynamic type, also there was marked deminishing of reactivity index on hypercapnic test with the breath arrest in comparing with the control group ( $1.09 \pm$  and  $1.39 \pm 0.04$  accordingly,  $p < 0.005$ ). This is evidence of cerebral reactivity vasodilate component depletion. Patients of the 2nd group also demonstrated marked deminishing of reactivity index on hypercapnic test with the breath arrest in comparing with the control group ( $1.07 \pm 0.06$  and  $1.28 \pm 0.06$  accordingly,  $p < 0.005$ ). Orthostatic instability was marked during the orthostatic load, that is caused by myogenous mechanisms of cerebral blood flow dysfunction (diminishing of reactivity index on orthostatic load in comparing with the control group ( $0.71 \pm 0.04$  and  $0.96 \pm 0.07$  accordingly  $p < 0.005$ )). Revealed changes are conditioned by stem structures dysfunction which should provide with central cerebral blood flow regulation.

**Conclusions.** Patients with hemispheric cerebral infarction localization demonstrate impairments of metabolic mechanisms of cerebral blood flow autoregulation; patients with stem cerebral infarction demonstrate myogenous mechanisms of cerebral blood flow autoregulation impairments such as cerebral blood flow orthostatic instability caused by stem structures dysfunction.

**Key words:** cerebral infarction, cerebrovascular reactivity, transcranial dopplerography.



І.С. ЗОЗУЛЯ, Н.С. СИЧ, В.І. БОБРОВА

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

## Когнітивні та емоційні порушення у хворих у гострий період інфаркту мозку

**Мета** — вивчити особливості когнітивних порушень та емоційних розладів у хворих в гострий період інфаркту мозку.

**Матеріали і методи.** У 71 хворого в гострий період інфаркту мозку (середній вік —  $(50,39 \pm 0,89)$  року) були досліджені когнітивні функції за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE), батареєю тестів для оцінки лобної дисфункції (БТЛД), тестом малювання годинника, шкалою Бека, шкалою Спілбергера — Ханіна. Групу контролю становили 20 осіб з дисциркуляторною енцефалопатією судинного генезу (I—II стадії) без гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі, які мали вікові порушення когнітивних функцій (середній вік —  $(49,1 \pm 2,46)$  року).

**Результати.** Встановлено, що в перші 3 дні гострого періоду когнітивні порушення за шкалою MMSE мали місце у 64,78 % хворих. Рівень депресії та тривожності був вищим у хворих в гострий період інфаркту мозку порівняно з групою контролю.

**Висновки.** Результати дослідження засвідчили, що Когнітивні порушення зумовлені синдромом «роз'єднання», в основі якого лежать порушення зв'язків між кірковими та підкірковими утвореннями головного мозку.

**Ключові слова:** інфаркт мозку, когнітивні порушення, емоційні порушення.

Попри значні успіхи в галузі цереброваскулярної патології, гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) залишаються важливою медико-соціальною проблемою через високі показники летальності та інвалідизації хворих [6]. Розвиток інфаркту мозку (ІМ) приблизно в третині випадків супроводжується виникненням когнітивних порушень (КП) аж до деменції [9].

Більшість досліджень, присвячених вивченню КП у хворих з ІМ, проведено у віддалений період захворювання [1, 2, 12]. Це пов'язано як з тяжкістю стану хворих у гострий період ІМ, так і з проблемою вибору нейропсихологічних тестів, які б дали змогу швидко та досить повно оцінити когнітивні функції в гострий період.

Дослідження КП та їхніх причин в гострий період становить інтерес як з теоретичної точки зору (уточнення поширеності та причини КП), так і з практичної (рання діагностика та запобігання подальшому розвитку КП).

**Мета роботи** — вивчити особливості когнітивних порушень та емоційних розладів у хворих у гострий період інфаркту мозку.

### Матеріали і методи

Обстежено 71 хворого з ІМ (46 чоловіків та 25 жінок) віком від 27 до 60 років (середній вік —  $(50,39 \pm 0,89)$  року).

25 хворих з ІМ не мали КП, 46 — мали КП різного ступеня вираженості. У 39 ІМ виник на тлі дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), у 32 — ІМ виник без ДЕ в анамнезі. Вогнище ішемії було підтверджено за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). У 30 хворих вогнище ураження локалізувалося в системі правої, у 27 — лівої внутрішньої сонної артерії та у 14 хворих — у вертебробазиллярному басейні. Всі хворі були при свідомості та без мовних порушень. Діагноз встановлювали згідно з прийнятою класифікацією судинних захворювань головного мозку [8]. Більшість хворих (31 (43,66 %) мали середню освіту, 19 (26,76 %) — середню спеціальну, 21 (29,58 %) — вищу.

Контрольну групу становили 20 осіб з ДЕ судинного генезу (I—II стадії) без ГПМК в анамнезі, які мали вікові порушення когнітивних функцій, віком від 37 до 65 років (середній вік —  $(49,1 \pm 2,46)$  року). Серед них було 7 чоловіків, 13 жінок. Вищу ос-

віту в цій групі мали 40 % осіб, середню спеціальну — 35 %, середню — 25 %.

Отже, основна та контрольна групи були порівнянними за віком, розподілом статей, рівнем освіти.

Для об'єктивізації стану когнітивних функцій використовували шкалу mini-mental state examination (MMSE), батарею тестів лобної дисфункції (БТЛД), тест малювання годинника, який дає змогу оцінити зорово-просторові функції. Пацієнту пропонували намалювати коло, розставити цифри, як на циферблаті, намалювати стрілки так, щоб вони вказували час 13 год 45 хв. Малюнок оцінювали за 10-бальною шкалою.

Для виявлення емоційно-тривожних розладів застосовували шкалу Спілбергера — Ханіна, яка вважається найбільш ефективною і дає змогу оцінити реактивну (ситуаційну) тривожність, як стан пацієнта на даний момент, і особистісну тривожність, як стійку характеристику людини. Результати тесту оцінювали так: до 30 балів — низька тривожність, 31—45 балів — помірна тривожність, понад 46 балів — висока тривожність. Для виявлення депресії у пацієнтів застосовували шкалу депресії Бека (А.Т. Beck, 1961).

Для оцінки вірогідності отриманих результатів проведено статистичну обробку даних з використанням пакетів прикладних програм для статистичної обробки даних Excel та Statistica. Різницю вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

У перші три доби КП виявлені у більшості (64,78 %) пацієнтів основної групи. Згідно з критеріями R.S. Petersen [13] хворі основної групи були розподілені на осіб з помірними (ПКП) та легкими (ЛКП) КП. Не виявлено КП у 38,46 % пацієнтів, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ, та у 31,25 % без ДЕ. ПКП зафіксовано у 30,76 % пацієнтів, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ, та у 25,0 % без ДЕ, ЛКП — у 25,64 % хворих, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ.

Середній вік хворих, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ з ПКП, становив ( $56,97 \pm 0,72$ ) року, з ЛКП — ( $51,21 \pm 0,67$ ) року, пацієнтів без КП — ( $47,82 \pm 0,77$ ) року. Середній вік хворих з ПКП був

вірогідно вищим, ніж хворих з ЛКП ( $p < 0,05$ ). Середній вік хворих, у яких ІМ розвинувся без ДЕ з ПКП, становив ( $55,82 \pm 0,52$ ) року, з ЛКП — ( $50,41 \pm 0,48$ ) року, пацієнтів без КП — ( $46,72 \pm 0,81$ ) року. Середній вік хворих з ПКП був вірогідно вищим, ніж хворих з ЛКП ( $p < 0,05$ ).

Нами проведено дослідження когнітивної функції у хворих основної та контрольної груп за шкалою MMSE (табл. 1). Встановлено вірогідне зменшення середнього бала у хворих, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ ( $(23,26 \pm 0,39)$  бала), порівняно з хворими, у яких ІМ розвинувся без ДЕ ( $(25,41 \pm 0,56)$  бала), та контрольною групою ( $(28,75 \pm 0,42)$  бала),  $p < 0,05$ . Це свідчить про те, що у цій групі хворих виявлені когнітивні порушення відповідають деменції легкого ступеня.

У всіх субтестах відзначено зменшення середнього бала у хворих з ІМ як на тлі ДЕ, так і без ДЕ, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Загальний показник БТЛД у хворих, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ і без ДЕ, був меншим, ніж у контрольній групі (табл. 2).

При виконанні субтесту «концептуалізація» хворим, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ, складно було дати правильну відповідь на запитання: «Що спільного є між яблуком та грушею?», «Що спільного є між столом та стільцем?», тобто хворі не змогли категоріально узагальнити ці слова. При дослідженні динамічного праксису, яке проводилося здоровою рукою, в тесті «ребро — долоня — кулак» достовірне зниження показників ( $p < 0,05$ ) відзначено у хворих, у яких ІМ розвинувся без ДЕ, порівняно з контрольною групою. При виконанні цього субтесту спостерігали труднощі з виконанням трьохетапної програми, плавним переходом з одного руху на другий, дотриманням правильної послідовності руху. Це може бути зумовлено просторовою апраксією у зв'язку з ураженням тім'яно-потиличних відділів кори, а також кінетичною апраксією внаслідок ураження нижніх відділів премоторної ділянки кори великих півкуль. Достовірну ( $p < 0,05$ ) різницю результатів отримано при виконанні субтесту «ускладнена реакція вибору» у хворих, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ та без ДЕ, порівняно з контрольною групою. Спостері-

Т а б л и ц я 1

#### Оцінка когнітивних функцій у хворих основної та контрольної груп за шкалою MMSE

Показник	Хворі з ІМ на тлі ДЕ (n = 39)	Хворі з ІМ без ДЕ (n = 32)	Контрольна група (n = 20)
Загальний бал	$23,26 \pm 0,39^*$	$25,41 \pm 0,56^{*#}$	$28,75 \pm 0,42$
Орієнтування	$9,48 \pm 0,15$	$9,47 \pm 0,17$	$9,75 \pm 0,09$
Запам'ятовування	$2,41 \pm 0,07^*$	$2,57 \pm 0,09^*$	$3,0 \pm 0,0$
Увага та рахування	$3,14 \pm 0,15^*$	$3,73 \pm 0,20^{*#}$	$4,6 \pm 0,17$
Згадування	$2,07 \pm 0,09^*$	$2,17 \pm 0,12^*$	$2,7 \pm 0,13$
Мовлення та праксис	$6,16 \pm 0,09^*$	$7,47 \pm 0,16$	$8,7 \pm 0,11$

\* Вірогідна різниця щодо контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

# Вірогідна різниця щодо хворих з ІМ на тлі ДЕ ( $p < 0,05$ ).

гали достовірне зниження результатів субтесту «халпальні рефлекси» у хворих основної групи порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Зорово-просторові функції досліджені за допомогою тесту малювання годинника. Показник зорово-просторової агнозії у хворих, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ, був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній групі.

За даними МРТ у 45,80 % обстежених хворих з ІМ з КП виявлено дифузні зміни підкіркової білої речовини за типом «лейкоареозис». У 25,35 % хворих з КП, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ, діагностовано передній лейкоареозис, у 14,08 % — боковий, у 9,85 % — задній та у 15,49 % — субкортикальний лейкоареозис.

Таким чином, у хворих, у яких ІМ розвинувся на тлі ДЕ, виявлено тяжчі когнітивні порушення порівняно з хворими, у яких ІМ розвинувся без ДЕ. На нашу думку, хронічний судинний процес (ДЕ), який передував розвитку ІМ, впливав на когнітивні функції, погіршуючи їх, на відміну від хворих з ІМ без ДЕ.

Значною мірою впливають на когнітивні функції емоційні порушення. До останніх відносять депресію, тривогу, апатію, емоційну лабільність. Когнітивні порушення практично завжди поєднуються з емоційними розладами, оскільки в основі останніх лежить вторинна дисфункція лобних часток головного мозку [3, 10].

Проведено оцінку вираженості депресії за шкалою Бека у хворих основної та контрольної групи. Середній бал у хворих в гострий період ІМ становив  $(10,82 \pm 0,62)$  бала та був достовірно вищим ( $p < 0,001$ ), ніж у контрольній групі ( $(6,75 \pm 1,13)$  бала). Встановлено, що у хворих середнього віку середній бал становив  $(11,84 \pm 0,72)$  бала та достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся від такого у хворих молодого віку ( $(9,18 \pm 1,05)$  бала). Не виявлено відмінностей середнього бала залежно від тяжкості неврологічного дефіциту.

При аналізі тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна виявлено, що у хворих у гострий

період ІМ середній бал тривожності становив: ситуаційної —  $(44,91 \pm 0,65)$  бала та особистісної —  $(47,73 \pm 0,9)$  бала, у контрольній групі —  $(38,5 \pm 1,48)$  та  $(41,7 \pm 1,47)$  бала відповідно. Показники основної групи достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялися від таких контрольної групи. Найбільший ступінь тривожного синдрому відзначено у хворих молодого віку ( $(42,39 \pm 1,28)$  бала за показником ситуаційної тривожності та  $(43,5 \pm 2,44)$  бала за показником особистісної тривожності), тоді як у хворих середнього віку ці показники становили  $(45,65 \pm 0,74)$  та  $(9,12 \pm 0,86)$  бала відповідно ( $p < 0,05$ ). Ступінь тривожності не залежав від тяжкості неврологічного дефіциту.

Як відомо, всі вищі психічні функції є результатом інтегративної діяльності мозку, спільної роботи обох півкуль мозку та серединних структур [7]. Порушення, які виникають при локальних ураженнях, зумовлені не тільки ураженням правої або лівої півкулі, а й порушенням міжпівкульної взаємодії, впливом вогнища на інтактну півкулю, змінами взаємодії специфічних та неспецифічних структур головного мозку. Коли дві півкулі здійснюють переробку інформації, вони діють як динамічна система. Ураження однієї півкулі призводить до порушення роботи іншої півкулі за типом комплементарності. В компенсації порушених функцій має значення збереженість функцій півкулі, протилежної ураженій [7]. Виникнення вогнища в лівій півкулі призводить до порушення синтезу та концептуалізації, у правій — знижує перешкоду мовному сприйняттю, що полегшує розпізнавання мови [5].

Як відомо, провідну роль у розвитку когнітивного дефіциту відіграє ураження глибинних відділів білої речовини головного мозку та базальних гангліїв, яке виникає внаслідок структурного ураження мозку. Це призводить до порушення зв'язків між лобними частками мозку та підкірковими гангліями (синдром «роз'єднання») [5, 9, 11]. Важливе значення для когнітивної діяльності мають лобні частки головного мозку, які забезпечують

Т а б л и ц я 2

## Оцінка когнітивних функцій у хворих основної та контрольної груп за результатами БТЛД

Показник	Хворі з ІМ на тлі ДЕ (n = 39)	Хворі з ІМ без ДЕ (n = 32)	Контрольна група (n = 20)
Загальний бал	$13,35 \pm 0,36^*$	$14,13 \pm 0,45^*$	$16,20 \pm 0,32$
Концептуалізація	$1,14 \pm 0,17^*$	$1,7 \pm 0,22^{\#}$	$2,2 \pm 0,19$
Швидкість мовлення	$2,07 \pm 0,13^*$	$2,53 \pm 0,15^{\#}$	$2,75 \pm 0,09$
Динамічний праксис	$2,44 \pm 0,11$	$2,23 \pm 0,16^*$	$2,70 \pm 0,11$
Проста реакція вибору	$2,71 \pm 0,10$	$2,77 \pm 0,10$	$2,95 \pm 0,05$
Ускладнена реакція вибору	$2,41 \pm 0,09^*$	$2,27 \pm 0,09^*$	$2,65 \pm 0,11$
Халпальні рефлекси	$2,58 \pm 0,08^*$	$2,63 \pm 0,07^{*\#}$	$2,95 \pm 0,05$
Тест малювання годинника	$5,55 \pm 0,33^*$	$6,1 \pm 0,39$	$7,0 \pm 0,63$

\* Вірогідна різниця щодо контрольної групи ( $p < 0,05$ )

<sup>#</sup> Вірогідна різниця щодо хворих з ІМ на тлі ДЕ ( $p < 0,05$ )

регуляцію довільної діяльності: формування мотивації, вибір мети, побудову програми та контроль за її виконанням. Ураження конвексимальних відділів лобної частки, особливо премоторної та префронтальної зон, зазвичай спричиняє чіткі порушення організації рухів та дій, розпад рухових програм та порушення контролю над руховою поведінкою людини. Порушення інтелектуальної діяльності при ураженні орбітофронтальних відділів мозку мають інший характер. Цей відділ бере участь у пригніченні покликів, що не відповідають меті, забезпечуючи стійкість уваги та адекватність поведінкових реакцій. Орбітофронтальна лобна кора має зв'язок з гіпокампом, забезпечуючи стійкість уваги у мнестичній діяльності [5].

### Висновки

Відзначено достовірне зниження когнітивної функції у хворих у гострий період ІМ порівняно з

хворими з дисциркуляторною енцефалопатією судинного генезу (I—II стадія) без гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі, які мали вікові розлади когнітивних функцій.

У хворих в гострий період ІМ виявлено зміни уваги, пам'яті як короткотривалої, так і довготривалої, праксису та зорово-просторової функції, більш виражені у хворих з ІМ, який розвинувся на тлі ДЕ.

Рівень депресії та тривожного стану був достовірною вищим у хворих у гострий період ІМ порівняно з пацієнтами з ДЕ ( $p < 0,05$ ), а також в осіб середнього віку ( $p < 0,05$ ). Не виявлено достовірних відмінностей у депресії, тривожності залежно від тяжкості неврологічного дефіциту.

Наведений комплекс нейропсихологічного дослідження може бути використаний для оцінки когнітивних функцій у хворих у гострий період ІМ та у хворих з хронічними формами порушень мозкового кровообігу.

### Література

1. Боброва В.І., Демченко А.В. Особливості когнітивних функцій у хворих мозковим інсультом у ранньому відновному періоді // 36. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2002.— Вип. 11, кн. 3.— С. 161—165.
2. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова.— 2006.— Т. 5.— С. 58—60.
3. Бурчинский С.Г. Новые возможности нейропротекции // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 7.— С. 153—158.
4. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // Неврол. журн.— 2006.— Т. 11.— С. 53—57.
5. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии.— М.: Изд-во МГУ, 1973.
6. Міщенко Т.С. Когнитивные нарушения при старении // Здоров'я України.— 2008.— № 7 (1).— С. 32.
7. Чуприков А.П., Синицкий И.В. Два мозга — две когнитивные стратегии // 36. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2008.— Вип. 17, кн. 2.— С. 890—895.
8. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 1985.— № 9.— С. 1281—1288.
9. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Когнитивные нарушения // Неврол. журн.— 2001.— Т. 6, № 3.— С. 10—18.
10. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн.— 2006.— № 11 (прил. 1).— С. 4—12.
11. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P. 386—388.
12. Patel M., Coshall C., Rudd A., Wolf C. Natural history of cognitive impairment after stroke and factor associated with its recovery // Cerebrovasc. Dis.— 2001.— Vol. 1 (suppl. 4).— P. 9.
13. Petersen R.C., Morris J.C. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target // Arch. Neurology.— 2005.— Vol. 62 (7).— P. 1160—1163.

И.С. ЗОЗУЛЯ, Н.С. СЫЧ, В.И. БОБРОВА

## Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных в острый период инфаркта мозга

**Цель** — изучить особенности когнитивных и эмоциональных нарушений у больных в острый период инфаркта мозга.

**Материалы и методы.** У 71 больного в острый период инфаркта мозга (средний возраст —  $(50,39 \pm 0,89)$  года) были исследованы когнитивные функции по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE), батарею тестов для оценки лобной дисфункции, тесту рисования часов, шкале Бека, шкале Спилбергера—Ханина. Группу контроля составили 20 человек с дисциркуляторной энцефалопатией сосудистого генеза (I—II стадии) без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, которые имели возрастные нарушения когнитивных функций (средний возраст —  $(49,1 \pm 2,46)$  года).

**Результаты.** Установлено, что в первые 3 дня острого периода инсульта когнитивные нарушения по шкале MMSE имели место у 64,78 % больных. Уровень депрессии и тревожности был выше у больных в острый период инфаркта мозга по сравнению с группой контроля.

**Выводы.** Результаты исследования показали, что когнитивные нарушения обусловлены синдромом «разобщения», в основе которого лежат нарушения связей между корковыми и подкорковыми образованиями головного мозга.

**Ключевые слова:** инфаркт мозга, когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения.

I.S. ZOZULIA, N.S. SYCH, V.I. BOBROVA

## Cognitive and emotional impairments in patients with the acute period of stroke

**The aim** – to study cognitive and emotional impairments in patients with the acute period of stroke.

**Methods and subjects.** In order to study cognitive impairments cognitive functions were studied in 71 patients with the acute period of brain infarction (average age  $50.39 \pm 0.89$  years) using the Mini-Mental State Examination scale (MMSE), screening battery to identify the frontal lobe dysfunction and clock drawing test. Control group included 20 cases with dyscirculatory encephalopathy of vascular genesis (I-II stage) without acute stroke who had age-related cognitive dysfunction (average age  $49.1 \pm 2.46$  years).

**Results.** It was defined that within the first 3 days of brain infarction, cognitive impairments developed in 64.78 % of patients according to the MMSE scale. Depression and anxiety level was elevated in patients during an acute infarction period comparing to control group.

**Conclusions.** According to the test results, cognitive impairments have been associated with the symptom of «splitting» that comes from the disturbances between the cortical and subcortical structures.

**Key words:** stroke, cognitive, emotional impairments.



В.В. КУЗНЕЦОВ

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

## Нейропептиды в системе фармакорекреабилитации больных, перенесших ишемический инсульт

**Цель** — изучить влияние церебролизина на церебральное кровообращение и биоэнергетику мозга у больных, перенесших ишемический инсульт.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 26 больных пожилого возраста (средний возраст —  $62 \pm 2,2$  года), перенесших атеротромботический ишемический инсульт, до и после введения 10,0 мл церебролизина внутривенно капельно на 100,0 мл физиологического раствора в течение 10 дней, которое включало клинико-неврологический осмотр, оценку уровня повседневной активности по шкале Бартела, состояния мнестических функций по шкале MMSE, ультразвуковую доплерографию сосудов головы и шеи (EN VISOR (Philips)), анализ ЭЭГ (16-канальный электроэнцефалограф Neurofax EEG-1100 Nihon Kohden).

**Результаты.** У больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием курсового лечения церебролизином улучшаются мнестические функции, повышается социально-бытовая активность, происходит реорганизация биоэлектрической активности головного мозга. У больных с левополушарным инсультом церебролизин оказывает более гармонизирующее влияние на структуру биоэлектрической активности головного мозга, чем у больных с локализацией инсульта в правом полушарии. Под влиянием курсового лечения церебролизином у больных улучшается церебральная гемодинамика, о чем свидетельствует увеличение линейной систолической скорости кровотока и уменьшение периферического сопротивления в отдельных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов.

**Выводы.** Влияние церебролизина на мозговое кровообращение и биоэнергетику мозга больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, позволяет рекомендовать включение этого препарата в комплексную систему реабилитации данной категории больных.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, реабилитация, церебролизин, биоэлектрическая активность головного мозга, церебральная гемодинамика.

**И**нсульт — высокоинвалидизирующее заболевание. Больные, перенесшие инсульт, в 80 % случаев становятся инвалидами с различной степенью выраженности психоэмоциональных, двигательных нарушений, и только около 20 % возвращаются к прежнему уровню социально-бытовой и профессиональной активности [15]. Инсульт изменяет «качество жизни» больного и делает необходимым постоянное проведение комплексной восстановительной терапии [17]. Стратегия восстановления функционально-биохимических нарушений, обусловленных инсультом, предусматривает использование нейропептидных препаратов с ней-

ротрофическим и нейропротективным действием [8]. К таким препаратам относят церебролизин, Актовегин, Кортексин. Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что церебролизин обладает нейротрофическими и нейропротекторными свойствами, способствует восстановлению межнейрональных взаимосвязей, росту аксонов, стимулирует репаративные процессы в головном мозге [6, 16]. Церебролизин предотвращает дегенерацию нейронов, увеличивает плотность синапсов, а также ингибирует процесс гиперактивации кальпаина, который является важным звеном в патогенезе ишемического ин-

сульту [18]. Плейотропні ефекти церебролізину оптимізують процеси відновлення і механізми компенсації в ЦНС у хворих з цереброваскулярною патологією і в частині у хворих з інсультом [14]. Мультиmodalне діє і наявність клінічної ефективності при гострому інсульті церебролізину опередує цілесобразність проведення комплексного аналізу механізмів впливу даного препарату на функціональний стан головного мозку у хворих, перенеслих ішемічний інсульт [3].

**Цель работы** — вивчити вплив церебролізину на церебральне кровообігання і біоенергетику мозку у хворих, перенеслих ішемічний інсульт.

### Матеріали і методи

Обстежено 26 хворих пожилого віку (середній вік —  $(62 \pm 2,2)$  років), перенеслих атеротромботичний ішемічний інсульт, з них з правополушарним інсультом — 15, з лівополушарним — 11.

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження: оцінка рівня повсякденної активності за шкалою Бартела, стану мнестических функцій за шкалою MMSE, клініко-неврологічний огляд, ультразвукова доплерографія судин голови і шиї (EN visor Philips) з визначенням лінійної диастолічної (ЛДСК), лінійної систолічної (ЛССК) швидкості кровотоку, пульсового індексу і індексу резистентності судинної стінки, аналіз ЕЕГ (16-каналний електроенцефалограф Neurofax EEG-1100 Nihon Kohden).

10,0 мл церебролізину вводили внутрішньовенно крапельно на 100,0 мл фізіологічного розчину в течение 10 днів.

Отримані результати досліджень були статистично оброблені за допомогою стандартного пакету Statistica, включаючого параметричні методи дослідження, визначення середніх значень. Надійність різниць параметрів визначали за допомогою t-критерію Стюдента. Статистично надійним вважали  $p < 0,05$ .

### Результати і обговорення

Аналіз динаміки клініко-неврологічного стану у хворих, перенеслих інсульт і отримавши церебролізин, показав покращення когнітивних здібностей (за шкалою MMSE) і відновлення побутових навичок (за індексом Бартела — з  $(80,2 \pm 3,1)$  до  $(88,4 \pm 2,3)$  бала). Підвищення когнітивних процесів і побутових навичок у хворих, отримавши церебролізин, свідчить про активізацію функціонального стану ЦНС. Проведено аналіз впливу церебролізину на структуру біоелектричної активності головного мозку і церебральну гемодинаміку. Аналіз динаміки змін структури частотно-

амплітудних параметрів ЕЕГ під впливом церебролізину у хворих, перенеслих інсульт, проводили з урахуванням полушарної локалізації ішемічного осередку. Встановлено полушарні особливості ЕЕГ-змін у хворих, перенеслих ішемічний інсульт.

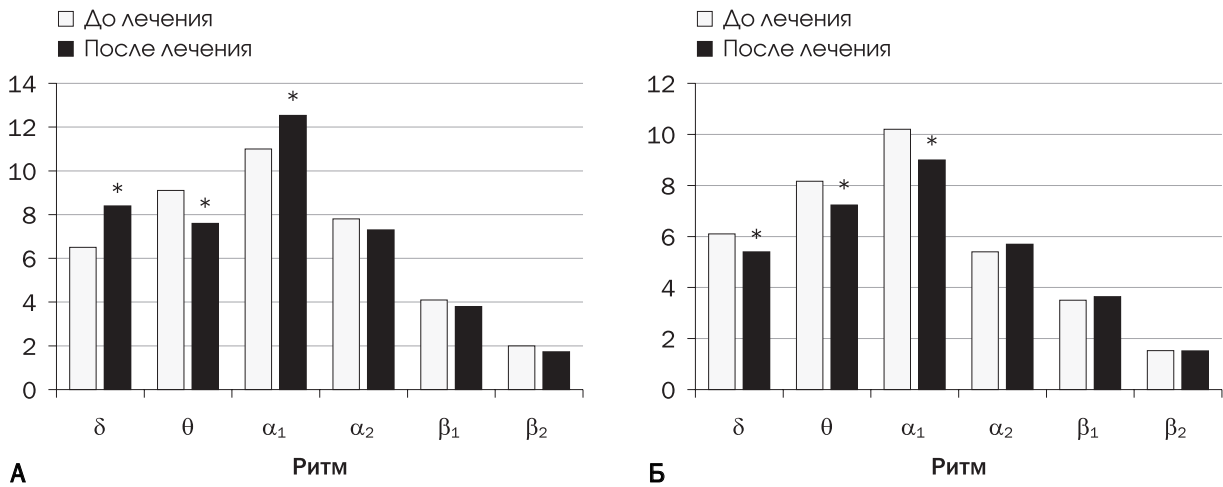
На рис. 1, 2 представлено динаміку інтегральних показувачів інтенсивності основних ритмів ЕЕГ у хворих з локалізацією інсульту в правому і лівому полушарі після терапії церебролізином.

Згідно отриманим даним, у хворих з локалізацією інсульту в правому полушарі в ураженному полушарі під впливом церебролізину статистично надійно збільшується інтенсивність в діапазоні  $\delta$ - і  $\alpha_1$ -ритмів і зменшується — в діапазоні  $\theta$ -ритма. У хворих з локалізацією ішемічного осередку в лівому полушарі в ураженному полушарі зменшується інтенсивність в діапазоні  $\delta$ -,  $\theta$ - і  $\alpha_1$ -ритмів на фоні певної тенденції до збільшення інтенсивності в діапазоні  $\alpha_2$ - і  $\beta_1$ -ритмів. В інтактному полушарі при правополушарному інсульті збільшується інтенсивність в діапазоні  $\delta$ -,  $\theta$ - і  $\alpha_1$ -ритмів, при лівополушарному — зменшується інтенсивність в діапазоні  $\delta$ -,  $\theta$ - і  $\alpha_1$ -ритмів і незначно збільшується — в діапазоні  $\alpha_2$ - і  $\beta$ -ритмів. Таким чином, тип і напрямок змін біоелектричної активності головного мозку під впливом церебролізину мають полушарні особливості.

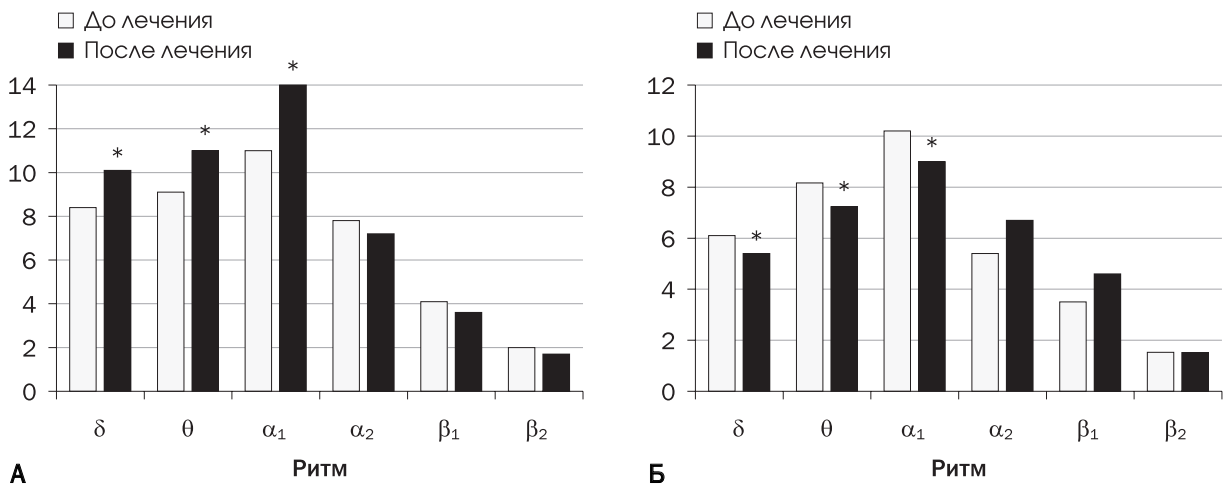
Інші дослідники також відзначали наявність полушарних особливостей впливу церебролізину на клініко-неврологічні показувачі і біоелектричну активність головного мозку. Так, Н. Herrschaft [11] виявив, що в гострий період інсульту церебролізин надає більш виражене позитивне вплив на динаміку осередкових неврологічних симптомів у хворих з локалізацією ішемічного осередку в лівому полушарі.

G.S. Barolin, S. Korpi [10], проаналізувавши ефективність застосування великих доз церебролізину (50 мл/сут) у хворих з ішемічним інсультом в гострий і ранній відновлювальний період захворювання, також вказували на полушарні особливості дії церебролізину. У хворих з лівополушарним інсультом препарат більш виражено покращує відновлення рухових, мовних функцій, сприяв активізації побутових і соціальних навичок. У хворих з правополушарним інсультом вплив переважно на когнітивні процеси.

Полушарні особливості дії церебролізину були встановлені і в роботі А.Б. Гехт [1]. Під впливом 10,0 мл церебролізину (в течение 3 нед) більш інтенсивний регрес неврологічної симптоматики (ступінь пареза, тонус м'язів, мовні, координаційно-рухові порушення) відзначено також у хворих з локалізацією ішемічного осередку в лівому полушарі. Тип ЕЕГ-



**Рис. 1.** Динамика суммарной интенсивности ритмов ЭЭГ в пораженном полушарии под влиянием церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в правом (А) и левом (Б) полушарии: \* статистически достоверные различия между показателями до и после лечения церебролизинном



**Рис. 2.** Динамика суммарной интенсивности ритмов ЭЭГ в интактном полушарии под влиянием церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в правом (А) и левом (Б) полушарии: \* статистически достоверные различия между показателями до и после лечения церебролизинном

реорганизации при левополушарном инсульте характеризовался снижением мощности в диапазоне  $\delta$ -,  $\theta$ - и  $\beta$ -ритмов в пораженном полушарии и уменьшением межполушарной асимметрии. У больных с инсультом в правом полушарии выявлено статистически достоверное увеличение мощности спектра в диапазоне  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов при отсутствии значимых изменений других форм биоэлектрической активности головного мозга. В связи с тем, что подобная ЭЭГ-динамика, рассматриваемая как неблагоприятная, сопровождалась улучшением клинических и других нейрофизиологических параметров, авторы предложили этот тип ЭЭГ-изменений у больных с правополушарным инсультом считать особой формой перестройки паттерна биоэлектрической активности мозга и рассматривать «как отражение изменений церебрального метаболизма вследствие нейрорегуляторного и

нейротрофического действия препарата» [1].

Базируясь на данных о функционально-биохимической асимметрии головного мозга и полушарных клиничко-неврологических особенностях течения инсульта, обсудим возможные механизмы изменений ЭЭГ у больных инсультом под влиянием церебролизина. Определяющую роль в полушарных особенностях ЭЭГ-реакции на церебролизин, вероятно, играет различная функционально-биохимическая связь правого и левого полушария со стволовыми структурами мозга. Установлено, что у левого полушария более жесткие связи с ретикулярной формацией, у правого — с диэнцефальными и лимбическими структурами [2].

У больных, перенесших инсульт, отмечаются полушарные различия интегральных индексов мощности ритмов, характеризующих структуру ЭЭГ в целом. При активации мозга более выражено уве-

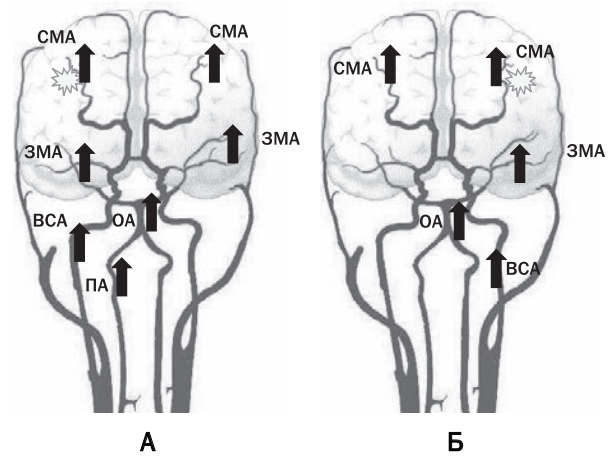
личение индексов мощности основных ритмов в левом полушарии, чем в правом. У больных с левополушарным инсультом активнее происходит восстановление спектрально-мощностных показателей ЭЭГ по сравнению с больными с правополушарным инсультом [7].

Инсульт вызывает изменения метаболизма и сопровождается реорганизацией межполушарных взаимосвязей. У больных с правополушарным инсультом более выражены изменения метаболизма мозга и внутриполушарных взаимосвязей, что также может влиять на формирование полушарных особенностей ЭЭГ-реакций на различные фармакологические препараты [4].

В формировании полушарных особенностей действия церебролизина на электрогенез мозга большое значение имеет биохимический аспект. В настоящее время установлена полушарная асимметрия по содержанию многих нейромедиаторов и активности метаболизма. Так, уровень N-ацетиласпартата, холина, инозитола был выше в правом таламусе, пейсменкере  $\alpha$ -ритма, а содержание норадреналина — в левом таламусе. Биохимическая асимметрия характерна и для коры в целом. В коре правого полушария больше содержится гамма-аминомасляной кислоты, серотонина, выше активность ферментов КОМТ-ацетилтрансферазы, моноаминоксидазы [5, 9, 13], а в левом гипоталамусе выше содержание норадреналина [12]. Учитывая, что механизм действия церебролизина в значительной степени обусловлен влиянием на нейротрофические процессы и нейромедиаторные системы, нейробиохимическая асимметрия мозга может определять различные типы ЭЭГ-реакций церебролизина у больных с право- и левополушарным инсультом.

В полимодальности действия церебролизина важную роль играет также гемодинамический механизм. У больных, перенесших ишемический инсульт, курсовой прием церебролизина улучшает мозговое кровообращение, и этот гемодинамический эффект более выражен у больных с локализацией инсульта в левом полушарии (рис. 3).

У больных с левополушарным инсультом статистически достоверно увеличивается ЛССК в экстра- (ВСА) и интракраниальных (СМА) сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейна (ЗМА, ОА) пораженного и интактного полушарий. Максимальное увеличение ЛССК характерно для СМА пораженного и интактного полушария. У больных также статистически достоверно снижается периферическое сопротивление в правой (с  $0,89 \pm 0,02$  до  $0,81 \pm 0,02$ ) и левой (с  $0,88 \pm 0,02$  до  $0,79 \pm 0,02$ ) ЗМА. У больных с локализацией инсульта в правом полушарии увеличивается ЛССК в правой ВСА, ПА, СМА и ЗМА и левой СМА ЗМА а также в ОА. Отмечается тенденция к снижению периферического сопротивления в отдельных сосу-



**Рис. 3.** Достоверные изменения линейной систолической скорости кровотока под влиянием церебролизина у больных, перенесших ишемический инсульт в правом (А) и левом (Б) полушарии. Артерии: ВСА — внутренняя сонная; СМА — средняя мозговая; ЗМА — задняя мозговая; ОА — основная; ПА — позвоночная

дах каротидного бассейна. Степень увеличения ЛССК у больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии выше, чем у больных с правополушарным инсультом.

Таким образом, у больных, перенесших ишемический инсульт, церебролизин улучшает церебральную гемодинамику, о чем свидетельствует увеличение ЛССК в сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов.

Различная связь правого и левого полушария со стволовыми структурами мозга, наличие нейробиохимической и метаболической асимметрии с одной стороны и влияние церебролизина на нейротрофические процессы и нейромедиаторные системы — с другой позволяют предположить, что функционально-биохимическая асимметрия определяет полушарные особенности биоэнергетических и гемодинамических влияний церебролизина у больных инсультом. Более гармоничное влияние церебролизина на биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику у больных с локализацией инсульта в левом полушарии обусловлено тем, что у этой категории больных, по сравнению с больными с локализацией инсульта в правом полушарии, менее выражены нарушения метаболизма и мозгового кровообращения.

### Выводы

У больных, перенесших ишемический инсульт, курсовое лечение церебролизином повышает уровень социально-бытовой активности и улучшает мнестические функции.

У больных с инсультом в восстановительный период под влиянием церебролизина изменяется

структура біоелектричної активності головного мозку, тип цих змін має півшарні особливості.

Функціонально-біохімічна асиметрія мозку, різниця ступеня вираженості метаболічних порушень в ЦНС у хворих з право- і лівопівшарним інсультом визначають більш виражене гармонізуюче впливання церебролі-

зину на біоелектричну активність головного мозку у хворих з лівопівшарним інсультом.

У хворих, перенесли ішемічний інсульт в правому і лівому півшарі, церебролізин удосконалює церебральну гемодинаміку в екстракраніальних судинах ураженого півшаря і в інтракраніальних судинах обох півшарів, а також в вертебробазиліарному басейні.

## Література

1. Гехт А.Б. Лікування інсульту в відновлювальному періоді — застосування церебролізину // IV Міжнародний симпозиум «Церебролізин: фармакологічні ефекти і місце в клінічній практиці». — М., 2002. — С. 46—55.
2. Жаворонкова Л.А. Особливості міжпівшарної асиметрії ЕЕГ правої і лівої як відображення взаємодії кори і регуляторних систем мозку // Функціональна міжпівшарна асиметрія: Хрестоматія. — М.: Науковий світ, 2004. — С. 287—292.
3. Мищенко Т.С. і др. Дослідження переносимості, безпеки і ефективності терапії церебролізином в дозі 20,0 мл щодня // Міжнародний неврологічний журнал. — 2009. — № 2 (24).
4. Петрова Е.А. і др. Динаміка спектрально-потужнісних характеристик ЕЕГ у хворих в гострому періоді ішемічного інсульту при додатковій активації ураженого і інтактного півшарів // Журнал неврології і психіатрії ім. С.С. Корсакова (спеціальний випуск). — 2007. — С. 250.
5. Руководство по функціональній міжпівшарній асиметрії / В.Ф. Фокин, И.Н. Боголепова, Б. Гутник і др. — М.: Науковий світ, 2009. — С. 287—292.
6. Скворцова В.И., Петрова Е.А., Мешкова К.С. Розвиток нейропротекторних стратегій в лікуванні гострого ішемічного інсульту // Мед. вестник. — 2007. — № 24 (409).
7. Суслина З.А. Ішемічний інсульт: судини, серце, кров // Журнал неврології і психіатрії ім. С.С. Корсакова (спеціальний випуск). — 2007. — С. 250.
8. Aigner L. Neurogenesis in the adult brain: watch me if you can // Second joint congress of GCNN and SSNN. — Vienna, 2009.
9. Banegas I. et al. Angiotensinase activity in asymmetrically distributed in the amygdala, hippocampus and prefrontal cortex of the rat // Behavioral Brain Research. 2005. — Vol. 156, N 2. — P. 321—326.
10. Barolin G.S., Koppi S., Kapeller E. Old and new aspects of stroke treatment with emphasis on metabolically active medication and rehabilitative outcome // Eur. Rehab. — 1996. — N 3. — P. 135—143.
11. Herrschaft H. Wirksamkeit von Cerebrolysin bei akutem Ischämischen // Hirninfarkt. Integrierter klinischer Studienbericht. — 1998. — S. 1—74.
12. Jayasundar R. Human brain: biochemical lateralization in normal subjects // Neurol. India. — 2002. — Vol. 5, N 3.
13. Kurup R.K., Kurup P.A. The concept of cerebral chemical dominance // Int. J. Neurosci. — 2003. — Vol. 113, N 7. — P. 957—970.
14. Ladurner G. et al. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled study // J. Neural. Transm. — 2005. — Vol. 112. — P. 415—428.
15. Muresanu D.F. Neurotrophic factors. — Bucuresti: Libripres, 2003.
16. Rockenstein E., Adame A., Mante M. et al. The neuroprotective effects of Cerebrolysin in a transgenic model of Alzheimer disease are associated with improved behavioral performance // J. Neural. Transm. — 2003. — Vol. 110. — P. 1313—1327.
17. Wiebers D.O., Feigin V.L., Brown D. Robert Handbook of Stroke. — 2nd ed. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. — P. 480.
18. Wronski R. et al. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca<sup>++</sup>-dependent protease, calpain // J. Neural. Transm. — 2000. — Vol. 107. — P. 145—157.

В.В. КУЗНЕЦОВ

## Нейропептиди у системі фармакореабілітації хворих, які перенесли ішемічний інсульт

**Мета** — вивчити вплив церебролізину на церебральний кровообіг та біоенергетику мозку у хворих, які перенесли ішемічний інсульт.

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне обстеження 26 хворих похилого віку (середній вік —  $(62 \pm 2,2)$  року), які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт, до та після введення 10,0 мл церебролізину внутрішньовенно крапельно на 100,0 мл фізіологічного розчину протягом 10 днів, що включало клініко-неврологічний огляд, оцінку рівня повсякденної активності за шкалою Бартела, стану мнестичних функцій за шкалою MMSE, ультразвукову доплерографію судин голови та шиї (EN VISOR (Philips)), аналіз ЕЕГ (16-канальний електроенцефалограф Neurofax EEG-1100 Nihon Kohden).

**Результати.** У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, під впливом курсового лікування церебролізином поліпшуються мнестичні функції, підвищується соціально-побутова активність, відбувається реорганізація біоелектричної активності головного мозку. У хворих з лівопівкульним інсультом церебролізин здійснює більш гармонізуючий вплив на структуру біоелектричної активності головного мозку, ніж у пацієнтів з локалізацією інсульту в правій півкулі. Під впливом курсового лікування церебролізином у пацієнтів поліпшується церебральна гемодинаміка, про що свідчить зростання лінійної систолічної швидкості кровоплину та зменшення периферичного опору в окремих судинах каротидного та вертебробазиліарного басейнів.

**Висновки.** Вплив церебролізину на мозковий кровоплин та біоенергетику головного мозку хворих похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт, дає підставу рекомендувати включення цього препарату в комплексну систему реабілітації таких хворих.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, реабілітація, церебролізин, біоелектрична активність, церебральна гемодинаміка.

V.V. KUZNETSOV

## Neuropeptides in pharmarehabilitation of patients suffered from ischemic stroke

**The aim** – to study the cerebrolysin`s influence on cerebral circulation and bioenergetics in patients with ischemic stroke.

**Methods and subjects.** It was conducting the complex examination of 26 elderly patients (average age  $62 \pm 2.2$  years) who had atherothrombotic ischemic stroke before and after administration of 10.0 ml Cerebrolysin i/v dropwise for 10 days. This examination included clinical and neurological examination, assessment of the daily activity level (Barthel's scale), the state of memory function (MMSE), ultrasound dopplerography of head and neck vessels (EN VISOR (Philips)), the EEG analysis (Neurofax EEG-1100 Nihon Kohden).

**Results.** Course of cerebrolysin improves cognitive function, increases social activity and provides reorganization of cerebral bioelectrical activity in patient with ischemic stroke. Cerebrolysin harmonizes the structure of cerebral bioelectrical activity in patients with ischemic stroke in left hemisphere comparing with patient with ischemic stroke in right hemisphere. The influence of cerebrolysin includes the improving of cerebral hemodynamic. This fact confirms the increasing of LBFV and decreasing indexes of peripheral resistance in several carotid vessels and vertebrbasilar vessels.

**Conclusions.** All these results are basis for including cerebrolysin to complex rehabilitation system for elder patient with ischemic stroke.

**Key words:** ischemic stroke, rehabilitation, cerebrolysin, cerebral bioelectrical activity, cerebral hemodynamics.



Н.П. ВОЛОШИНА<sup>1</sup>,  
Ю.Г. ШКОРБАТОВ<sup>2</sup>, И.К. ГАПОНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
АМН Украины», Харьков

<sup>2</sup>НИИ биологии Харьковского национального  
университета им. В.Н. Каразина

## Состояние хроматина в ядрах клеток буккального эпителия как маркер рассеянного склероза

**Цель** — изучение возможности использования состояния хроматина в ядрах клеток буккального эпителия как маркера наличия/отсутствия у больных рассеянного склероза (РС).

**Материалы и методы.** Обследовано 63 больных РС (основная группа) и 164 практически здоровых лиц (контрольная группа). Оценивали: хронологический возраст обследованных и содержание гетерохроматиновых гранул (СГГ) в ядрах клеток буккального эпителия (по Ю.Г. Шкорбатову) как маркер биологического возраста, а также функциональное состояние больных РС по шкале Kurtzke (EDSS).

**Результаты.** Установлено, что показатель СГГ у больных РС существенно выше, чем у практически здоровых. Следовательно, процессы гетерохроматизации и снижение функциональной активности хроматина ядер клеток у больных РС происходят быстрее, чем у здоровых людей, и их биологический возраст опережает хронологический.

**Выводы.** У больных РС происходит ускоренное старение клеток, о чем свидетельствует СГГ, которое может быть использовано как маркер наличия/отсутствия РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, биологический возраст, хроматин ядер клеток, диагноз.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся множественными очагами демиелинизации в центральной нервной системе. Это заболевание поражает преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводит к их инвалидизации.

На сегодняшний день наиболее признанной является гипотеза о мультифакторной этиологии РС. Отмечается роль сочетанных воздействий внешних и генетических факторов в развитии и течении этого заболевания. Все это требует всестороннего подхода к диагностике и патогенетической коррекции лечения и профилактики заболевания.

До настоящего времени нет единого мнения о зависимости характера тяжести течения заболевания от возраста больных. Ряд авторов [28, 30] указывают на отсутствие связи между возрастом, степенью инвалидизации и прогрессированием заболевания. По мнению других, такая связь существует, они отмечают, что в молодом возрасте,

благодаря высокой пластичности мозга и более высокому репаративному потенциалу ЦНС происходит более медленное формирование неврологического дефицита у больных РС [23].

Важную роль возрастного фактора в развитии и течении РС отмечают О.В. Быкова и соавт. (1999), Н.П. Волошина и соавт. (2007), С.К. Евтушенко и соавт. (2009).

Однако возникает вопрос о соотношении календарного и биологического возраста больного. Оценка биологического возраста, который, как известно, может существенно отличаться от возраста хронологического, имеет большое значение для многих областей медицины [19]

Процесс старения — закономерность общебиологическая. Это изменение структуры и снижение функции органов и тканей. Структурно-функциональная инволютивная перестройка органов и тканей в значительной мере связана с апоптозом, клеточным некрозом и реактивным глиозом. Общебиологической тенденцией является и

более высокий темп старения самцов и, соответственно, их меньшая продолжительность жизни. Более медленный темп старения самок принято объяснять их большей толерантностью к ассоциирующимся с возрастом заболеваниям, высокой эффективностью их репарационных систем, а также меньшей интенсивностью метаболизма [3—5, 14].

«Для каждой клетки есть время жить и есть время умирать». Апоптоз, запрограммированная гибель клетки, поддерживает баланс тканевого гомеостаза. При ускоренном апоптозе возникает диспропорция между пролиферацией клеток и их гибелью [1, 17, 24].

В развитии апоптоза задействованы митохондрии и ядро. Наиболее характерными морфологическими изменениями при апоптозе являются агрегация хроматина, конденсация ядра и цитоплазмы, а также фрагментация ядра и цитоплазмы с образованием апоптотических телец, которые быстро фагоцитируются макрофагами без воспалительной реакции. Имеется много индукторов (например, фактор некроза опухоли) и супрессоров апоптоза. Обычная клетка, кроме опухолевых, стволовых и зародышевых, способна пережить около 50—100 митотических делений, после чего она гибнет [25, 27, 29, 31]. Свойства клетки, как части целого организма, изменяются соответственно изменениям, происходящим в физиологическом состоянии организма.

Согласно экспериментальным данным установлено, что универсальным и ранним событием, после которого клетка необратимо вступает на путь апоптоза, является снижение величины электрохимического потенциала [17].

Кроме молекулярно-генетических и нейрохимических маркеров апоптоза клеток и нейронов в рамках нейродегенеративного процесса, имеются морфологические и биоэлектрические признаки. К ним относят: уменьшение объема цитоплазмы, ядра, гиперхроматоз ядра и цитоплазмы, а также изменение биоэлектрического потенциала клеточного ядра [15, 26].

Установлено, что различные неблагоприятные внешние факторы (стрессовые ситуации, различные заболевания, вредные привычки и возраст) могут существенно изменять процент электроотрицательности популяции активных клеток. В связи с этим, было предложено для оценки состояния внутриклеточных процессов у больных использовать высокоинформативный биофизический метод В.С. Шахбазова [18]. Этот метод основан на определении электрокинетических свойств клеточных мембран в пробе нативных клеток буккального эпителия с помощью специальной методики микроэлектрофореза [7, 11, 12].

И.А. Григорова и соавт. [7] выявили достоверное снижение электроотрицательности ядер клеток бук-

кального эпителия у больных с патологией нервной системы на фоне гипотиреоза по сравнению с контрольной группой. Они также обнаружили с помощью упомянутого метода увеличение биологического возраста больных относительно паспортного, прямо пропорциональное тяжести гипотиреоза.

Е.Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ [16], отметив простоту, безопасность и доступность этой методики, рекомендует ее использование в качестве дополнительного диагностического критерия нарушения гомеостатических и биоэнергетических процессов в организме, степени тяжести заболевания и прогноза его течения.

Как известно, хроматин существует либо в деконденсированной, функционально активной форме эухроматина, либо в функционально неактивной форме гетерохроматина. Соотношение этих форм зависит от функционального состояния клетки. Форма хроматина может изменяться и при действии на клетку различных внешних факторов. Данные последних лет свидетельствуют, что проблема возрастной конденсации хроматина имеет большое значение для выяснения ключевых механизмов старения организма на уровне клетки (А.А. Прокофьева-Бельговская, 1986; А.А. Коршунов, 1999; Ю.Г. Шкорбатов, 2005).

Результаты проведенных Ю.Г. Шкорбатовым и В.Г. Шахбазовым с соавт. исследований свидетельствуют о том, что наблюдаемые при изменении состояния ядра процессы конденсации хроматина связаны со снижением электрического заряда ядер, процессы деконденсации — с увеличением заряда. Увеличение количества гетерохроматина в ядре клетки свидетельствует о снижении систем репарации генетических повреждений клетки.

Ю.Г. Шкорбатов [20] определял содержание гетерохроматиновых гранул (СГГ) в клетках буккального эпителия, полученных соскобом с внутренней поверхности щеки донора. Клетки окрашивали 2 % раствором орсеина в 45 % уксусной кислоте и исследовали при увеличении  $\times 700$ . Содержание СГГ определяли в 30 интерфазных ядрах с расчетом средних величин. В группе здоровых доноров 20—29 лет среднее СГГ составило  $(15,4 \pm 1,0)$  гранулы неактивного гетерохроматина в одном ядре; в группе доноров 50—59 лет и 60—79 лет этот показатель был значительно повышен — соответственно  $(23,9 \pm 1,0)$  и  $(23,2 \pm 1,1)$  гранулы неактивного гетерохроматина в одном ядре. На основании полученных результатов Ю.Г. Шкорбатов считает, что процессы гетерохроматизации и снижения функциональной активности хроматина отражают процессы старения клетки и организма.

**Цель исследования** — изучение возможности использования состояния хроматина в ядрах клеток буккального эпителия как маркера наличия/отсутствия у больных РС.

## Матеріали і методи

Нами обстежено 63 больних с РС, із них 50 жінок і 13 чоловіків. Больних до 30 років було 20, 30—50 років — 39 і вище 50 років — 4 ч. Середній вік склав 35,5 років. Ремітуючий тип течення РС виявлено у 31 больного, вторично-прогресуючий тип — у 29 і первично-прогресуючий тип — у 3.

Функціональний стан 51 больного, оцінений за шкалою оцінки тяжкості, запропонованою Kurtzke (EDSS), склав до 5 балів (умеренні ознаки інвалідизації і умерена залежність від сторонніх) і у 12 — більше 5 балів (значительна залежність від сторонньої допомоги).

Групу контролю склали 164 людини (чоловіків — 90, жінок — 74), у яких не було жодних ознак, пов'язаних з пошкодженням центральної нервової системи. Вік больних — 20—79 років.

СГГ в ядрах кліток буккального епітелію визначали методом Ю.Г. Шкорбатова (2004).

Обробку отриманих даних здійснювали методами математичної статистики (дисперсійний і регресійний аналіз). Діагностичну цінність різних діапазонів величини СГГ як маркера РС оцінювали шляхом вирахування їх діагностичних коефіцієнтів і міри інформативності Кульбака за формулами:

$$DK(x_{ij}) = 10 \cdot \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)};$$

$$J(x_{ij}) = 10 \cdot \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)} \cdot 0,5 \cdot [P(x_{ij}/A_1) - P(x_{ij}/A_2)],$$

де  $DK(x_{ij})$  — діагностичний коефіцієнт;  $J(x_{ij})$  — міра інформативності Кульбака;  $P(x_{ij}/A_1)$  — частота признака в групі больних РС;  $P(x_{ij}/A_2)$  — частота признака в групі практично здорових.

При цьому негативні ДК свідчать на користь діагнозу «відсутність захворювання», а позитивні — на користь діагнозу «наличие захворювання» (Е.В. Гублер [8]).

## Результати і обговорення

Результати проведених досліджень показали, що у больних РС існує достовірне ( $p < 0,01$ ) підвищення СГГ. Якщо в контрольній групі величина СГГ склала  $(17,8 \pm 0,25)$  гранул неактивного гетерохроматина в одному ядрі, то у больних РС —  $(25,8 \pm 0,45)$  гранул неактивного гетерохроматина в одному ядрі.

На рис. 1 представлено гістограма розподілу здорових испытуваних і больних РС за залежності від величини СГГ, а також ДК різних діапазонів величин СГГ як маркерів наявності/відсутності захворювання РС.

Діапазон від 7 до 20 гранул функціонально неактивного конденсованого хроматина (гетерохроматина) в одному ядрі мали лише пацієнти контрольної групи. Діапазон від 21 до 22 гранул СГГ в ядрі кліток буккального епітелію реєстрували як у осіб контрольної групи, так і у больних РС, причому частота їх присутності достовірно не відрізнялася, що дозволило визначити цей діапазон величин СГГ як «перехідну зону». Кількість больних РС в діапазоні 23—33 гранул значно перевищувало кількість здорових осіб.

Згідно з правилами оцінки діагностичних коефіцієнтів (Е.В. Гублер [8]), для досягнення рівня достовірності  $p < 0,05$  виявлений у испытуваного ознак захворювання (або їх сукупність) повинен мати модуль  $DK \geq 13$  од. Показатель СГГ  $\leq 20,0$  гранул на одне ядро має  $DK = -18,47$ . Оскільки модуль цієї величини більше 13, то цей ознак, навіть взятий окремо від інших, з ве-

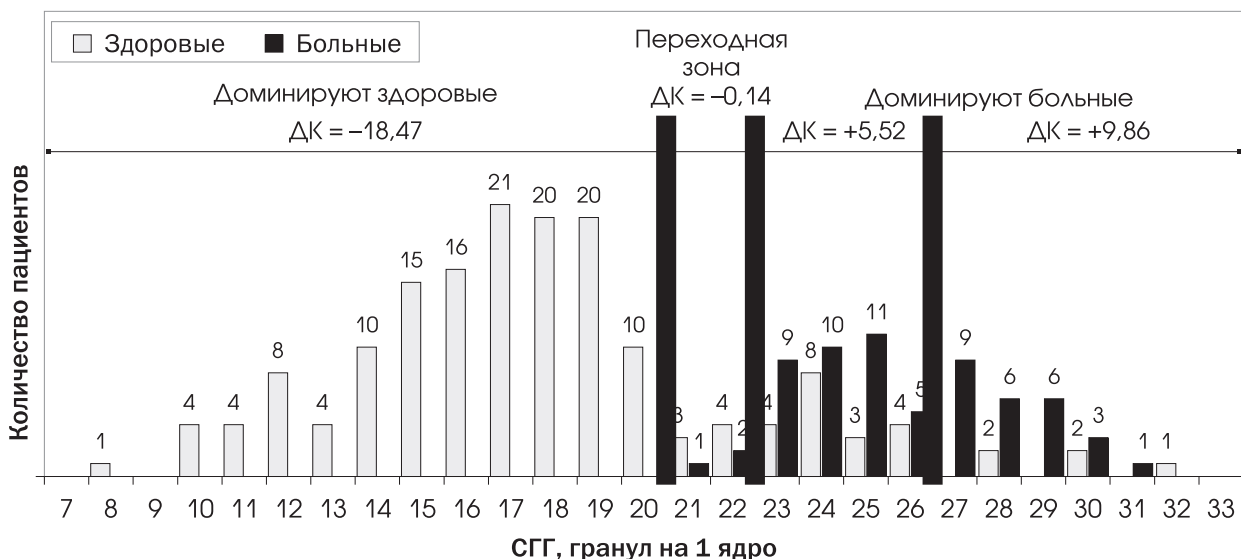


Рис. 1. Гістограма розподілу практично здорових осіб і больних РС (обоих статей) за залежності від величини СГГ

роятностью  $p < 0,05$  указывает на отсутствие РС у испытуемого и потому может рассматриваться как патогномоничный (то есть самодостаточный) признак отсутствия РС. Патогномоничных маркеров наличия РС среди разных диапазонов СГГ не выявлено, так как модули ДК ни одного из них не достигли пороговой величины 13.

Гендерный анализ полученных данных показал, что у здоровых мужчин имеется тенденция к более высокому содержанию гетерохроматиновых гранул в ядрах буккального эпителия, чем у здоровых женщин (рис. 2.)

У больных РС отмечается достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокое СГГ у мужчин, чем у женщин, —

( $27,51 \pm 0,65$ ) и ( $24,78 \pm 0,29$ ) гранулы неактивного гетерохроматина в одном ядре соответственно.

Анализ диаграммы рассеяния зависимости СГГ от возраста у практически здоровых испытуемых (обоих полов,  $n = 164$ ) и у больных РС (обоих полов,  $n = 63$ ) путем аппроксимации уравнениями регрессии первой степени, показал, что различия между здоровыми и больными по величине СГГ достоверны ( $p < 0,01$ ) как в целом в группах, так и в отдельных возрастных категориях. Состояние хроматина в ядрах клеток буккального эпителия у больных РС такое же, каким оно было бы у практически здоровых, доживи они до 154,8 года (рис. 3).

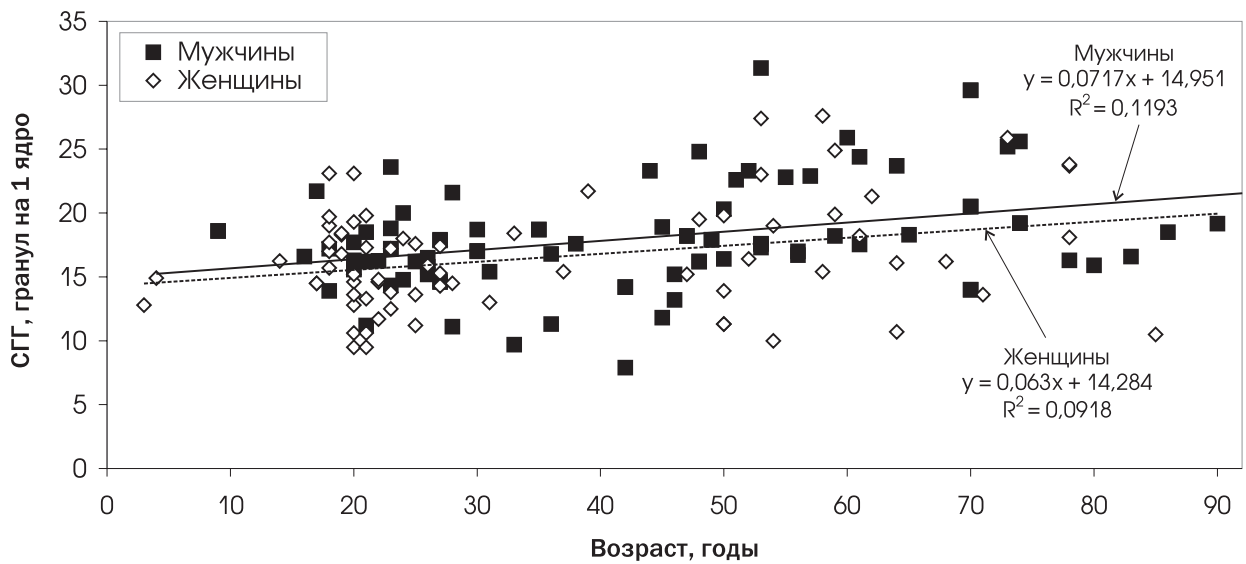


Рис. 2. Диаграмма рассеяния зависимости СГГ от возраста у практически здоровых мужчин и у практически здоровых женщин с аппроксимацией уравнениями регрессии первой степени

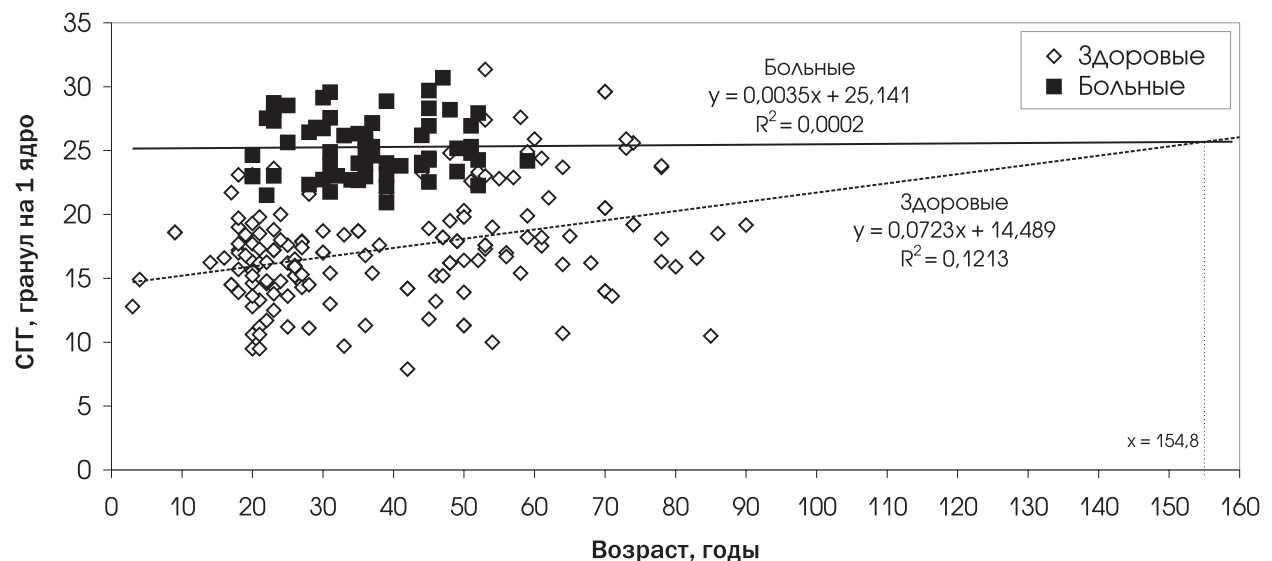


Рис. 3. Диаграмма рассеяния зависимости СГГ от возраста у практически здоровых обследованных и у больных РС

## Выводы

На основании анализа полученных результатов можно сделать вывод, что у больных РС процессы гетерохроматизации и снижение функциональной активности хроматина ядер клеток происходят быстрее, чем у практически здоровых людей, и их биологический возраст опережает хронологический. Таким образом, у больных РС происходит уско-

ренный процесс старения клеток, что еще раз доказывает, что РС — не только демиелинизирующее, но и нейродегенеративное заболевание.

Показатель СГГ менее чем 20 гранул неактивного гетерохроматина в одном ядре достоверно ( $p < 0,05$ ) указывает на отсутствие РС у испытуемого. В то же время, патогномичных маркеров наличия РС среди разных диапазонов СГГ не выявлено.

## Литература

1. Ащеулова Т.В., Ковалева О.М. Дистанційні маркери апоптозу при артеріальній гіпертензії // Журн. АМН України.— 2007.— № 2.— С. 319—326.
2. Волошина Н.П., Негрич Т.И., Негреба Т.В. и др. Особенности дебютов при рецидивирующем течении рассеянного склероза // Укр. вісн. психоневрол.— 2007.— Т. 5, вип. 1 (50).— С. 29—35.
3. Вайсерман А.М. Определение биологического возраста *Drosophila melanogaster* // Проблема старения и долголетия.— 1993.— № 1.— С. 9—14.
4. Войтенко В.П. Половые различия в старении и смерти человека // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии.— 1987.— № 6.— С. 64—105.
5. Воробьев П.А. Тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия — теория старения и горизонты геропротекции // Клин. геронтол.— 2001.— Т. 7, № 12.— С. 3—8.
6. Григорова И.А., Товажнянская Е.Л., Залюбовская Е.И. Оценка степени тяжести состояния больных с патологией нервной системы на фоне гипотиреоза по показателю электроотрицательности ядер клеток буккального эпителия // Медицина сегодня и завтра.— 2002.— № 3.— С. 50—52.
7. Григорова И.А., Наврузов М.Б., Колупаева Т.В. Оценка эффективности лечения больных с острой церебральной ишемией по показателю электроотрицательности ядер клеток буккального эпителия // Актуальні питання медичної науки та практики: 36. наук. пр.— Запоріжжя: Діке Поле, 2004.— Вип. 66 (1).— С. 30—35.
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.— М.: Медицина, 1978.— 294 с.
9. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение).— К., 2009.— 250 с.
10. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты.— Харьков, 2007.— 226 с.
11. Колупаева Т.В., Шахбазов В.Г. Изменения электрического потенциала клеточного ядра в онтогенезе человека // Биохимия и физиология возрастного развития человека: Сб. науч. тр.— К., 1992.— С. 282—287.
12. Некрасова Н.А. Определение биологического возраста у больных с травматической болезнью головного мозга // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.— 2004.— № 3 (34).— С. 61—62.
13. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом.— М.: Наука, 1986.— 431 с.
14. Репин В.С. Стволовые клетки и старение: идеи и реальности // Клин. геронтол.— 2001.— Т. 7, № 12.— С. 29—36.
15. Стойка Р.С., Фильченко О.О., Стойка Б.Р. Чому і як відмирають клітини тканин і органів? // Біополімери й клітина.— 1997.— № 13.— С. 352—361.
16. Товажнянская Е.Л. Метаболически-биоэнергетические аспекты патогенеза и лечения патологии нервной системы при первичном гипотиреозе: Дис. ...д-ра мед. наук.— Харьков, 2008.— С. 220—225.
17. Фильченко А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак.— К.: Морион, 1999.— 180 с.
18. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Набоков А.Л. Новый метод определения биологического возраста человека // Лабораторное дело.— 1986.— № 7.— С. 404—407.
19. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В. Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии.— Тбилиси, 1982.— С. 500—502.
20. Шкорбатов Ю.Г., Шахбазов В.Г., Руденко А.О., Болнассан М. О роли изменений состояния хроматина и биологических свойств ядер в реакции клеток на внешние воздействия // Тр. по фундаментальной и прикладной генетике.— Харьков, 2001.— С. 128—140.
21. Шкорбатов Ю.Г. и др. Структура хроматина и состояние организма человека // Cell. Biol. International.— 2005.— Vol. 29.— P. 77—81.
22. Шкорбатов Ю.Г., Шахбазов В.Г., Руденко А.О. и др. О роли изменений состояния хроматина и биоэлектрических свойств ядер в реакции клеток на внешние воздействия // Тр. по функциональной и прикладной генетике (к 100-летию юбилею генетики).— Харьков, 2001.— С. 128—138.
23. Balassi C., Bernert G., Wober-Bingol C. et al. Long-term MRI observations of childhood — onset relapsing — remitting multiple sclerosis // Neuropediatrics.— 2001.— Vol. 32.— P. 28—37.
24. Eefting F., Rensing B., Wigman J. et al. Role of apoptosis in reperfusion injury // Cardiovasc. Res.— 2004.— Vol. 61.— P. 414—426.
25. Fossel M. Telomerase and the aging cell implications for human health // JAMA.— 1998.— Vol. 279.— P. 1732 — 1735.
26. Kassiri Z., Oudit G.Y., Sancher O. et al. Combination of tumor necrosis factor- $\alpha$  ablation and matrix metalloproteinase — 3 Knock-out mice // Circ. Res.— 2005.— Vol. 97.— P. 380—390.
27. Kostin S., Pool L., Elsasser A. et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts // Circ. Res.— 2003.— Vol. 92.— P. 715—724.
28. Pinhas-Hamiel O., Savora-Pinhas J., Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Clinical features and management // Pediatr. Drugs.— 2001.— N 3.— P. 329—336.
29. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure // Cardiovasc. Res.— 2000.— Vol. 45.— P. 704—712.
30. Silva A., Sam J. Young — onset multiple sclerosis // Rev. Neurol.— 1999.— Vol. 28.— P. 1036—1040.
31. Trauth B.C., Keeseey J. Cell death in guide to cell proliferation and apoptosis methods.— Mannheim: Boehringer Mannheim, 1995.— P. 34—62.

Н.П. ВОЛОШИНА, Ю.Г. ШКОРБАТОВ, І.К. ГАПОНОВ

## Стан хроматину в ядрах клітин букального епітелію як маркер розсіяного склерозу

**Мета** — вивчення можливості використання стану хроматину в ядрах клітин букального епітелію як маркера наявності/відсутності у хворих розсіяного склерозу (РС).

**Матеріали і методи.** Обстежено 63 хворих на РС (основна група) і 164 практично здорові особи (контрольна група). Оцінювали: хронологічний вік обстежених і вміст гетерохроматинових гранул (ВГГ) у ядрах клітин букального епітелію (за Ю.Г. Шкорбатовим) як маркер біологічного віку, а також функціональний стан хворих на РС за шкалою Kurtzke (EDSS).

**Результати.** Встановлено, що показник ВГГ у хворих на РС істотно вище, ніж у практично здорових. Отже, процеси гетерохроматизації й зниження функціональної активності хроматину ядер клітин у хворих на РС відбуваються швидше, ніж у здорових, і їхній біологічний вік випереджає хронологічний.

**Висновки.** У хворих на РС відбувається прискорене старіння клітин, про що свідчить ВГГ, який можна використовувати як маркер наявності/відсутності РС.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, біологічний вік, хроматин ядер клітин, діагноз.

N.P. VOLOSHINA, Yu.G. SHKORBATOV, I.K. GAPONOV

## The state of chromatin in nuclei of buccal epithelium as a marker of multiple sclerosis

**The aim** – to find out the possibility of using the data about state of chromatin in nuclei of buccal epithelium as a marker of presence – absence of multiple sclerosis (MS).

**Methods and subjects.** 63 patients with MS (the basic group) and 164 practically healthy people (control group) were examined. It was estimated chronological age and contents of heterochromatin granules (CHG) in nucleus of cells of buccal epithelium (by Yu.G. Shkorbatov), as a marker of biological age. Besides the functional condition of patients with MS by Kurtzke scale (EDSS) was estimated. Processing of the received data was carried out by methods of mathematical statistics.

**Results.** It is established, that parameter CHG in patients with MS is much higher, than in practically healthy people. Hence the processes of heterochromatization and reducing of functional activity of nuclei's chromatin were passing at higher rate than at healthy people and their biological age forestalls their chronological one.

**Conclusions.** Patients with MS have the accelerated ageing of cells which reflected in values of CHG which can be used as a marker of presence – absence of MS.

**Key words:** multiple sclerosis, biological age, chromatin in nuclei of buccal epithelium, diagnosis.



Л.Л. ЧЕБОТАРЕВА, А.И. ТРЕТЬЯКОВА

Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова  
АМН Украины, Киев

## Вызванные двигательные потенциалы в ответ на магнитную стимуляцию и стволовые рефлексy в диагностике рассеянного склероза

**Цель** — повысить эффективность диагностики органических и функциональных нарушений структур ствола головного мозга у больных рассеянным склерозом (РС) путем применения методов регистрации вызванных моторных ответов на магнитную стимуляцию и стволовых рефлексов.

**Материалы и методы.** Исследования проведены у 40 больных с церебральной формой РС (первично-прогрессирующее течение). Диагноз установлен на основании данных клинико-инструментальных (магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга), иммунологических, электрофизиологических исследований. У всех больных проведены клинико-нейрофизиологические исследования с регистрацией мигательного и мандибулярного рефлексов, вызванных слуховых и соматосенсорных потенциалов; вызванных моторных ответов на транскраниальную магнитную стимуляцию.

**Результаты.** У 55 % пациентов с РС выявлены клинические признаки нарушения функции структур ствола мозга, почти у 80 % — отклонения от нормы нейрофизиологических показателей. На основании анализа частоты регистрации нейрофизиологических признаков нарушения проведения по пирамидному тракту, афферентным путям спинного мозга и ствола головного мозга в сопоставлении с клиническими симптомами определены критерии распространенности патологического процесса, вовлечения каудальных структур ствола мозга, степени выраженности нарушений, объективной оценки замедления проведения через зоны демиелинизации в ЦНС.

**Выводы.** Доказана целесообразность расширения диапазона нейрофизиологических методов в диагностике РС. Нейрофизиологическое тестирование позволяет выявить нарушения функции структур ствола головного мозга и при отсутствии клинических признаков. Применение комплекса нейрофизиологических тестов для выявления дисфункции стволовых структур при РС повышает эффективность диагностики по сравнению с избирательным использованием одного диагностического метода, способствует объективизации оценки эффективности лечения.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, диагностика, транскраниальная магнитная стимуляция, стволовые рефлексy.

Диагностика рассеянного склероза (РС) часто представляет трудности, особенно на ранних стадиях заболевания и при атипичной клинической картине. Обязательными критериями для клинического обоснования диагноза РС являются: волнообразный хронический процесс с вовлечением нескольких проводящих систем ЦНС. Используют два основных вида критериев: клинические и параклинические, полученные с помощью нейро-

визуализирующих исследований, нейрофизиологических (НФ) методов, анализа ликвора и периферической крови [4].

Современные НФ-методы диагностики позволяют объективизировать локализацию, характер и тяжесть поражения головного мозга, правильно оценить и трактовать его динамику, обосновать дифференциальную диагностику. В последнее десятилетие отмечено значительное расширение ком-

плекса НФ-методов діагностики і удосконалення апаратура для їх реєстрації, однак точність, чутливість і специфічність цих методів і НФ-тестів при РС нужаються в перевірці.

**Цель исследования** — удосконалення діагностики органічних і функціональних порушень структур стовла головного мозку у боліх РС путем застосування методів реєстрації викликаних моторних відповідей (ВМО) на магнітну стимуляцію і ствольних рефлексів — мигательного (МиР) і мандибулярного (МаР).

### Матеріали і методи

Обстежені 40 боліх РС (переважно церебральна форма, первічно-прогресуюче течення). Вік боліх — від 18 до 53 років, жінок — 55 %, чоловіків — 45 %. Діагноз встановлено на основі даних клініко-інструментальних (магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного і спинного мозку), імунологічних, електрофізіологічних досліджень.

Для відбору інформативних критеріїв діагностики ствольних порушень при РС проводили клінічну оцінку класических і рідких симптомів: наявність і ступінь вираженості неврологічних порушень з прицільним виявленням мікросимптоматики, котру можна було інтерпретувати як ствову [4]. В комплекс НФ-тестування входили наступні методи: реєстрація МиР і МаР, викликаних слухових (АВП) і соматосенсорних (ССВП) потенціалів; ВМО на транскраніальну магнітну стимуляцію (ТМС) — коркових, магнітну стимуляцію шийного (цервікальні ВМО) і поперекового утолщень (люмбальні ВМО) [1—3, 6, 7]. НФ-дослідження проведені на апаратах Multibasis (Італія), «Нейро-МВП-4» (Російська Федерація) з використанням магнітного стимулятора «НейроМС».

Дослідження МиР — електрофізіологічний аналог роговичного (корнеального) рефлекса — проводили по методі [6]. Реєстрували одночасно моторний відповідей обох кругових м'язів ока на стимуляцію I гілки трійничного нерва спочатку з однієї, потім з другої сторони. В реалізації раннього компонента R1 МиР рефлекторна дуга утворена I гілкою трійничного нерва (афферентне звено), вставочним нейроном в мосту (передаточне звено), волокнами лицьового нерва на стороні стимуляції (эфферентне звено). Рефлекторна дуга пізнього компонента R2 також має три звена: афферентне — I гілка трійничного нерва, передаточне — з декількох вставочних нейронів в мосту і продовговатому мозку, ефферентне — волокна лицьового нерва як на стороні стимулюваної I гілки трійничного нерва (соответствует іпсилатеральному компоненту R2 ipsi), так і на протилежній стороні (соответствует контралатеральному компоненту

R2 contr). Пізні компоненти МиР допомагають визначити локалізацію ураження на рівні стовла головного мозку.

При дослідженні МаР, а саме, феномена екстероцептивної супресії (ЭС) довільної м'язової активності жувальних м'язів, згідно методі [6], з допомогою поверхневих електродів реєстрували викликані відповіді двох жувальних м'язів справа і зліва одночасно на стимуляцію підбородочного нерва з однієї сторони. Стимуляція підбородочного нерва на фоні довільного скорочення жувальних м'язів викликала угнетення їх електричної активності — ЭС. Афферентні імпульси досягають моста головного мозку через чутливий мандибулярний корешок трійничного нерва. Рефлекторна дуга першого (раннього) періоду ЭС — так званого періоду мовчання 1 (ПМ 1) (періоду затримання жувального рефлекса 1) замикається через затримувачий нейрон, розташований поблизу іпсилатерального двигального ядра трійничного нерва. Цей інтернейрон проєцирується на мотонейрони жувальних м'язів білатерально, дуга рефлекса розташована на рівні середнього моста. Латентність ПМ 1 в нормі — 10—13 мс. Афференти для другого (пізнього) періоду затримання ПМ 2 (з латентністю 40—50 мс) спускаються в спинному тригеминальному тракті і пов'язані з полісинаптичною ланкою збуджуючих інтернейронів (можливо) латеральної ретикулярної формации продолговатого мозку. Останній інтернейрон цієї ланки затримувачий і встановлює іпси- і контралатеральні зв'язки, що сходять медіально до правого і лівого тригеминального комплексів, мотонейронів жувальних м'язів.

Підбородочний нерв стимулювали прямокутними імпульсами тривалістю 0,2—0,3 мс, частотою не більше 0,1 Гц. Для диференціації відповіді застосували метод накладання декількох відповідей. Оцінювали відповіді в умовах довільного напруження жувальних м'язів (стискування зубів), котру контролювали по рівню біоелектричної активності електроміограми (ЕМГ). При реєстрації АВП і ССВП застосували загальноприйняті методи [2]. ВМО реєстрували згідно рекомендаціям [3].

Отримані дані обробляли з допомогою параметричних і непараметричних методів, застосували таблиці Microsoft Excel 2003. Статистичну достовірність визначали за допомогою пакета програм Statistica 6,0. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати і обговорення

Частота виявлення типових клінічних проявів РС згідно шкалам функціональних систем у обстежених нами боліх була співставима з даними інших авторів (J.F. Kurtzke,

1961; Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко, 1977 — цит. по [4]). Симптомы поражения пирамидного пути выявлены у 90 % больных, нарушения координации — у 70 %, нарушения чувствительности — у 65 %, функции тазовых органов — у 60 %, поражения зрительных нервов — у 35 %.

У 55 % пациентов с РС выявлены клинические признаки нарушения функции структур ствола мозга в виде симптомов поражения отдельных черепных нервов (кроме II пары), с оценкой выраженности нистагма от 2 до 4 баллов по шкале функциональных систем, вовлечения глазодвигательных или лицевого нервов (2—4 балла), умеренных симптомов поражения других черепных нервов (3 балла), выраженной дизартрии или других нарушений (4 балла) (табл. 1).

У 26 больных при регистрации МиР латентность R1 компонента была достоверно больше нормы ( $N = (10,6 \pm 0,8)$  мс, верхняя граница — 13 мс), компонентов R2 ipsi ( $N = (31,3 \pm 3,3)$  мс, верхняя граница — 37,9 мс) и R2 contr ( $N = (31,6 \pm 3,8)$  мс, верхняя граница — 39,2 мс) в 70 % случаев превышала 40 мс. У 14 (35 %) больных выявлено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) отклонение компонента R1 ipsi более 14 мс, у 27 (68 %) — компонента R2 ipsi более 40 мс, у 28 (70 %) — R2 contr более 40 мс. В 80 % случаев отмечалась асимметрия этих показателей (в норме асимметрию не более 1,2 мс — для R1; 5 мс — для R2 ipsi и R2 contr), амплитуду не учитывали. У 10 % больных четкие изменения параметров МиР наблюдали при отсутствии клинических проявлений стволовых нарушений. Увеличение латентного периода R1 компонента без клинических признаков поражения моста головного мозга позволяет предположить наличие «немых» очагов в стволе мозга и, соответственно, функциональный дефицит структур моста, а также точнее установить анатомическое распространение патологических изменений.

Таблица 1  
Частота выявления клинических признаков  
стволовых нарушений у больных РС

Клинический признак	Частота
Симптомы поражения лицевого нерва	4 (10 %)
Нарушения чувствительности в области лица	8 (20 %)
Головокружение	22 (55 %)
Снижение слуха	3 (7,5 %)
Глазодвигательные нарушения (двоение, косоглазие, недоведение глазных яблок при взгляде в стороны, кнутри, парез взора)	16 (40 %)
Дизартрия	6 (15 %)
Нистагм	17 (42,5 %)

За 100 % принято общее количество обследованных больных.

Анализ результатов регистрации МаР (тригемино-тригеминального рефлекса) позволил выявить дисфункцию более каудальных структур ствола мозга, чем при использовании МиР (тригемино-фациального). В качестве главного критерия нарушения проведения при исследовании ЭС произвольной мышечной активности жевательных мышц мы рассматривали удлинение латентности позднего ПМ 2.

У больного РС в ответ на стимуляцию подбородочного нерва (рис. 1), независимо от стороны стимуляции, справа (треки 1, 3) регистрируется выраженное снижение амплитуды ЭМГ-ответов, увеличение длительности периода подавления произвольной мышечной активности (ПМ 2), который должен заканчиваться не позднее 80—100 мс с момента подачи стимула.

Регистрация МиР и МаР, особенно последнего, относительно редко описывается в литературе. Тем не менее, частота нарушений, выявленных нами с помощью регистрации стволовых рефлексов у больных РС (почти 80 % пациентов), позволяет считать этот НФ-тест объективным индикатором патологии ствола мозга, удобным и доступным в клинике в силу как неинвазивности и простоты исполнения, так и возможности количественной оценки нарушений.

По данным ТМС, в 60 % наблюдений выявлено удлинение времени центрального моторного проведения: до 11,2—39,2 мс (в норме  $(7,3 \pm 1,3)$  мс) при регистрации с короткой отводящей мышцы большого пальца руки, 24,5—64,3 мс (в норме  $(18,0 \pm 2,3)$  мс) — с отводящей мышцы большого пальца ноги. В 40 % случаев выявили частичный

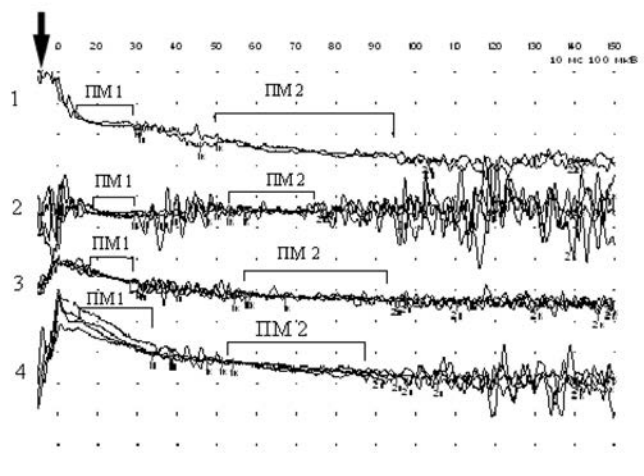


Рис. 1. Запись мандибулярного рефлекса у больного К., 32 года, диагноз РС. Запись ЭМГ начинается в момент подачи стимула одновременно с обеих сторон (обозначено стрелкой); 1 и 3 — отведение ЭМГ с правой жевательной мышцы; 2 и 4 — с левой жевательной мышцы; 1 и 2 — ответы на стимуляцию правого подбородочного нерва; 3 и 4 — левого подбородочного нерва; ПМ 1 — период молчания 1; ПМ 2 — период молчания 2

или полный блок проведения, в 75 % — значительную полифазную потенциальную, увеличение вариабельности их латентности (рис. 2). Последний признак приобретает особую ценность при отсутствии изменения других показателей ТМС (табл. 2).

Как видно из рис. 2, корковые ВМО при отведении с короткой отводящей мышцы большого пальца правой руки ниже по амплитуде, с увеличенной латентностью, время центрального моторного проведения увеличено до 35,9 мс.

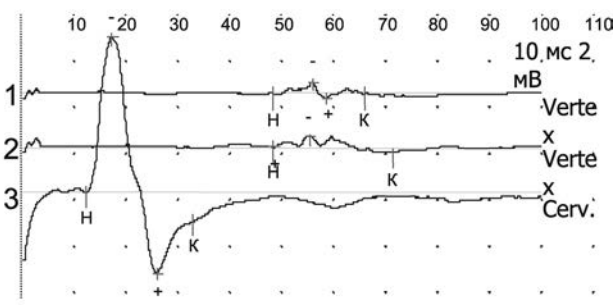
При исследовании ССВП зарегистрировано удлинение латентности и снижение амплитуды корковых ответов, увеличение межпикового интервала N13—N20, характеризующего так называемое время центрального проведения по сенсорным проводникам спинного и головного мозга. Перечень НФ-показателей, отклонения которых от нормы у больных РС являются достоверными ( $p < 0,05$ ), а также частота их выявления приведены в табл. 3.

По данным АВП, у 8 пациентов установлено снижение амплитуды IV и V компонентов, замедление проведения на участке III—V межпикового интервала, что указывает на поражение ствола мозга между каудальным мостом и нижним двухолмием среднего мозга [2]. Согласно данным литерату-

ры, снижение амплитуды IV и V пиков коррелирует с нистагмом и межъядерной офтальмоплегией, увеличение III—V межпикового интервала — с атаксией [10]. Увеличение I—III и I—V межпиковых интервалов, наличие асимметрии латентностей одноименных компонентов также являются признаком нарушения проводимости по стволу мозга и его функций и могут служить подтверждением наличия как клинических, так и субклинических нарушений при РС.

Изменения ССВП регистрировали достаточно часто даже у больных РС без клинических признаков нарушения кожной и глубокой чувствительности (35 %). Сходные данные получены [9].

Использование полного спектра зрительных, слуховых, соматосенсорных, когнитивных, моторных вызванных потенциалов (ВП) позволяет характеризовать как скрытые, так и клинически явные нарушения функций нервных структур, распространенность этих нарушений, их сопоставимость с распространенностью МРТ-очагов и клинической картиной [2—4, 10]. ВП существенно дополняют данные МРТ и клинику, их используют для оценки динамики и прогнозирования течения РС, эффективности терапии. Значимость ВП для диагностики при РС обусловлена функциональной направленностью, тогда как МРТ-исследование характеризует структурные изменения в ЦНС. Корреляция данных ВП с выраженностью клинических проявлений обуславливает высокий уровень их значимости в диагностике РС [4, 5, 8]. Для надежной диагностики демиелинизирующего поражения ЦНС рекомендуют использовать мультимодальные ВП, позволяющие получить информацию о функциональном состоянии нескольких анализаторов и систем [2]. По сравнению с балльной оценкой клинических симптомов поражения ствола головного



**Рис. 2.** Запись ВМО с короткой отводящей мышцы большого пальца правой руки у больного К., 32 года, диагноз: РС. 1 и 2 — ВМО на ТМС проекционной зоны кисти (левое полушарие); 3 — ВМО на магнитную стимуляцию паравертебрально справа на уровне CVII позвонка

**Таблица 2**  
**Показатели ТМС у больных РС (n = 40)**

Показатель ТМС	M. abductor pollicis brevis	M. abductor hallucis
Время центрального моторного проведения, мс	14,2 ± 7,4 (6,6—39,2)	32,09 ± 19,1 (16,8—64,3)
Амплитуда ВМО, мВ	2,7 ± 1,9	0,4 ± 0,6
Длительность ВМО, мс	12,2 ± 3,85	16,4 ± 9,40
Порог регистрации ВМО, %	60 ± 15	75 ± 15

В скобках указан диапазон значений.

**Таблица 3**  
**Частота выявления отклонения от нормы основных НФ-параметров у больных РС**

НФ-показатель	Частота выявления
Изменение показателей ВМО при ТМС	30 (75 %)
Увеличение отношения Н/М	29 (73 %)
Снижение отношения Н/М	11 (27 %)
Увеличение латентности компонентов МиР	28 (70 %)
Увеличение латентности ПМ 2 при регистрации МаР	25 (63 %)
Изменение параметров АВП	18 (45 %)
Изменение параметров ССВП	25 (63 %)

За 100 % принято общее количество обследованных больных. Н/М — соотношение амплитуд максимального рефлекторного (Н) и максимального прямого (М) ответа икроножной мышцы при регистрации Н-рефлекса.

мозга регистрація ВМО на магнітну стимуляцію і стовлових рефлексів об'єктивно відображає динаміку патологічного процесу, завдяки великій кількості показників дозволяє провести їх кількісну і топическу оцінку, що має діагностичне і прогностичне значення при РС.

### Висновки

Виявлені зміни показників ВМО, ССВП і АВП, стовлових рефлексів у хворих РС

свідчать про уповільнення проведення через зони демієлінізації в ЦНС, зокрема, через стовол головного мозку, причому ступінь уповільнення може бути оцінено об'єктивно.

НФ-тестування дозволяє виявити порушення функції структур моста головного мозку навіть при відсутності клінічних ознак.

Застосування комплексу НФ-тестів для виявлення дисфункції стовлових структур при РС більш ефективно, ніж вибіркове використання одного методу діагностики.

### Література

1. Гехт Б.М., Касаткіна Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Електромиографія в діагностиці нервно-м'язових захворювань.— Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997.— 370 с.
2. Зенков Л.Р., Ронкін М.А. Функціональна діагностика нервових захворювань: Руководство для лікарів.— М.: МЕДпресс-інформ, 2004.— 488 с.
3. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методическі основи транскраніальної магнітної стимуляції в неврології і психіатрії: Руководство для лікарів.— М.: ИПЦ Маска, 2006.— 167 с.
4. Рассеяний склероз: діагностика, лікування, спеціалісти / Під ред. І.Д. Столярова, А.Н. Бойко.— СПб: Элбі-СПб, 2008.— 320 с.
5. Andersson T., Siden A., Persson A. A comparison of clinical and evoked potential (VEP and median nerve SEP) evolution in patients with MS and potentially related conditions // Acta Neurol. Scand.— 1991.— Vol. 84, N 2.— P. 139—145.
6. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice.— Ed. 3.— Oxford University Press Inc, 2001.— 991 p.
7. Haghghi S.S. Transcranial stimulation parameters to elicit motor evoked potentials // Electromyogr. Clin. Neurophysiol.— 2006.— Vol. 46, N 7—8.— P. 409—412.
8. Kallmann B.A., Fackelmann S., Toyka K.V. et al. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis // Mult. Scler.— 2006.— Vol. 12, N 4.— P. 521—522.
9. Purves S.J., Low M.D., Galloway Y., Reeves B.A. A comparison of visual, brainstem, auditory, and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis // Can. J. Neurol. Sci.— 1981.— Vol. 8, N 1.— P. 15—19.
10. Sand T. Clinical correlates of brain-stem auditory evoked potential variables in multiple sclerosis. Relation to click polarity // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.— 1991.— Vol. 80, N 4.— P. 292—297.

Л.Л. ЧЕБОТАРЬОВА, А.І. ТРЕТЬЯКОВА

## Викликані рухові потенціали у відповідь на магнітну стимуляцію і стовбурові рефлексі в діагностиці розсіяного склерозу

**Мета** — підвищити ефективність діагностики органічних та функціональних порушень структур стовбура головного мозку у хворих на розсіяний склероз (РС) шляхом застосування методів реєстрації викликаних моторних відповідей на магнітну стимуляцію і стовбурових рефлексів.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведені у 40 хворих на РС (первинно-прогресуючий перебіг). Діагноз встановлено на підставі даних клініко-інструментальних (магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку), імунологічних, електрофізіологічних досліджень. В усіх хворих проведено клініко-нейрофізіологічні дослідження з реєстрацією мигального і мандибулярного рефлексів, викликаних слухових та соматосенсорних потенціалів; викликаних моторних відповідей на транскраніальну магнітну стимуляцію.

**Результати.** У 55 % пацієнтів з РС виявлено клінічні ознаки порушення функції структур стовбура мозку, майже у 80 % — відхилення від норми нейрофізіологічних показників. На основі аналізу частоти реєстрації нейрофізіологічних ознак порушення проведення по пірамідному тракту, аферентних шляхах спинного мозку і стовбура головного мозку у зіставленні з клінічними симптомами визначено критерії поширення патологічного процесу, залучення каудальних структур стовбура мозку, ступеня вираження порушень, об'єктивної оцінки уповільнення проведення крізь зони демієлінізації в ЦНС.

**Висновки.** Доведено доцільність розширення діапазону нейрофізіологічних методів у діагностиці РС. Нейрофізіологічне тестування дає змогу виявити порушення функції структур стовбура головного мозку навіть за відсутності клінічних ознак. Застосування комплексу нейрофізіологічних тестів для виявлення дисфункції стовбурових структур при РС підвищує ефективність діагностики порівняно з вибірковим використанням одного діагностичного методу, сприяє об'єктивізації оцінки ефективності лікування.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, діагностика, транскраніальна магнітна стимуляція, стовбурові рефлексі.

L.I. CHEBOTARYOVA, A.I. TRETYAKOVA

## Evoked motor potentials in response to magnetic stimulation and brainstem reflexes in multiple sclerosis diagnosis

**The aim** – to elevate the efficacy of diagnostics of brainstem structures organic and functional impairments in patients with multiple sclerosis by means of application of registration methods of evoked motor potentials in response to magnetic stimulation.

**Methods and subjects.** 40 patients with SD (onset progressive stage) were examined. The diagnosis was set on the basis of clinical and instrumental (brain and spinal cord MRI), immunological and electrophysiological findings. The NPh diagnostic complex included: registration of blink (BR) and mandibular reflexes (MR), auditory (AVP), somatosensory (SSVP) evoked potentials, MEP in response to transcranial (TMS) magnetic stimulation.

**Results.** 55 % of patients with SD clinical signs of brainstem demonstrated the presence of brainstem structures impairments, but NPh signs – in 80 %. On basis of analysis of the frequency of registration of NPh abnormalities of conduction along pyramidal tract, spinal and brainstem afferents ways, brainstem reflexes comparing to clinical manifestations, the pathological process distention criteria, brainstem caudal structures involvement, impairment manifestations stage, objective evaluation of the conduction deceleration along demyelinated zones in CNS were defined.

**Conclusions.** The appropriateness of NPh methods extension has been proved. NPh findings provide with opportunities to define the brainstem function impairments even under the clinical manifestations absence. Application of NPh diagnostic complex makes it possible to improve the effectiveness of SD diagnostics as compared to selective application of one NPh method, promotes treatment efficacy evaluation objectification.

**Key words:** multiple sclerosis, diagnosis, transcranial magnetic stimulation, brainstem reflexes



Е. А. СТАТИНОВА, Р. Я. ОМЕЛЬЧЕНКО

Донецкий национальный медицинский университет  
им. Максима Горького

## Динамическая межфазная тензиометрия цереброспинальной жидкости в диагностике неврологических заболеваний

**Цель** — изучение тензиометрических и реологических характеристик цереброспинальной жидкости у больных с органическими поражениями нервной системы.

**Материалы и методы.** Обследовано 148 больных с органическими поражениями нервной системы (рассеянным склерозом, последствиями энцефаломиелимита, вирусным энцефаломиелитом, ишемическим инсультом, опухолями головного мозга, нейросифилисом). Всем пациентам проведена динамическая межфазная тензиометрия методами MPT и ADSA, позволяющая определить концентрацию поверхностно-активных веществ ликвора, их вязкость, адсорбцию и релаксацию.

**Результаты.** Установлено влияние высоких показателей вязкоэластичности у пациентов с рассеянным склерозом, вирусным энцефаломиелитом и опухолями головного мозга на поверхностное натяжение низко- и высокомолекулярных поверхностно-активных веществ. Самые низкие показатели адсорбции высокоактивных компонентов выявлены при нейросифилисе.

**Выводы.** Исследование динамической межфазной тензиометрии церебральной жидкости является информативным методом диагностики основных неврологических заболеваний.

**Ключевые слова:** цереброспинальная жидкость, поверхностное натяжение, поверхностно-активные вещества.

Динамическая межфазная тензиометрия биологических жидкостей является одним из современных методов диагностики в медицине, в том числе и в неврологии [5, 6, 8]. Патогенез заболеваний нервной системы обусловлен нарушением белкового, липидного и электролитного метаболизма с появлением в биологических жидкостях различных поверхностно-активных (ПАВ) и поверхностно-инактивных веществ, которые могут воздействовать на уровень поверхностного натяжения (ПН) сыворотки крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [3, 6, 7]. Выявляют фракции низко- и среднемолекулярных ПАВ (молекулярная масса до 12 кДа): углеводы, вазоактивные пептиды (вазопрессин, серотонин, ацетилхолин, катехоламины, простагландин, тромбоксан, гистамин,  $\beta$ -оксималяная кислота). К высокомолекулярным ПАВ (молекулярная масса от 12 до 160 кДа) относят:  $\beta_2$ -микроглобулин, аполипопротеин А1,  $\alpha_1$ -кис-

лый гликопротеид,  $\alpha_1$ -антитрипсин, преальбумин, альбумин, трансферин, гаптоглобин, IgA, IgG, к наиболее высокомолекулярным ПАВ (молекулярная масса от 160 кДа и больше) — С3 и С4 компоненты комплемента, аполипопротеин В1,  $\alpha_2$ -макроглобулин, фибронектин и др. При различных патологических состояниях происходят изменения гомеостаза биологических жидкостей и, в первую очередь, поверхностно-активных компонентов [1, 2, 4]. Как известно, низко- и среднемолекулярные ПАВ влияют на ПН короткий период времени, высокомолекулярные и наиболее высокомолекулярные — более длительно [5, 7].

В настоящее время мало изучены показатели межфазной тензиометрии ЦСЖ при различных заболеваниях нервной системы. Не проведено сопоставления поверхностного натяжения высоко- и низкомолекулярных ПАВ цереброспинальной жидкости и крови, их адсорбции, концентрации, вязко-

эластичности и времени релаксации методами магнитно-резонансной томографии (МРТ; виспящая капля и максимальное давление в пузырьке) и ADSA (анализ формы осесимметричных капель), что позволило бы выявить основные показатели, обеспечивающие диагностику ряда неврологических заболеваний.

**Цель исследования** — изучение тензиометрических и реологических характеристик ЦСЖ у больных с органическими поражениями нервной системы.

### Материал и методы

Обследовано 148 больных с органическими поражениями центральной нервной системы: 64 (43 %) мужчины, 84 (57 %) женщины в возрасте от 17 до 65 лет (средний возраст —  $(41, 3 \pm 5,6)$  года).

Пациенты были распределены на шесть групп в зависимости от неврологического заболевания. Первую группу составили 76 (51 %) больных с рассеянным склерозом, вторую — 14 (10 %) с последствиями энцефаломиелита, третью — 27 (18 %) с вирусным энцефаломиелитом, четвертую — 10 (7 %) с ишемическим инсультом, пятую — 12 (8 %) с опухолями головного мозга и шестую — 9 (6 %) с нейросифилисом. Контрольную (седьмую) группу составили 30 человек, у которых были исключены вышеназванные заболевания (табл. 1).

Обследование больных проведено клинико-неврологическими, лабораторными (общий анализ крови и мочи, биохимическое и иммунологическое исследование ликвора и крови) и инструментальными (МРТ головного и спинного мозга, электромиография, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга) методами.

Всем пациентам была проведена динамическая межфазная тензиометрия методами МРТ и ADSA, позволяющая определить концентрацию ПАВ ликвора, их вязкость, адсорбцию и релаксацию. Исследования проводили на тензиометре МРТ-2 (Laude, Германия) и установке ADSA (Канада) в диапазоне времени от 0,01 до 1000 с. Регист-

рировали динамику поверхностного натяжения в области короткого времени при  $t = 0,01$  с ( $\sigma_1$ ), в области среднего времени при  $t = 1$  с ( $\sigma_2$ ) и при  $t = 100$  с ( $\sigma_3$ ) с учетом угла наклона кривой тензиограммы ( $\lambda_1$ ). Величина  $\sigma_1$  является показателем концентрации в ЦСЖ низкомолекулярных ПАВ,  $\sigma_2$  — среднемолекулярных,  $\sigma_3$  — высокомолекулярных ПАВ, а угол наклона  $\lambda_1$  характеризует концентрацию основного компонента и величину его адсорбции. Адсорбцию наиболее поверхностно-активных компонентов ( $\lambda_2$ ) изучали в диапазоне времени  $t = 100$ — $1000$  с ( $\sigma_4$ ). Исследовали показатели вязкоэластичности ( $\varepsilon$ ), которые могут изменять поверхностное натяжение и время релаксации ( $\tau$ ) структуры и состава монослоя после стрессовой деформации. Результаты исследования представлены в виде тензиограмм (кривые зависимости значения поверхностного натяжения от времени). Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики и корреляционного анализа.

### Результаты и обсуждение

При динамической межфазной тензиометрии ЦСЖ методом МРТ на аппарате МРТ-2 наиболее высокую концентрацию низко- и среднемолекулярных ПАВ отмечено у пациентов с ишемическим инсультом, высокомолекулярных — у больных рассеянным склерозом и опухолями головного мозга ( $67,4 \pm 0,2$  и  $67,3 \pm 0,5$  соответственно). В то же время у обследуемых первой и пятой групп выявлены самые низкие показатели поверхностного натяжения в диапазоне времени  $t = 100$ — $1000$  с ( $49,3 \pm 3,2$  и  $32,9 \pm 2,5$  соответственно) и самая высокая адсорбция ( $\sigma_4$ ) наиболее поверхностно-активных компонентов ( $157,3 \pm 50,2$  и  $627,1 \pm 99,9$  соответственно). При этом величина адсорбции и концентрации основного компонента ( $\sigma_3$ ) у пациентов с опухолями ЦНС была наиболее низкой ( $10,6 \pm 0,7$ ), а величина релаксации — более длительной ( $241,0 \pm 20,7$ ) (табл. 2).

Необходимо отметить практически одинаковую концентрацию наиболее поверхностно-активных компонентов у пациентов с ишемическим инсультом и поражением сосудов головного мозга сифилитического характера (табл. 3). Обращает на себя внимание, что высокие показатели вязкоэластичности у пациентов первой, третьей и пятой групп влияют на поверхностное натяжение низко- и высокомолекулярных ПАВ, при этом никак не воздействуя на среднемолекулярные и наиболее поверхностно-активные ( $49,3 \pm 3,2$ ,  $54,3 \pm 0,5$  и  $32,9 \pm 2,5$  соответственно) компоненты. Самые низкие показатели адсорбции высокоактивных компонентов ( $51,9 \pm 4,1$ ) отмечены у больных нейросифилисом. Наиболее широкий интервал вязкоэластичности и времени релаксации выявлен у пациентов с рассеянным склерозом.

Таблица 1

#### Общая характеристика больных

Неврологическое заболевание	Мужчины	Женщины	Всего
Рассеянный склероз	30 (40 %)	46 (60 %)	76
Последствия энцефаломиелита	6 (43 %)	8 (57 %)	14
Вирусный энцефаломиелит	9 (33 %)	18 (67 %)	27
Ишемический инсульт	6 (60 %)	4 (40 %)	10
Опухоли головного мозга	7 (58 %)	5 (42 %)	12
Нейросифилис (васкулит)	6 (67 %)	3 (33 %)	9
Контрольная группа	11 (37 %)	19 (63 %)	30

Таблиця 2

## Показатели поверхностного натяжения ЦСЖ (метод МРТ)

Группа	$\sigma_1$	$\sigma_2$	$\sigma_3$	$\lambda_1$
Рассеянный склероз (n = 76)	73,3 ± 1,2	71,1 ± 0,8	67,4 ± 0,2*	15,2 ± 4,2*
Последствия энцефаломиелита (n = 14)	72,9 ± 0,1	71,4 ± 0,9	62,5 ± 1,6	14,4 ± 0,3*
Вирусный энцефаломиелит (n = 27)	73,8 ± 0,9	71,3 ± 0,6	65,4 ± 1,1*	12,6 ± 3,6*
Ишемический инсульт (n = 10)	74,7 ± 0,2*	72,6 ± 0,8*	64,3 ± 1,3*	15,2 ± 0,1*
Опухоли головного мозга (n = 12)	73,7 ± 0,8	71,3 ± 0,4	67,3 ± 0,5*	10,6 ± 0,7*
Нейросифилис (васкулит; n = 9)	72,5 ± 0,8	71,2 ± 0,8	63,8 ± 1,3*	13,9 ± 1,2*
Контрольная группа (n = 30)	72,8 ± 0,6	71,3 ± 0,8	61,1 ± 1,2	19,3 ± 0,5

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Таблиця 3

## Показатели поверхностного натяжения ЦСЖ (метод ADSA)

Группа	$\sigma_4$	$\lambda_2$	$\epsilon$	$\tau$
Рассеянный склероз (n = 76)	49,3 ± 3,2*	157,3 ± 50,2*	23,7 ± 4,2*	175,0 ± 80,1*
Последствия энцефаломиелита (n = 14)	55,1 ± 0,8	77,8 ± 17,8	16,2 ± 2,4	159,3 ± 30,2*
Вирусный энцефаломиелит (n = 27)	54,3 ± 0,5	138,9 ± 41,3*	25,3 ± 2,3*	178,8 ± 60,1*
Ишемический инсульт (n = 10)	53,6 ± 1,2	110,5 ± 30,7*	23,8 ± 3,2*	147,7 ± 30,3*
Опухоли головного мозга (n = 12)	32,9 ± 2,5*	627,1 ± 99,9*	24,1 ± 2,2*	241,0 ± 20,7*
Нейросифилис (васкулит; n = 9)	53,7 ± 1,3	51,9 ± 4,1*	20,9 ± 1,2*	209,4 ± 35,2*
Контрольная группа (n = 30)	55,2 ± 1,1	88,1 ± 14,5	13,5 ± 0,2	135,8 ± 12,2

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

На основании динамических показателей получены следующие тензиограммы (рис. 1). Только у больных рассеянным склерозом и опухолями головного мозга самые низкие показатели поверхностного натяжения  $\sigma_4$  и наибольший угол наклона кривой тензиограммы —  $\lambda_2$  (УНК2). У пациентов

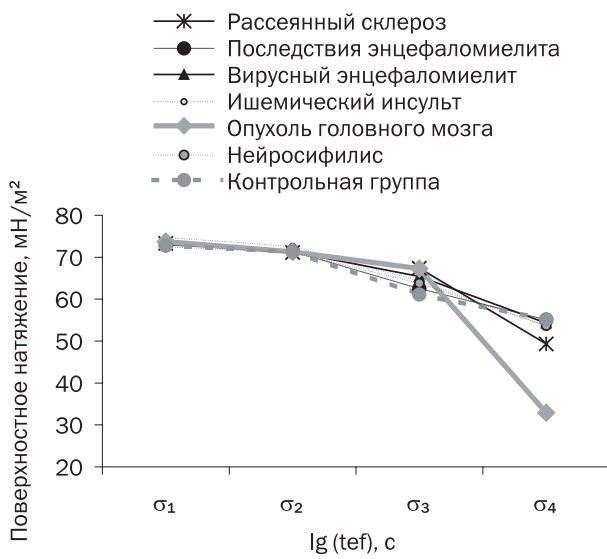


Рис. 1. Показатели ПН ЦСЖ (методы МРТ и ADSA)

других четырех групп отмечено совпадение форм и УНК2 между собой, а также по сравнению с контрольной группой. При анализе показателей  $\lambda_2$  по сравнению с контрольной группой у пациентов третьей и четвертой групп выявлено достоверное повышение угла наклона ( $138,9 \pm 41,3$  и  $110,5 \pm 30,7$  соответственно). У больных второй группы отмечено снижение УНК2 ( $77,8 \pm 17,8$ ) по сравнению с контрольной группой, которое не было достоверным. У пациентов шестой группы  $\lambda_2$  резко снижен ( $51,9 \pm 4,1$ ) и достоверно отличается от аналогичного показателя контрольной группы.

Согласно результатам данного исследования, не только значение  $\sigma_3$  по методу МРТ, но и поверхностное натяжение  $\sigma_4$  по методу ADSA, а также значение  $\lambda_2$ , дают важную диагностическую информацию. Снижение ПН в виде перегиба тензиограмм при времени жизни более 100 с у пациентов первой, четвертой, пятой и шестой групп свидетельствует о начале адсорбции наиболее поверхностно-активных компонентов, концентрация которых в десятки и сотни раз меньше концентрации альбумина, то есть альбумин замещается более активно адсорбируемыми соединениями.

У всех больных выявлены нарушения реологических свойств ЦСЖ. Так, показатели  $\tau$  и  $\epsilon$  превы-



Рис. 2. Вязкоэластичность ЦСЖ (метод ADSA)

шали значения пациентов контрольной группы. Показатели вязкоэластичности были наиболее достоверными у пациентов с вирусным энцефаломиелитом ( $25,3 \pm 2,3$ ), наименее достоверными — с последствиями энцефаломиелиита ( $16,2 \pm 2,4$ ). У всех больных отмечено достоверное увеличение времени релаксации по сравнению с контрольной группой. Максимальное время релаксации отмечено у больных с опухолями головного мозга и нейросифилисом ( $241,0 \pm 20,7$  и  $209,4 \pm 35,2$  соответственно), минимальное — у пациентов с ишемическим инсультом ( $147,7 \pm 30,3$ ) (рис. 2 и 3).

Выявленные нами изменения свидетельствуют о замедлении в ЦСЖ адсорбционных процессов на границах раздела фаз, о нарушении перестройки адсорбированных молекул, неспособности монослоя восстанавливать первоначальное состояние. Учитывая, что показатель  $\epsilon$  характеризует вязкость монослоя (потерю энергии на релаксационные процессы) и его эластичность (обрати-



Рис. 3. Релаксация ЦСЖ (метод ADSA)

мые изменения), возможной причиной увеличения  $\tau$  служило именно усиление вязкости и угнетение эластичности монослоя. Уменьшение в ЦСЖ концентрации наиболее высокомолекулярных ПАВ ( $\sigma_4$ ) позволило предположить наибольшие изменения во второй составляющей модуля вязкоэластичности ( $\epsilon$ ).

Таким образом, наиболее информативным методом диагностики основных неврологических заболеваний является исследование динамической межфазной тензиометрии ЦСЖ. Показатели ADSA являются наиболее чувствительными при рассеянном склерозе, вирусном энцефаломиелите, опухолях головного мозга. ADSA в диапазоне времени от 0,01 до 1000 с демонстрирует высокую адсорбцию наиболее высокомолекулярных ПАВ ( $\sigma_4$ ), более длительную релаксацию ( $\tau$ ), усиление вязкости и угнетение эластичности ( $\epsilon$ ). Данные показатели являются важными диагностическими критериями органических неврологических заболеваний.

## Литература

1. Брылев Л.В. Ингибиторы протеаз в цереброспинальной жидкости при неврологических заболеваниях // Нейрохимия.— 2009.— № 3.— С. 245—252.
2. Брылев Л.В. Роль белков клеточного цикла и протеолитических ферментов в патогенезе бокового амиотрофического склероза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13 «Нервные болезни».— М., 2009.— 29 с.
3. Герасимов Г.И., Зайцев И.А., Котельнички М.Н. и др. Анализ тензиограмм спинномозговой жидкости с помощью кинетической модели // Бюл. эксперимент. биол. и мед.— 2004.— Т. 137, № 5.— С. 597—600.
4. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. и др. Межфазная тензиометрия биологических жидкостей в терапии.— Донецк: Донеччина, 2003.— 126 с.
5. Прохоров В.А. Русанов А.И. Межфазная тензиометрия.— СПб: Химия, 1994.— 400 с.
6. Хохлова З.А., Лыкова О.Ф., Конышева Т.В. и др. Исследование содержания альбумина и  $\alpha$ 1-макроглобулина в спинномозговой жидкости для оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера при менингите // Бюл. сибир. мед.— 2008.— Прил. 1.— С. 88—91.
7. Miller R., Fainerman V.B. Makievski A.V. Adsorption of proteins at the liquid/air and liquid/oil interfaces as studied by the pendant drop method // Food Emulsions and Foams: Interfaces, Interactions and Stability / Ed. by E. Dickinson, J.M. Rodriguez.— Patino, 1999.— Special Publication N227. Royal Soc. Chem.— P. 269—284.
8. Trukhin D.V., Kazakov V.N., Sinyachenko O.V. et al. Dynamic surface tension and surface rheology of biological liquids // Coll. Surfac. Biointerf.— 2001.— Vol. 21.— P. 231—238.

О.А. СТАТІНОВА, Р.Я. ОМЕЛЬЧЕНКО

## Динамічна міжфазна тензіометрія цереброспінальної рідини в діагностиці неврологічних захворювань

**Мета** — вивчення тензіометричних та реологічних характеристик цереброспінальної рідини у хворих з органічними ураженнями нервової системи.

**Матеріали і методи.** Обстежено 148 хворих з органічними ураженнями нервової системи (розсіяним склерозом, наслідками енцефаломієліту, вірусним енцефаломієлітом, ішемічним інсультом, пухлинами головного мозку, нейросифілісом). Усім пацієнтам проведено динамічну міжфазну тензіометрію методами МРТ і ADSA, що дає змогу визначити концентрацію поверхнево-активних речовин ліквору, їхню в'язкість, адсорбцію і релаксацію.

**Результати.** Встановлено вплив високих показників в'язкоеластичності у пацієнтів з розсіяним склерозом, вірусним енцефаломієлітом і пухлинами головного мозку на поверхневий натяг низько- і високомолекулярних поверхнево-активних речовин. Найнижчі показники адсорбції високоактивних компонентів виявлено при нейросифілісі.

**Висновки.** Дослідження динамічної міжфазної тензіометрії цереброспінальної рідини є найбільш інформативним методом діагностики основних неврологічних захворювань.

**Ключові слова:** цереброспінальна рідина, поверхневий натяг, поверхнево-активні речовини.

E.A. STATINOVA, R.Ya. OMELCHENKO

## Dynamic interfacial tensiometry of cerebro-spinal liquid in the diagnosis of neurological diseases

**The aim** – studying tensiometric and rheological characteristics of a cerebro-spinal liquid (CSL) at patients with nervous system organic defeats.

**Methods and subjects.** 148 patients with nervous system organic defeat (a multiple sclerosis, consequence encephalomyelitis, virus encephalomyelitis, an ischemic stroke, brain tumours, neyrosifilis) were examined. The dynamic interphase tensiometry was performed using methods MPT and ADSA for defining neurolymph concentration of surface-active substances (SAS), their viscosity, adsorption and relaxation.

**Results.** The influence of high viscidelastic indicators was established at patients with multiple sclerosis, virus encephalomyelitis and brain tumours on a superficial tension of low- and high-molecular SAS. It is revealed that the lowest indicators of adsorption of highly active components were marked at neyrosifilis.

**Conclusions.** The TSL dynamic interphase tensiometry research is an informative method of diagnostics of the basic neurologic diseases.

**Key words:** cerebro-spinal liquid, a superficial tension, surface-active substances.



В.И. ЧЕРНИЙ, Е.К. ШРАМЕНКО,  
С.А. ПРИЛУЦКИЙ, И.В. БУВАЙЛО

Донецкий национальный медицинский институт  
им. Максима Горького

## Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину как маркер демиелинизирующего процесса

**Цель** — определение маркеров эффективности плазмафереза у пациентов с аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями центральной и периферической нервной системы.

**Материалы и методы.** Обследован 21 пациент с аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями центральной и периферической нервной системы. У всех пациентов определяли уровень антител к миелин-ассоциированному гликопротеину до лечения и после третьего сеанса плазмафереза. Эффективность лечения оценивали при помощи неврологических шкал EDSS и NRS.

**Результаты.** У 13 пациентов выявлен повышенный уровень антител к миелин-ассоциированному гликопротеину. Снижение титра антител произошло у 9 пациентов и коррелировало с изменением их состояния по неврологическим шкалам.

**Выводы.** Наличие антител к миелин-ассоциированному гликопротеину может служить показанием к применению плазмафереза в комплексной терапии аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний нервной системы.

**Ключевые слова:** плазмаферез, демиелинизирующие заболевания, миелин-ассоциированный гликопротеин.

В последние годы предметом интенсивного изучения неврологов является патофизиология демиелинизирующего процесса. Существует ряд заболеваний нервной системы, при которых в основе демиелинизации лежат аутоиммунные механизмы. Согласно международным классификациям демиелинизирующие заболевания принято разделять на патологии центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) [1].

Из заболеваний ЦНС наиболее распространенным и неоднозначным является рассеянный склероз (РС), дебют которого иногда сложно отличить от острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ). Среди патологии ПНС наиболее распространенными заболеваниями являются острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП). Последнее время в литературе появляется все больше сообщений о случаях генерализованного процесса демиелинизации, с преимущественным поражением ЦНС или ПНС [2].

В патогенезе указанных заболеваний общим отправным пунктом является выработка антител к белкам миелина. Наиболее иммуногенные и энцефалитогенные белки — основной белок миелина и миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ) — представлены не только в ЦНС, но и в ПНС. Так, антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину, выявляемые при РС, являются одним из возможных причинных факторов при некоторых хронических демиелинизирующих полиневропатиях.

Основные патогенетические процессы в ЦНС и ПНС сходны и включают валлеровское перерождение, дистальную аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию и нейронопатию. Любой из них приводит к нарушению проведения импульса по нервному волокну. В патогенезе аутоиммунных заболеваний ПНС и ЦНС, по данным многочисленных авторов, имеет место сочетание процессов демиелинизации и аксонопатии.

Кроме того, существует мнение, что появление антител к МАГ является единственным специфиче-

ческим для РС сигналом возникновения недостаточности естественных киллеров и центральным звеном трансформации первичного генетического дефекта миелинизации в аутоиммунный демиелинизирующий процесс [6].

Патогенетическая терапия аутоиммунных заболеваний направлена на уменьшение количества антител или их нейтрализацию и сводится, как правило, к применению глюкокортикостероидов, препаратов иммуноглобулина и/или проведению сеансов плазмафереза. Другим направлением патогенетической терапии является применение препаратов, изменяющих течение РС [4].

Схемы и показания к применению плазмафереза у разных авторов достаточно разноречивы и не всегда учитывают базисные механизмы развития патологических процессов. Если при ОВДП и отдельных формах ХВДП плазмаферез вошел в международные протоколы лечения, то при поражениях ЦНС его эффективность отмечена лишь в единичных случаях.

**Цель работы** — определение маркеров эффективности плазмафереза у пациентов с аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями центральной и периферической нервной системы.

Исследование проведено в условиях дневного стационара на клинической базе кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО Донецкого медицинского университета — в отделении активных методов детоксикации Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения.

### Материалы и методы

Обследован 21 пациент с различными демиелинизирующими заболеваниями. Из них 17 женщин и 4 мужчин в возрасте от 19 до 52 лет. У 16 из них диагностирован РС (у 14 — ремиттирующее течение в стадии обострения, у 2 — вторично-прогрессирующее), у 3 — ОРЭМ, у 2 — ОВДП. Контрольную группу составили 8 здоровых добровольцев.

Все диагнозы установлены согласно международным протоколам. При клиническом исследовании у пациентов с РС и ОРЭМ использовали шкалы EDSS (expanded disability status scale) и NRS (neurological rating scale), у пациентов с ОВДП — шкалу оценки мышечной силы. Все пациенты получали базисную терапию, включающую ноотропы, вазоактивные препараты, витамины группы В. Две пациентки с РС получали препараты, изменяющие течение РС (1 — Копаксон и 1 — Ребиф). Одна пациентка получала препараты IgG. Стероидную пульс-терапию проводили 11 пациентам.

У всех пациентов определяли в сыворотке крови уровень антител IgM к МАГ. С этой целью использовали наборы для иммунофлуоресценции производства фирмы Immco Diagnostics (США). В норме антитела в сыворотке не определяются, и

отрицательным результатом считали значения титров меньше 1:10. При титрах 1:640 результат оценивали как максимально положительный.

Плазмаферез выполняли фракционным методом с использованием центрифуги РС-6 при следующих режимах: скорость — 2000 об./мин, продолжительность — 15 мин. За один сеанс удаляли 15—25 % объема циркулирующей плазмы. Плазмаферез проводили 1 раз в 5—7 дней.

Забор сыворотки для исследования выполняли перед первым сеансом и после третьего сеанса плазмафереза.

### Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2.

Таким образом, у 12 пациентов выявлен повышенный уровень антител к МАГ, из них 11 пациентов с РС. При этом у 7 пациентов титр антител был высоким (1 : 80 и выше), у 4 — менее 1 : 40.

Пирамидные нарушения отмечены у всех 13 пациентов (из них у 11 — парезы различной степени выраженности и у 2 — рефлекторная пирамидная недостаточность), атаксия — у 2 (92 %), глазодвигательные нарушения — у 9 (69 %), частичная атрофия дисков зрительных нервов (ДЗН) — у 7 (54 %), нарушения чувствительности — у 7 (54 %), бульбарный синдром — у 3 (23 %), нарушение функции тазовых органов — у 1 (8 %).

У пациентов с ОВДП антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину не определялись, либо их уровень был невысок. И только у одного пациента с ОРЭМ зафиксирован высокий уровень антител к МАГ.

После 3 сеансов плазмафереза в 9 случаях отмечено снижение уровня антител к МАГ, которое коррелировало с клиническим улучшением. В 6 случаях в терапевтический комплекс не входили препараты кортикостероидов. У 3 пациентов, страдающих РС, с достаточно высоким титром (1 : 80 и выше) антител не отмечено снижения его уровня, что ассоциировалось с незначительным улучшением по шкале NRS.

Обращает на себя внимание тот факт, что более высокий балл инвалидизации по шкале EDSS (5,0 и выше) наблюдали у пациентов с небольшим титром антител либо его отсутствием. Длительность заболевания в случае РС на момент исследования составила от 1 года до 15 лет. Не выявлено корреляции между длительностью заболевания и уровнем антител. У пациентов, получавших превентивную терапию и иммуноглобулин, не определялись антитела к МАГ.

Полученные результаты согласуются с мнением ряда авторов о клинической гетерогенности РС, обусловленной гетерогенностью процесса демиелинизации. Выделяют четыре варианта демиелинизации белого вещества ЦНС при РС, при этом

Таблиця 1  
Результаты лечения у больных с РС и ОРЭМ

Больной	Диагноз	Уровень антител к МАГ		Неврологический статус (EDSS/NRS), баллы	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	РС, ремиттирующее течение	1:320	1:320	2,5/70	3,0/64
2	РС, ремиттирующее течение	1:40	1:20	3,0/77	2,0/85
3	РС, ремиттирующее течение	Отрицат.	Отрицат.	3,5/63	2,5/75
4	РС, ремиттирующее течение	1:80	1:80	2,0/84	2,0/88
5	РС, ремиттирующее течение	1:20	1:10	4,0/76	3,0/81
6	РС, ремиттирующее течение	1:80	1:80	2,5/77	2,0/81
7	ОРЭМ	Отрицат.	Отрицат.	2,5/76	1,5/86
8	ОРЭМ	Отрицат.	Отрицат.	1,5/82	1,0/90
9	РС, ремиттирующее течение	1:320	1:160	3,5/82	3,0/80
10	РС, ремиттирующее течение	Отрицат.	Отрицат.	4,5/78	4,5/80
11	РС, вторично-прогрессирующее течение	Отрицат.	Отрицат.	5,5/72	5,5/75
12	ОРЭМ	1:320	1:80	5,5/59	4,0/76
13	РС, ремиттирующее течение	Отрицат.	Отрицат.	5,5/45	5,5/52
14	РС, вторично-прогрессирующее течение	1:10	Отрицат.	5,5/55	5,5/58
15	РС, ремиттирующее течение	Отрицат.	Отрицат.	5,0/47	5,0/54
16	РС, ремиттирующее течение	1:320	1:80	4,0/65	3,0/75
17	РС, ремиттирующее течение	1:20	Отрицат.	3,0/68	3,0/70
18	РС, ремиттирующее течение	1:160	1:80	4,5/78	4,0/85
19	РС, ремиттирующее течение	1:320	1:80	3,5/72	3,0/78

Таблиця 2  
Результаты лечения у больных с ОВДП

Больной	Диагноз	Уровень антител к МАГ		Неврологический статус (шкала оценки мышечной силы), баллы	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
20	ОВДП	Отрицат.	Отрицат.	Дистальный тетрапарез — 4,0	Дистальный тетрапарез — 4,5
21	ОВДП	1:10	Отрицат.	Тетрапарез — 1,5	Тетрапарез — 3,5

Уровень анти-МАГ-антител в контрольной группе > 1:10.

общим для всех вариантов признаком была Т-клеточная инфильтрация, что свидетельствует о важной роли этих клеток в развитии РС. Если в первых двух вариантах демиелинизации основной мишенью служит миелиновая оболочка, то в остальных происходит первичное повреждение олигодендроцитов. Первый тип демиелинизации — Т-клеточно-макрофаг-ассоциированный — наиболее изученный вариант развития повреждения миелина. Характер изменений сходен с таковым экспериментального аллергического энцефаломиелита, вызванного основным белком миелина. Второй тип демиелинизации — антителоиндуцированный, при котором важная роль в процессах повреждения миелина отводится иммуноглобулинам и комплексу вследствие активации В-клеточной системы. Данный вариант демиелинизации сходен с аллергическим энцефаломиелитом, вызванным антителами к МАГ. Третий вариант демиелинизации — дистальная олигодендропатия, при которой пер-

вично происходят дистальная дегенерация и апоптоз олигодендроцитов. Данный тип вторичной демиелинизации характеризуется полной потерей МАГ в составе олигодендроцитов. Четвертый тип демиелинизации характерен для пациентов с первично прогрессивным РС и характеризуется первичной олигодендроцитарной дегенерацией с минимально выраженными признаками иммунного воспаления [5].

Учитывая роль антител к МАГ в иммунорегуляторном дисбалансе при РС, можно предположить, что их высокий уровень является показанием для проведения плазмафереза, поскольку свидетельствует о моменте перехода процесса в нерегулируемый. Подтверждением этого факта служит невысокий уровень антител к МАГ у больных с вторично-прогрессирующим РС и выраженной инвалидизацией по шкале EDSS. Можно предположить, что такой переход у них состоялся, и на данном этапе изменить течение процесса уже невозможно.

## Висновки

Определение в крови уровня антител IgM класса к МАГ позволяет предположить, какой тип демиелинизации преобладает у данного пациента.

Высокий титр антител к МАГ является показателем к применению плазмафереза в комплексной терапии демиелинизирующих заболеваний.

Уровень антител к МАГ коррелирует с оценкой клинического состояния по неврологическим шкалам и позволяет судить об эффективности плазмафереза.

У пациентов с высоким титром антител к МАГ необходимо провести детальный анализ показателей гуморального иммунитета и определить состояние гематоэнцефалического барьера.

## Литература

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы // *Consilium medicum*.— 2002. — № 2. — С. 5—6.
2. Гусев Е.И., Лаш Н.Ю., Бойко А.Н., Дёмина Т.Л. Роль поражений периферической нервной системы в клинике рассеянного склероза // *Рассеянный склероз*.— 2003. — № 2. — С. 47—51.
3. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные критерии ранней диагностики достоверного рассеянного склероза (1-е сообщение) // *Международ. неврол. журн.* — 2005. — № 1. — С. 70—85.
4. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные подходы к лечению рассеянного склероза (2-е сообщение) // *Международ. неврол. журн.*— 2006. — № 2. — С. 23—35.
5. Жирнова И.Г., Ларина И.В., Комелькова Л.В. и др. Значение иммунологических факторов в клинической гетерогенности рассеянного склероза // *Практ. неврол. и нейрореабилитация*.— 2008. — № 2. — С. 36—40.
6. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз: избранные вопросы теории и практики.— М., 2000.— 125 с.
7. Карлов В.А. Неврология: Рук-во для врачей.— М., 2002.— 60 с.
8. Меркулов Ю.А., Завалишин И.А., Меркулова Д.М. Роль аксонопатии в механизмах развития демиелинизирующих процессов в центральной и периферической нервной системах // *Рассеянный склероз*.— 2007. — № 4. — С. 42—44.
9. Новикова Р.И., Черный В.И., Шраменко Е.К. и др. Применение эфферентных методов терапии при критических состояниях: Метод. рекомендации.— Донецк, 1999.— 59 с.
10. Пирадов М.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение // *Неврол. журн.*— 2001. — № 2. — С. 4—9.
11. Подчуфарова Е.В. Достижения в диагностике и лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и других иммунологически опосредованных невропатий // *Невролог. журн.*— 2003. — № 3. — С. 59—63.
12. Черный В.И., Шраменко Е.К., Бувайло И.В. и др. Применение плазмафереза в лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*.— 2007. — № 1(Д). — С. 59—63.
13. Шмидт Т.Е. Лечение рассеянного склероза // *Рус. мед. журн.*— 2001. — № 9. — С. 1—12.
14. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: Рук-во для врачей.— М.: Медицина, 2003.— С. 56—69.
15. Шмидт Т.Е. Воспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе // *Неврол. журн.*— 2006. — № 3. — С. 46—50.
16. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей.— М.: Медицина, 2001.— С. 443—450.

В.І. ЧЕРНІЙ, Е.К. ШРАМЕНКО, С.А. ПРИЛУЦЬКИЙ, І.В. БУВАЙЛО

## Антитіла до мієлін-асоційованого глікопротеїну як маркер демієлінізуючого процесу

**Мета** — визначення маркерів ефективності плазмаферезу у пацієнтів з аутоімунними демієлінізуючими захворюваннями центральної та периферичної нервової системи.

**Матеріали і методи.** Обстежено 21 пацієнта з аутоімунними демієлінізуючими захворюваннями центральної та периферичної нервової системи. У всіх пацієнтів визначали рівень антитіл до мієлін-асоційованого глікопротеїну до лікування та після третього сеансу плазмаферезу. Ефективність лікування оцінювали за допомогою неврологічних шкал EDSS та NRS.

**Результати.** У 13 пацієнтів виявлено підвищений рівень антитіл до мієлін-асоційованого глікопротеїну. Зниження титру антитіл відбулося у 9 пацієнтів і корелювало із зміною їхнього стану згідно з неврологічними шкалами.

**Висновки.** Наявність антитіл до мієлін-асоційованого глікопротеїну може бути показанням до застосування плазмаферезу в комплексній терапії аутоімунних демієлінізуючих захворювань нервової системи.

**Ключові слова:** плазмаферез, демієлінізуючі захворювання, мієлін-асоційований глікопротеїн.

V.I. CHERNIJ, Ye.K. SHRAMENKO, S.A. PRYLUTSKIJ, I.V. BUVAJLO

## Antibodies for myelin-associated glycoprotein as a demyelinating diseases marker

**The aim** – determination of plasmapheresis efficacy in treatment of patients with demyelinating diseases of central and peripheral nervous system.

**Methods and subjects.** 21 patients with demyelinating diseases of central and peripheral nervous system were examined. The antibodies for myelin-associated glycoprotein level was measured before the treatment and after the third plasmapheresis session. Plasmapheresis efficacy was evaluated according to neurological scales EDSS and NRS.

**Results.** The elevated level of antibodies for myelin-associated glycoprotein was marked in 13 patients. The decreasing of the level was noted in 9 patients. It correlated with their state changes according to neurological scales EDSS and NRS.

**Conclusions.** Presence of antibodies for myelin-associated glycoprotein can be the indication for plasmapheresis application in complex therapy of demyelinating diseases of central and peripheral nervous system.

**Key words:** plasmapheresis, demyelinating diseases, myelin-associated glycoprotein.



Т.М. МЕЛЬНИК

Донецкий национальный медицинский университет  
им. Максима Горького

## Оценка качества жизни пациентов с диабетической энцефалопатией

**Цель** — оценить изменения показателей качества жизни (КЖ) у больных сахарным диабетом (СД) и диабетической энцефалопатией (ДЭ).

**Материалы и методы.** Обследовано 113 больных СД: 27 — с синдромом вегетативной дистонии, 48 — с ДЭ I стадии, 38 — с ДЭ II стадии. Всем больным проведено нейропсихологическое исследование. Показатели КЖ оценены с помощью опросника SF-36 Health Status Survey.

**Результаты.** Выявлены корреляционные связи между КЖ и уровнем гликозилированного гемоглобина, а также между тяжестью и частотой гипергликемии и показателями шкал «Способность к физическим нагрузкам», «Влияние физического состояния на ролевое функционирование», «Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование». Ухудшение КЖ взаимосвязано с уровнем депрессии у больных ДЭ и с уровнями ситуационной и личностной тревожности.

**Выводы.** Оценка параметров КЖ позволяет получить качественную и количественную характеристику комбинированных (соматических, неврологических и психических) расстройств у больных ДЭ. Характеристику субъективной удовлетворенности уровнем своего функционирования целесообразно включить в оценку состояния больных с ДЭ, наряду с другими методами объективизации состояния больных.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, качество жизни.

На протяжении многих лет в понятие «качество жизни» (КЖ) исследователи вкладывали различный смысл: чувство удовлетворения жизнью, субъективное восприятие здоровья, психосоциальную и физическую адаптацию. В настоящее время КЖ рассматривают как интегральную характеристику, на которую следует ориентироваться при оценке эффективности медицинской помощи пациентам [4].

Стандартными инструментами оценки КЖ являются опросники (индексы и профили). Опросники можно разделить на общие и специальные. Общие опросники содержат широкий спектр компонентов КЖ. С их помощью проводят исследование норм КЖ в здоровой популяции по сравнению с КЖ при различных заболеваниях. В настоящее время их чаще всего используют в клинических исследованиях во всем мире [1, 4].

Специальные опросники предназначены для конкретного заболевания и содержат специфические компоненты. При помощи специальных опрос-

ников оценивают одну из категорий КЖ (физическое или психическое состояние) или проводят оценку КЖ при конкретном заболевании или определенных видах лечения.

Пациенты с сахарным диабетом (СД) 1 типа в 27 % случаев и с СД 2 типа в 38 % случаев испытывают тревожно-депрессивные расстройства, которые в целом влияют на КЖ, внутреннюю картину болезни и течение СД [2, 5]. Однако единого подхода к оценке КЖ больных СД не выработано [6]. Чаще всего используют шкалу MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) [4]. Эту версию впервые применили для оценки КЖ у больных СД 2 типа с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии [3]. Оценка КЖ у больных с таким частым (более 50 %) осложнением, как диабетическая энцефалопатия (ДЭ), необходима для изучения физического и психического функционального статуса пациентов с целью назначения своевременного эффективного комплексного лечения. В нашей стране опросник КЖ SF-36 пользуется на-

ибольшей популярностью из неспецифических опросников для оценки КЖ, что обусловлено, во-первых, тем, что он, будучи универсальным, позволяет оценивать КЖ респондентов с различными нозологиями и сравнивать этот показатель с таковым у здоровой популяции. Во-вторых, он позволяет охватить лиц в возрасте от 14 лет и старше в отличие от большинства других опросников, для которых минимальным возрастным порогом является 17 лет. В-третьих, SF-36, обладая достаточно высокой чувствительностью, является кратким (содержит всего 36 вопросов).

**Цель работы** — оценить изменения показателей КЖ у больных СД и ДЭ.

### Материалы и методы

Обследовано 50 практически здоровых лиц и 113 больных СД, из которых у 27 — диагностирован СД с синдромом вегетативной дистонии (СВД), у 48 — ДЭ I стадии, у 38 — ДЭ II стадии. Диагностику цереброваскулярной патологии осуществляли в соответствии с принятыми критериями (Шмидт Е.В., 1985; Вейн А.М., 1998).

Группу больных СД с СВД составили 15 мужчин и 12 женщин. Средний возраст —  $(26,3 \pm 4,2)$  года. У 14 (52 %) пациентов диагностирован СД 1 типа, у 13 (48 %) — СД 2 типа. Средний уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) —  $(7,4 \pm 0,2)$  %.

Диагноз ДЭ I стадии установлен у 26 мужчин и 22 женщин. Средний возраст —  $(46,9 \pm 8,5)$  года. Из них СД 1 типа выявлен у 28 (58 %) больных и СД 2 типа — у 20 (42 %). Средний уровень  $HbA_{1c}$  —  $(8,3 \pm 0,7)$  %.

Группу больных с ДЭ II стадии составили 21 мужчина и 17 женщин. Средний возраст —  $(50,8 \pm 9,1)$  года. СД 1 типа диагностирован у 16 (42 %) пациентов, СД 2 типа — у 22 (58 %). Средний уровень  $HbA_{1c}$  —  $(8,8 \pm 0,3)$  %.

Длительность СД значительно не отличалась у пациентов с СД 1 ( $(13,5 \pm 7,5)$  года) и СД 2 типа ( $(13,7 \pm 9,5)$  года). Не было отличий в индексе массы тела у пациентов с СД 1 типа ( $(29,0 \pm 3,7)$  кг/м<sup>2</sup>) и СД 2 типа ( $(30,2 \pm 6,7)$  кг/м<sup>2</sup>).

Критериями исключения были: декомпенсация СД, кетоацидоз, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, нестабильная стенокардия и нарушения сердечного ритма; выраженные когнитивные расстройства, тяжелая соматическая патология.

В контрольную группу здоровых лиц вошли 22 мужчины и 28 женщин, средний возраст которых составил  $(36,1 \pm 11,2)$  года.

С целью подтверждения и уточнения цереброваскулярного поражения проведено комплексное обследование, включавшее параклинические и биохимические исследования и консультации смежных специалистов (кардиолога, офтальмолога и др.).

Содержание  $HbA_{1c}$  определяли с помощью наборов фирмы «Лахема Диагностика» (Чехия). Наряду с клинико-неврологическим исследованием, всем обследованным лицам проводили нейропсихологическое тестирование с использованием теста «САН» (самочувствие, активность, настроение), опросника Спилбергера — Ханина, тестов Гамильтона и Бэка для оценки тревожных и депрессивных проявлений.

Для оценки КЖ больных (субъективная удовлетворенность уровнем своего функционирования в различных сферах) использовали опросник SF-36 Health Status Survey [4]. Опросник состоит из трех уровней, восьми пунктов и двух суммарных измерений, объединенных в шкалы. Всего в методике 36 пунктов, из них 35 используют для обработки баллов по восьми шкалам. Каждый пункт используется для обработки баллов только по одной из шкал. Оставшийся один пункт не используется для обработки ни по одной из шкал, а позволяет определить «переходную точку здоровья», оцененную самостоятельно. Результаты представлены в виде оценки в баллах по восьми шкалам в диапазоне от 0 до 100, более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Обработку шкал SF-36 проводили с использованием SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide (2000).

Статистический анализ проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионной прикладной программы Statistica с расчетом среднего арифметического и среднего отклонения, t-критерия для нормального распределения переменных, критерия Манна — Уитни — для непараметрических измерений. Для корреляционного анализа проводили расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Значимым считали различие показателей при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Больные СД достоверно отличались от контрольной группы здоровых лиц более высокими уровнями тревожности, депрессии, что связано с наличием у них эмоционально-аффективных расстройств тревожно-депрессивного ряда (табл. 1). Пациентов отличал высокий уровень тревожности как стабильной личностной характеристики, отражающей сенсификацию личности к действию психотравмирующих факторов. Это указывает на психическую дезадаптацию в интер- или интраиндивидуальных отношениях, дисгармонию в отношениях со средой в целом, что наиболее выражено у пациентов с ДЭ II стадии. Особенно выраженными были психическая напряженность, неудовлетворенность жизненной ситуацией и тревожная оценка перспектив. Больные ДЭ рассматривают социальное окружение и социальные контакты

Таблиця 1

Показатели нейропсихологического тестирования у обследованных лиц, баллы

Показатель	Контрольная группа (n = 50)	СД с СВД (n = 27)	ДЭ I стадии (n = 48)	ДЭ II стадии (n = 38)
Тест Спилбергера — Ханина: ситуационная тревожность	36,6 ± 2,2	46,1 ± 1,4*	49,4 ± 2,2*	51,5 ± 2,4*
личностная тревожность	38,2 ± 1,2	51,8 ± 2,2*	52,4 ± 1,6*	54,2 ± 1,8*
Тест «САН»: самочувствие	4,56 ± 0,27	4,09 ± 0,3*	3,4 ± 0,19*	3,11 ± 0,22*
активность	4,94 ± 0,22	4,39 ± 0,24*	3,9 ± 0,21*	3,84 ± 0,18*
настроение	4,94 ± 0,43	4,56 ± 0,3*	3,8 ± 0,26*	3,75 ± 0,19*
Шкала Гамильтона, средний балл	10,2 ± 1,4	15,8 ± 2,6*	19,6 ± 0,4*	22,2 ± 1,2*
Шкала Бэка, средний балл	11,6 ± 0,6	14,8 ± 0,4*	19,4 ± 2,4*	21,8 ± 2,2*

Примечание. \* Достоверные различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

как источник тревоги. У них доминируют представления об опасности и бесперспективности лечения соматической болезни, о ее неблагоприятном исходе и социальных последствиях; чувство ослабления или исчезновения влечения к жизни, инстинкта самосохранения, соматочувственных влечений.

У больных СД отмечено существенное снижение по сравнению со здоровыми лицами КЖ по всем параметрам (табл. 2), наиболее выраженное у пациентов с ДЭ II стадии. Особенно показательным в этом отношении было ограничивающее влияние физического и эмоционального состояния на ролевое функционирование. Пациенты отрицательно относились к контролю основных показателей углеводного обмена, у них наблюдалось предвзятое отношение к лечению, что приводило к декомпенсации углеводного обмена, развитию и утяжелению осложнений СД.

По результатам корреляционного анализа выявлено наличие взаимосвязи между КЖ и уровнем  $HbA_{1c}$  ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ), между тяжестью и частотой

гипергликемии и показателями шкал «Способность к физическим нагрузкам» ( $r = +0,55$ ;  $p < 0,05$ ), «Влияние физического состояния на ролевое функционирование» ( $r = +0,62$ ;  $p < 0,05$ ), «Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование» ( $r = +0,84$ ;  $p < 0,05$ ). Ухудшение КЖ обратно пропорционально коррелирует с уровнем депрессии у больных с ДЭ ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнями ситуационной ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ) и личностной ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ) тревожности.

### Выводы

Оценка параметров КЖ позволяет получить качественную и количественную характеристику комбинированных (соматических, неврологических и психических) расстройств у больных ДЭ. У пациентов с ДЭ отмечено существенное снижение КЖ по всем параметрам, наиболее выраженное у больных с ДЭ II стадии. Выявлена корреляционная взаимосвязь между КЖ и уровнем  $HbA_{1c}$ , тяжестью и частотой гипергликемии и показателями шкал «Способность к физическим нагрузкам»,

Таблиця 2

Качество жизни у обследованных лиц по данным методики SF-36 Health Status Survey

Показатель	Контрольная группа (n = 50)	СД с СВД (n = 27)	ДЭ I стадии (n = 48)	ДЭ II стадии (n = 38)
Способность к физическим нагрузкам	95,0 ± 21,2	73,8 ± 13,4*	68,0 ± 13,3*	59,4 ± 11,8*
Влияние физического состояния на ролевое функционирование	91,0 ± 19,8	51,4 ± 11,6*	20,8 ± 10,0*	16,1 ± 9,0*
Болевой синдром	88,7 ± 19,1	62,3 ± 9,4*	57,0 ± 13,0*	53,3 ± 10,0*
Общее состояние здоровья	71,2 ± 17,6	55,6 ± 10,1*	43,5 ± 9,3*	38,6 ± 9,1*
Физическая активность, энергичность	63,2 ± 14,2	47,3 ± 7,2*	34,2 ± 5,9*	25,9 ± 7,1*
Социальное функционирование	83,0 ± 18,8	63,6 ± 9,3*	58,8 ± 8,6*	48,7 ± 8,1*
Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование	66,0 ± 15,0	30,4 ± 8,2*	16,5 ± 7,2*	12,4 ± 6,2*
Психическое здоровье	65,3 ± 14,5	52,3 ± 3,7*	50,7 ± 3,5*	37,8 ± 4,1*

Примечание. \* Достоверные различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

«Влияние физического состояния на ролевое функционирование» и «Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование». Ухудшение КЖ коррелирует с уровнями депрессии, ситуационной и личностной тревожности у больных с ДЭ.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения характеристики субъективной удовлетворенности уровнем своего функционирования в оценку состояния больных с ДЭ, наряду с другими методами объективизации состояния больных.

## Литература

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике.— М.: Мед. информ. агентство, 2006.— 162 с.
2. Мельник Т.М. Внутренняя картина болезни и качество метаболического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа // Питання експеримент. та клін. медицини.— Донецьк, 2009.— Т. 2, вип. 13.— С. 52—57.
3. Руководство по диагностике и лечению гипертензии Американской ассоциации клинических эндокринологов. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // *Практ. ангиол.*— 2007.— № 1 (6).— С. 12—16.
4. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. S4—S36.
5. Egede L.E., Zbeng D. Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes // *Diabet Care.*— 2005.— Vol. 26.— P. 104—111.
6. Mroszek D.K., Almeida D.M. The effect of daily stress, personality, and age on daily negative affect // *J. Pers.*— 2006.— Vol. 72, N 2.— P. 355—378.

Т.М. МЕЛЬНИК

## Оцінювання якості життя пацієнтів з діабетичною енцефалопатією

**Мета** — оцінити зміни показників якості життя (ЯЖ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) і діабетичну енцефалопатію (ДЕ).

**Матеріали і методи.** Обстежено 113 хворих на ЦД: 27 — із синдромом вегетативної дистонії, 48 — з ДЕ I стадії, 38 — з ДЕ II стадії. Усім хворим проведено нейропсихологічне дослідження. Показники ЯЖ оцінено за допомогою опитувальника SF-36 Health Status Survey.

**Результати.** Виявлено кореляційні взаємозв'язки між ЯЖ та рівнем глікозильованого гемоглобіну, а також між тяжкістю й частотою гіперглікемії та показниками шкал «Здатність до фізичних навантажень», «Вплив фізичного стану на рольове функціонування», «Вплив емоційного стану на рольове функціонування». Погіршення ЯЖ взаємопов'язано з рівнем депресії у хворих з ДЕ і рівнями ситуаційної та особистісної тривожності.

**Висновки.** Оцінювання параметрів ЯЖ дає змогу одержати якісну й кількісну характеристику комбінованих (соматичних, неврологічних та психічних) розладів у хворих з ДЕ. Характеристику суб'єктивної задоволеності рівнем свого функціонування доцільно включити в оцінку стану хворих з ДЕ, поряд з іншими методами об'єктивізації стану хворих.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична енцефалопатія, якість життя.

T.M. MELNYK

## Evaluation of life's quality at patients with the diabetic encephalopathy

**The aim** – an estimation of life's quality (LQ) parameters change at patients suffer from diabetes mellitus (DM) with a diabetic encephalopathy (DE).

**Methods and subjects.** 113 patients with DM were examined: 27 patients with a syndrome of a vegetative dystonia (SVD) – 1 group; 48 – with a diabetic encephalopathy of I stage (DE I) – 2 group; 38 – with DE II stage – 3 group. Neuropsychological examination was carried out for all patients. Parameters of LQ were estimated according to SF-36 Health Status Survey questionnaire.

**Results.** Correlation relations between life's quality and a level glycosilirative hemoglobin (HbA1c), severity and frequencies of hyperglycemia with parameters of scales «Ability to physical activities», «Influence of a physical condition on role functioning», «Influence of an emotional condition on role functioning» have been revealed. Deterioration of LQ is interconnected with a level of depression at patients with DE and with levels of situational and personal anxiety.

**Conclusions.** The estimation of LQ parameters allows to receive the qualitative and quantitative characteristic of combined (somatic, neurologic and mental) disturbances at patients with DE. The characteristic of subjective satisfaction with the functioning level should be included into the estimation of a patients condition with DE alongside with other methods of patients' conditions examination. This information provides with new opportunities in overcoming patients of undesirable experiences, development of the positive attitude to treatment, preventive maintenance of possible complications from nervous system.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, life's quality.



Л.В. ЗАДОЯННИЙ, В.М. ЖДАНОВА

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

## Аналіз результатів обстеження та лікування хворих з окоруховими порушеннями

**Мета** — аналіз причин виникнення офтальмопатій та результатів проведеного лікування пацієнтів з окоруховими порушеннями.

**Матеріали і методи.** Обстежено 430 хворих з окоруховими порушеннями. Проведено комплексне клініко-неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження із застосуванням нейровізуальних методів (магнітно-резонансної, комп'ютерної томографії головного мозку).

**Результати.** Неврогенні офтальмопатії діагностовано у 382 (88,8 %) хворих із судинною патологією, черепно-мозковою травмою, пухлинами головного мозку, запальними ураженнями нервової системи, цукровим діабетом. Міогенні — у 48 (11,2 %) пацієнтів з ураженням м'язів ока в орбіті (запальні, автоімунні процеси, травми, ендокринна патологія). Проведено аналіз результатів відновного лікування окорухових порушень у ранній післяопераційний період у хворих із судинною патологією, черепно-мозковою травмою, пухлинами мозку.

**Висновки.** Офтальмопатії спостерігають у пацієнтів із захворюваннями та травмами центральної нервової системи, а також із загальними захворюваннями організму. Комплексне відновне лікування з використанням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів сприяє повному або частковому відновленню функції III, IV, VI нервів та регресу окорухових порушень.

**Ключові слова:** окорухові порушення, неврогенні офтальмопатії, біогенні офтальмопатії, відновне лікування.

Порушення рухливості очного яблука спостерігають у хворих із захворюваннями нервової системи судинного, травматичного, онкологічного генезу, при запальних процесах у центральній нервовій системі [1, 3, 7, 15, 16]. Окорухові порушення (ОРП) можуть бути одним із проявів загальних захворювань організму, наприклад ендокринної патології, автоімунних процесів, міастенії та ін. [2, 8, 9, 11, 14]. ОРП класифікують на неврогенні та міогенні [10, 13].

Особливості клінічної картини, дані досліджень, проведених в оптимальному обсязі із застосуванням параклінічних методів, зазвичай дають змогу виявити етіологію процесу. За даними різних авторів, частота уражень окорухових нервів невідомої етіології в 60-х роках ХХ століття становила 30 %, в 70—80-х — 10—20 %, в 90-х — 4—6 %. Впровадження в клінічну практику комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної (МРТ) томографії головного мозку дозволило визначити причину ОРП [12].

Неврогенні офтальмопатії — це ураження групи окорухових III, IV, VI черепних нервів у різних комбінаціях. Міогенні офтальмопатії, які трапляються значно рідше, стали предметом вивчення клініцистів в останні 20—30 років. До міогенних невропатій відносять процеси, спричинені первинним не-неврогенним ураженням зовнішніх м'язів ока. Міогенні невропатії спричиняють різні за етіологією та патогенезом захворювання. Встановлення етіології окорухових порушень сприяє визначенню тактики подальшого лікування хворих у профільних спеціалістів.

**Мета роботи** — аналіз причин виникнення офтальмопатій та результатів проведеного лікування пацієнтів з окоруховими порушеннями.

### Матеріали і методи

В основі роботи лежить аналіз результатів обстеження та лікування 430 хворих, які у період 1999—2009 рр. зверталися в Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова з приводу офтальмо-

патій. Жінок було 258, чоловіків — 172, віком від 16 до 75 років, середній вік —  $(38 \pm 3)$  роки.

Хворим проводили комплексне клініко-неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження із застосуванням нейровізуальних методів (МРТ та КТ).

### Результати та обговорення

Офтальмопатії справа виявлено у 239 хворих, зліва — у 191. Неврогенні офтальмопатії діагностовано у 382 (88,8 %) хворих, міогенні — у 48 (11,2 %).

Неврогенні офтальмопатії, які виявлялися ураженням III черепного нерва, спостерігали у 191 хворого, IV нерва — у 19, VI нерва — у 108, комбінованим ураженням III, IV, VI черепних нервів — у 64 пацієнтів. Основну групу хворих, які мали неврогенні офтальмопатії, становили пацієнти із судинною патологією (157 осіб). Причиною ОРП у 105 пацієнтів були артеріальні аневризми судин головного мозку, з них у 73 — мішкоподібні аневризми супракліноїдного відділу внутрішньої сонної артерії (ВСА) у місці відходження задньої сполучної артерії, у 32 — аневризми інфракліноїдного відділу ВСА, з них каротидно-кавернозні сполучення — у 23, посттравматичні каротидно-кавернозні сполучення — у 17, спонтанні — у 6.

Аневризми ВСА, розташовані біля відходження задньої сполучної артерії, виявлялися ураженням III черепного нерва різного ступеня — від легкого птозу до плегії верхнього, нижнього, внутрішнього м'язів ока та мідріазу. Нервові волокна, які йдуть до сфінктера зіниці та м'яза, що піднімає верхню повіку, розміщені в стовбурі III черепного нерва поверхнево, тому при невротатії, зумовленій аневризмом, спостерігаються птоз та мідріаз, тоді як для хворих з діабетичною невротатією характерний міоз.

У хворих з аневризмами ВСА інфракліноїдного відділу виявлено одностороннє ураження III, IV та VI черепних нервів. Оскільки ці аневризми розміщуються екстрадурально, то вони не спричиняють базальні субарахноїдальні крововиливи, характерні для аневризм іншої локалізації. Залежно від локалізації аневризми виділяють три синдроми кавернозного синуса. Задній синдром, для якого характерно ураження всіх гілок V черепного нерва, з ОРП ми спостерігали у 6 пацієнтів, середній (ураження I та II гілок V черепного нерва) та ОРП — у 15 хворих, передній (болі та порушення чутливості в зоні іннервації I гілки V нерва та дисфункція III, IV, VI черепних нервів) — в 11. Ураження трійчастого нерва за ступенем вираження: легка гіпестезія — у 29 пацієнтів, важкі невралгічні болі в усій половині обличчя — у 3. Стінки кавернозного синуса запобігають збільшенню аневризми, а отже, її розриву. Якщо з деяких причин відбувається розрив аневризми, то утворюється співустя між сонною артерією та кавернозним синусом. Каротидно-кавернозна фістула характеризується швидким темпом роз-

витку офтальмоплегії, пульсуючим екзофтальмом, шумом при аускультатії в орбіті та скроневій ділянці, гіперемією слизової оболонки ока.

Невротатію VI черепного нерва діагностовано у 52 хворих з патологією вертебробазиллярного басейну: у 13, які перенесли гострі порушення кровообігу в цьому басейні, та у 39 — з дисциркуляторною енцефалопатією. Тривалість ОРП до моменту звернення в Інститут становила від 1—2 днів до 1 року (33 хворих) та від 1 до 5 років (19).

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) спричинила ОРП у 89 хворих, причому у 12 спостерігали ЧМТ та краніоорбітальну травму, у 56 — тяжку ЧМТ, забій головного мозку, перелом кісток основи черепа, у 21 — тяжку ЧМТ, забій головного мозку, субдуральну гематому. У 31 хворого виявлено одностороннє ураження III черепного нерва, у 37 — VI нерва, у 12 — III, IV, VI нервів, двостороннє ураження III черепного нерва — у 3 хворих, VI нерва — у 8. В гострий період ЧМТ до 8 тиж (згідно з періодизацією клінічного перебігу ЧМТ) ОРП спостерігали у 57 хворих, в проміжний період до 6 міс — у 23, у віддалений — у 11.

Пухлини головного мозку виявлено у 86 хворих з ОРП. Діагностовано: менингеоми малого крила основної кістки — у 37, пухлини мосто-мозочкового кута — у 31, аденоми гіпофіза — у 18 пацієнтів. У хворих з пухлинами мосто-мозочкового кута спостерігали патологію VI нерва, з менингеомами малого крила основної кістки — ураження III черепного нерва (14 пацієнтів) та III, IV, VI нервів (33). У хворих з аденомами гіпофіза у 3 виявлено невротатію VI нерва, у 7 — ураження III, IV, VI нервів.

Комбіноване ураження III, IV, VI нервів спостерігали у 12 хворих з пухлинами зорового нерва та орбіти. Поєднання ураження зазначених черепних нервів з дисфункцією II нерва у 8 пацієнтів виявлялося порушенням зору, набряком та атрофією зорових нервів, центральною скотоמוю, у 2 — екзофтальмом та хемозом.

Синдром верхньої очної щілини та кавернозного синуса, виявлений у 8 хворих, зумовлений у 6 з них синдромом Толоса — Ханта та у 2 — скроневим артеріотом. Синдром Толоса — Ханта — гранулематозне запалення, що характеризується проліферацією фібробластів та інфільтрацією перегородки і стінки кавернозного синуса лімфоцитами та плазмоцитами — один із варіантів больової офтальмоплегії. У хворих спостерігали такий симптомокомплекс: постійний біль в орбіті, що інколи передувало розвиткові офтальмоплегії або виникав одночасно з ураженням черепних нервів; ураження групи III, IV, VI черепних нервів у різних комбінаціях, першої гілки V черепного нерва, періартеріальних каротидних симпатичних волокон, а також ураження II нерва (2 пацієнти). Розглядається можливість інфекційного ураження кавернозного синуса. Характерною була наявність спонтанних ремісій, інколи

неповних; рецидивів через декілька місяців або років (4 хворих); відсутність будь-яких змін поза кавернозним синусом при проведенні КТ та МРТ; ефективність кортикостероїдної терапії з 2—3-ї доби від початку терапії. Зазвичай при цьому синдромі спостерігали неповну офтальмоплегію, порушення рухливості очного яблука не поєднувалося з розширенням зіниці. У літературі є опис випадків синдрому Толоса—Ханта, які супроводжувалися внутрішньою офтальмоплегією (розширенням зіниці). Автори посилалися на дані МРТ і пояснювали клінічну картину поширенням гранулематозних розростань з медіальної стінки кавернозного синуса на латеральну [6]. Для діагностики синдрому Толоса—Ханта наведених вище критеріїв недостатньо, діагноз потрібно встановлювати після виключення інших захворювань.

Скроневий гігантоклітинний артеріїт, діагностований у 2 хворих, спричинив нейропатію III черепного нерва. Ураження нерва у 1 хворого було повним і супроводжувалося порушенням рухів очного яблука та розширенням зіниці, а у 1 — частковим, з порушенням функції лише зовнішніх м'язів ока. Обидва пацієнти були особами похилого віку (71 та 73 роки). При обстеженні хворих похилого віку потрібно враховувати подібну етіологію ураження III черепного нерва для того, щоб не проводити в таких випадках ангіографічне обстеження без необхідності.

У 30 хворих з цукровим діабетом спостерігали ОРП: у вигляді нейропатії VI черепного нерва — у 21, III нерва — у 7, IV нерва — у 2. Діабетичні нейропатії виявлено як у хворих з інсулінозалежним, так і з інсулінонезалежним діабетом. Неврологічні розлади виникли, незважаючи на повноцінність гіпоглікемічної терапії, але некомпенсований цукровий діабет значно погіршував перебіг нейропатій. Ураження III нерва у 3 хворих поєднувалося з ураженням I та II гілок V черепного нерва. Больові відчуття поза оком, відсутність розширення зіниці та відносно рідкісний повний птоз (лише у 2 хворих) за наявності порушення рухливості очного яблука — характерна картина очної форми діабетичної нейропатії.

Міогенні офтальмопатії (первинні неневрогенні ураження зовнішніх м'язів ока) діагностовано у 48 (12 %) хворих. Загальним симптомом міогенних уражень є зовнішня офтальмоплегія. Розрізняють чотири види міогенних офтальмопатій: окулярну міастенію, окулярну міопатію, ендокринну офтальмопатію, ідіоматичний орбітальний міозит. Міогенні нейропатії спричиняють різні за етіологією та патогенезом захворювання. Ми спостерігали 9 пацієнтів з окулярною міастенією (прояв загального аутоімунного захворювання із групи нервово-м'язових хвороб, в основі якого лежить порушення нервово-м'язової передачі). Характерним для міастенії є посилення птозу при тривалій фіксації зору. Фармакологічну пробу з прозерин

ном широко застосовують для діагностики міастенії, але не завжди отримують позитивний результат при офтальмічній формі міастенії. У наших хворих ця проба також була неефективною. Диференційна діагностика між міогенними та неврогенними ураженнями є надзвичайно складною. Застосування в діагностичному процесі електроміографії (ЕМГ) скелетних м'язів допомогло виявити м'язовий рівень ураження.

Хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія або окулярна міопатія — один із варіантів прогресуючої м'язової дистрофії. Останнім часом її стали відносити до мітохондріальних міопатій, в основі яких лежать мутації ДНК. Характерною патоморфологічною ознакою деяких мітохондріальних міопатій є розірвані червоні волокна, що виявляються в м'язовій тканині при модифікованому забарвленні за Гоморою. Окулярна міопатія є складовою частиною синдрому Кернса—Сейра (Kearns—Sayre), що включає птоз, офтальмоплегію, порушення серцевої провідності, пігментну дегенерацію сітківки. Ми спостерігали 6 пацієнтів з цією формою офтальмопатій. Клінічно у хворих констатовано повільно прогресуюче ураження зовнішніх м'язів ока, що призвело до майже повної нерухомості очних яблук у 3 хворих. Першим уражався м'яз, що піднімає верхню повіку. На розгорнутій стадії захворювання спостерігали двосторонній птоз, але він ніколи не був повним. Процес симетричний, рівномірно страждали всі зовнішні м'язи, у хворих було відсутнє двоїння та косоокість, збережені зіничні реакції. Результат прозеринової проби завжди був негативним. Хворим для уточнення діагнозу проведено ЕМГ, що підтвердило м'язовий рівень ураження.

У 28 хворих діагностовано ендокринну офтальмопатію (в літературі трапляються синоніми: ендокринний, набряковий, тиреотоксичний екзофтальм, еутиреоїдна, дистиреоїдна офтальмопатія). На очному дні у пацієнтів спостерігали повнокрів'я вен сітківки, венозний стаз, набряк диска зорового нерва. Оптична невротія була пов'язана з механічним стисненням зорового нерва на верхівці орбіти збільшеними екстраокулярними м'язами, порушенням мікроциркуляції в зоровому нерві та тканинах орбіти. В основі патологічного процесу лежить ураження м'яких тканин орбіти та ока на тлі явної або прихованої дисфункції щитоподібної залози. Характерним було прогресуюче наростання симптоматики, значний екзофтальм (до 25—30 мм), неповне змикання очних щілин, незапальний набряк періорбітальних тканин, ураження рогівки, обмеження рухливості очних яблук. Для ендокринної міопатії на початку захворювання була характерна виснажуюча пацієнта диплопія, екзофтальм приєднувався пізніше, а потім виникало обмеження рухливості очних яблук, частіше догори. Проведення МРТ виявило нерівномірне потовщення екстраокулярних м'язів ока. Виділені дві основні форми ен

докринної офтальмопатії: набряковий екзофтальм — у 7 пацієнтів та ендокринну міопатію — у 21. Набряк періорбітальних тканин, кератопатія, ураження зорового нерва характерні для набрякової форми, у хворих з ендокринною міопатією їх немає. ОРП у наших пацієнтів були першим проявом тиреотоксикозу. Після встановлення діагнозу хворі були спрямовані до ендокринологів.

У 3 пацієнтів діагностовано ідіопатичний орбітальний міозит — хронічний неспецифічний запальний процес екстраокулярних м'язів ока і тканин орбіти. Ранніми симптомами захворювання були набряк повік, диплопія, обмеження та болі при рухах очних яблук. Ретробульбарна клітковина набувала ступеня «кам'яної щільності». Спостерігали зниження гостроти зору до 0,3—0,5; у одного пацієнта виявлено зниження до 0,05—0,1; на очному дні — набряк дисків зорового нерва. Розвивалася оптична невротія. Порівнянню з набряковим екзофтальмом у хворих з ідіоматичним міозитом темп розвитку орбітального процесу був повільнішим, порушення моторики та диплопія виникали до розвитку екзофтальму, захворювання тривалий час мало однобічну локалізацію.

Діагностика міогенних невротій є особливо складною на ранніх етапах захворювання, коли ОРП є єдиним проявом захворювання. Тому, крім неврологічного обстеження, хворим необхідно проводити КТ, МРТ головного мозку, ехографію орбіт з оцінкою стану екстраокулярних м'язів, ЕМГ, ендокринологічне обстеження для виключення патології щитоподібної залози.

Усунення причини ураження черепних нервів (виключення аневризми з кровообігу, видалення гематоми, пухлини) сприяє проведенню відновного лікування хворих з ОРП. Застосовували комплексне лікування: медикаментозну терапію та фізіотерапевтичні методи, такі як ультразвукова терапія, нейро-м'язова електростимуляція, спеціальні комплекси ЛФК [4, 5]. Аналіз результатів проводили через 6 місяців після оперативних втручань та ЧМТ. Прогнозувати ступінь відновлення функції III ококорухового нерва у пацієнтів з інтракраніальними аневризмами складно, виявлено залежність від термінів проведення оперативного втручання. Наш досвід свідчить, що повне відновлення функції III черепного нерва спостерігали у 28 (80 %) із 35 хворих, які були оперовані в перші 3 доби від початку захворювання, у 9 (60 %) із 15 пацієнтів, оперованих протягом тижня, у 4 (33,3 %) із 12 хворих, оперованих в пізніші терміни, і у 1 (9,1 %) з 11 хворих, оперованих через 4 тижні.

У хворих з аневризмами ВСА інфракліноїдного відрізка, після виключення каротидно-кавернозних фістул, через півроку спостерігали зникнення ОРП у 21 (91,3 %) із 23 хворих. Больовий синдром регресував та нормалізувалася функція V нерва у 22 (95,6 %) пацієнтів. У хворого із заднім синдромом

кавернозного синуса та спонтанним співустьям, що спричинило тяжкі невралгічні болі в усій половині обличчя, в післяопераційний період інтенсивність больового синдрому значно зменшилася.

У хворих з патологією у вертебробазиллярному басейні відновлення функції VI черепного нерва спостерігали у 11 (76,2 %) із 13, які перенесли гострі порушення кровообігу. Виявлено залежність динаміки ліквідації ОРП від тяжкості загального стану та наявності супутнього неврологічного дефіциту. У 2 пацієнтів із бульбарними порушеннями та вираженою атаксією відновлення функції VI черепного нерва, незважаючи на повторні курси лікування (спостереження протягом 3 років), не відбулося. У 21 (53,8 %) із 39 пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією в результаті проведених курсів лікування функція VI нерва відновилася повністю. Спостерігали залежність ступеня відновлення функції від термінів початку проведення відновного лікування та наявності супутньої патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет). 18 хворим відновне лікування було розпочато через 1—5 років після виникнення ОРП, динаміки не було.

Ліквідація ОРП у хворих з ЧМТ залежала від ступеня тяжкості травми, її локалізації та початку відновного лікування. У хворих з краніоорбітальною травмою динаміка відновлення залежала не стільки від тяжкості ЧМТ, скільки від місця завдання удару та ушкоджуючої сили. Під час травми виникали переломи кісток орбіти, малих та великих крил основної кістки, що супроводжувалося крововиливами в орбіту та утворенням гематом. Зазвичай розвивався екзофтальм, проте у 2 пацієнтів у зв'язку з переломом стінки орбіти розійшлися, збільшився її об'єм, у хворих спостерігався енофтальм. У 3 пацієнтів енофтальм виник пізніше в результаті атрофії орбітальної клітковини та рубцевих змін в тканинах орбіти. Ліквідацію ОРП в результаті лікування спостерігали у 9 (75 %) із 12 хворих з ЧМТ та краніоорбітальною травмою та у 46 (82,1 %) із 56 пацієнтів, які перенесли тяжку ЧМТ, забій головного мозку, перелом кісток основи черепа. Повне вилікування нейропатій спостерігали у 18 (85,7 %) із 21 хворих, які мали тяжку ЧМТ, забій головного мозку та були оперовані з приводу субдуральної гематоми. При поєднаному ураженні III, IV, VI нервів частіше та раніше відновлювалася функція III черепного нерва, функція VI нерва відновлювалася пізніше або не відновлювалася зовсім (у 8 (66,7 %) із 12, які мали ураження III, IV, VI нервів).

У хворих з пухлинами головного мозку відновне лікування розпочинали в ранній післяопераційний період після видалення пухлини та стабілізації загального стану. Аналіз результатів лікування засвідчив, що повна ліквідація ОРП через 6 міс відбулася у 32 (86,5 %) із 37 хворих, оперованих з приводу менингеоми малого крила основної кістки. Прогноз відновлення функції групи III, IV, VI черепних нервів за-

лежав від рівня ураження та ступеня стиснення чи пророщення пухлиною нервів, локалізації пухлини. Прогноз був сприятливіший при серединно-зовнішньому варіанті поширення менингеоми, ніж при медіанному рості з пророщенням стінки кавернозного синуса.

Після видалення пухлин мосто-мозочкового кута через 6 міс після операції повне відновлення функції VI нерва виявлено у 23 (74,2 %) із 31 хворого. ОРП спостерігали у пацієнтів з медіооральним поширенням невриною слухового нерва, менингеомами задньої грані піраміди скроневої кістки та схилу, холестеотомами, що поширювалися у мосто-мозочковий кут. Стейкі ОРП у післяопераційний період пов'язані з особливостями анатомо-топографічного розміщення пухлини та корінців черепних нервів, дисциркуляторними порушеннями, травматизацією судинно-нервових структур.

У хворих, оперованих з приводу аденом гіпофіза, відновлення ОРП через 6 міс після операції спостерігали у 11 (61,1 %) із 18 пацієнтів. При комбінованому ураженні III, IV, VI нервів швидше відновлювалася функція III та IV черепних нервів, функція VI нерва відновлювалася пізніше, або не відновлювалася зовсім. Прогноз відновлення зале-

жав від анатомо-топографічних співвідношень аденоми та черепних нервів, а також ступеня інвазії аденоми в кавернозний синус.

### Висновки

Причинами офтальмопатій можуть бути захворювання і травми центральної нервової системи, а також загальні захворювання організму. Залежно від рівня ураження III, IV, VI черепних нервів розрізняють неврогенні та міогенні окорухові порушення. Найчастіше причиною неврогенних офтальмопатій є різні форми судинної патології ЦНС (аневризми супра- та інфракліноїдних відділів ВСА, патологія вертебробазиллярного басейну), ЧМТ, об'ємні процеси мозку (пухлини малого крила основної кістки, пухлини мосто-мозочкового кута, аденоми гіпофіза, пухлини зорового нерва та орбіти). Причинами міогенних офтальмопатій є ураження м'язів ока в орбіті (запальні та аутоімунні процеси, травми, ендокринна патологія). Проведення курсів комплексного відновного лікування з використанням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів сприяє повному або частковому відновленню функції III, IV, VI нервів та регресу ОРП у хворих із судинною патологією, ЧМТ та після видалення пухлин мозку.

### Література

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия.— М.: Медицина, 2000.— 656 с.
2. Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Тутаява Е.С. Офтальмологические проявления общих заболеваний.— М.: Медицина, 2006.— 361 с.
3. Нервові хвороби / За ред. С.М. Віничука, Є.Л. Дубенка.— К.: Здоров'я, 2001.— 696 с.
4. Цімейко О.А., Жданова В.М., Мороз В.В. Окорухові порушення та їх відновлення в післяопераційний період у хворих з артеріальними аневризмами судин головного мозку // Укр. мед. альманах.— 1999.— Т.2, № 3 (дод.).— С. 128—129.
5. Цымбалюк В.И., Жданова В.Н. Восстановительное лечение глазодвигательных нарушений у нейрохирургических больных // Бюл. укр. асоц. нейрохір.— 1999.— № 1 (8).— С. 34—36.
6. Imai F., Kiya N., Oruga Y. et al. Tolosa-Hunt syndrome with unusual clinical courses – two case reports // Neurol. Med. Chir (Tokyo).— 1995.— Vol. 35, N 1. P. 28—31.
7. Ferrante L., Acqui M., Trillo G. et al. Aneurysms of the posterior cerebral artery: do they present specific characteristics? // Acta Neurochir.— 2006.— Vol. 138.— P. 840—852.
8. Ginji K., Skolnik C., Bednarszuk T. et al. Eye muscle antibodies in patients with ocular myasthenia gravis: possible mechanism for eye muscle inflammation in acetylcholine-receptor antibody-negative patients // Clin. Immunol. Immunopathol.— 1998.— Vol. 87, N 3.— P. 276—281.
9. Cockerham K P, Hidayat A.A., Brown H.G. et al. Clinico-pathologic evaluation of the muller muscle in thyroid-associated orbitopathy // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.— 2002.— Vol. 18, N 1.— P. 11—17.
10. Danchaivijitr C., Kennard C. Diplopia and eye movement disorders // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2004.— Vol. 75.— P. 24—31.
11. Harper S.L., Letko E., Samson M. et al. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease // J. Rheumatol.— 2001.— Vol. 28, N 5.— P. 1025—1032.
12. Jacobson D.M., Trobe J.D. The emerging role of magnetic resonance angiography in the management of patients with third cranial nerve palsy // Am. J. Ophthalmol.— 1999.— Vol. 128.— P. 94—96.
13. Kanski J.J. Clinical Ophthalmology.— 2004.— 779 p.
14. Kusuhara T., Nakajima M., Imamura A. Ocular myasthenia gravis associated with euthyroid ophthalmopathy. Muscle and nerve // Clin. Immunol. Immunopathol.— 2003.— Vol. 28, N 6.— P. 764—766.
15. Leigh R., Zee D. The Neurology of eye movements.— New York; Oxford: Oxford University Press, 1999.— P. 27—61.
16. Patel P., Kalyanaraman S., Reginald J. et al. Post-traumatic cranial nerve injury // Ind. J. Neurotrauma.— 2005.— Vol. 2.— P. 27—32.

Л.В. ЗАДОЯННИЙ, В.Н. ЖДАНОВА

### Анализ результатов обследования и лечения больных с глазодвигательными нарушениями

**Цель** — анализ причин возникновения офтальмопатий и результатов проведенного лечения пациентов с глазодвигательными нарушениями.

**Материалы и методы.** Обследовано 430 больных с глазодвигательными нарушениями. Проведено комплексное клиничко-неврологическое и нейроофтальмологическое обследование с использованием нейровизуальных методов (магнитно-резонансной, компьютерной томографии головного мозга).

**Результаты.** Неврогенные офтальмопатии диагностированы у 382 (88,8 %) больных с сосудистой патологией, черепно-мозговой травмой, опухолями головного мозга, воспалительными поражениями нервной системы, сахарным диабетом. Миогенные — у 48 (11,2 %) пациентов с поражением мышц глаза в орбите (воспалительные, аутоиммунные процессы, травмы, эндокринная патология). Проведен анализ результатов восстановительного лечения глазодвигательных нарушений в ранний послеоперационный период у больных с сосудистой патологией, черепно-мозговыми травмами, опухолями мозга.

**Выводы.** Офтальмопатии наблюдаются у пациентов с заболеваниями и травмами центральной нервной системы, а также с общими заболеваниями организма. Комплексное восстановительное лечение с использованием медикаментозной терапии и физиотерапевтических методов способствует полному или частичному восстановлению функции III, IV, VI нервов и регрессу глазодвигательных нарушений.

**Ключевые слова:** глазодвигательные нарушения, неврогенные офтальмопатии, миогенные офтальмопатии, восстановительное лечение.

L.V. ZADYANNIY, V.M. ZHDANOVA

## **Analysis of examination and treatment results of patients with oculomotor disorders**

**The aim** – to review the causes of ophthalmopathy and the results of treatment of patients with oculomotor disorders.

**Methods and subjects.** 430 patients with oculomotor disorders have been examined. Comprehensive clinical, neurological and neuroophthalmological examinations, neurovisual methods (magnetic resonance, computer tomography of the brain) were carried out.

**Results.** Neurogenic ophthalmopathies were diagnosed in 382 (88.8 %) patients, myogenic – in 48 (11.2 %). Neurogenic ophthalmopathy was detected in patients with vascular pathology, brain injury, brain tumors, inflammatory lesions of the nervous system, diabetes mellitus. Myogenic – was observed in case of lesions of the eye muscles of patients in the orbit (inflammation, autoimmune processes, trauma, endocrinological pathology). Results of rehabilitation treatment of oculomotor disorders were analyzed in the early post surgery period for patients with vascular pathology, brain injury, brain tumors.

**Conclusions.** The ophthalmopathies are observed in patients with diseases and injuries of the central nervous system, and common diseases of the organism. Complex rehabilitation treatment using pharmacotherapy and physiotherapy methods contributes complete or partial recovery of the damaged III, IV, VI nerves and regresses oculomotor disorders.

**Key words:** oculomotor disorders, neurogenic ophthalmopathies, myogenic ophthalmopathies, rehabilitation treatment.



С.Ф. ФЕРНАНДЕС ДЕ РИВЕС

Детская городская больница № 1  
им. Б.Я. Резника, Одесса

## Клинико-нейрофизиологические соотношения и дифференциальная диагностика тикозных гиперкинезов

**Цель** – изучить клинико-нейрофизиологические соотношения в синдромологии тикозных гиперкинезов для уточнения структуры их патогенетической мозаики, оптимизации дифференциальной диагностики и терапии функциональных тиков.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 77 пациентов с тиками, которым, помимо сомато-неврологического, проведено исследование биоэлектrogenеза головного мозга с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), изучение состояния желудочковой системы головного мозга и внутричерепного давления с применением эхоэнцефалоскопии (ЭхоЭС) и церебральной гемодинамики методом транскраниальной доплеросонографии (ТКДСГ).

**Результаты.** Проведенное комплексное обследование показало, что у 93,51 % пациентов были первичные тики, в том числе классический синдром Туретта – у 10,39 %, невротические тики – у 15,59 %, а у подавляющего большинства (67,53 %) – «псевдоневротические», или «неврозоподобные» тики, развивающиеся на фоне донологического преморбидного процессуального либо резидуального поражения церебральных структур, в первую очередь, стриарной системы, различной этиологии, о чем свидетельствуют выявленные у этих больных существенные нарушения биоэлектrogenеза, состояния желудочковой системы головного мозга и, в ряде случаев, церебральной гемодинамики.

**Выводы.** Проведение комплексного обследования, включающего ЭЭГ, ЭхоЭС и ТКДСГ, всех пациентов с тиками позволит оптимизировать дифференциальную диагностику, а следовательно, и терапию данного контингента больных.

**Ключевые слова:** тикозные гиперкинезы, клиническая картина, электроэнцефалография, эхоэнцефалоскопия, транскраниальная доплеросонография, дифференциальная диагностика.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных проблеме тикозных гиперкинезов [2, 6, 9—11, 14, 24], интерес к ней не ослабевает в связи с высокой распространенностью их: от 5 до 24 % в детском и подростковом возрасте и от 1,5 до 10 % у взрослых [17, 24, 25], многообразием классификаций [3, 9, 10, 19, 21, 25] (от дифференциации по отдельным признакам до объединения всех типов тиков в синдром «туреттизма», доминировавшего на X конгрессе Европейской федерации неврологических обществ в 2006 г.), крайне противоречивыми подходами к алгоритму диагностики и лечения данного контингента больных (от назначения седативной и общеукрепляю-

щей терапии до необоснованно широкого, на наш взгляд, применения нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов и бензодиазепиновых транквилизаторов [4, 7, 16, 18, 22, 23] или хирургического вмешательства [1]). Вышеизложенное, наряду с частой резистентностью к проводимой терапии [3, 15, 18, 28, 29], обуславливает актуальность данной проблемы.

**Цель работы** — изучить клинико-нейрофизиологические соотношения в синдромологии тикозных гиперкинезов для уточнения структуры их патогенетической мозаики, оптимизации дифференциальной диагностики и терапии функциональных тиков.

*Задачи исследования:*

- соматоневрологическое обследование больных с тиками;
- исследование биоэлектrogenеза головного мозга;
- изучение состояния желудочковой системы головного мозга и внутричерепного давления у этих больных;
- исследование церебральной гемодинамики.

**Материалы и методы**

Объектом исследования были 77 пациентов с тиками в возрасте от 4 до 33 лет (табл. 1).

Примерно половина обследованных была в возрасте от 7 до 12 лет, причем количество больных мужского пола превалировало во всех возрастных группах, что согласуется с данными литературы [18, 21, 24, 26].

Все пациенты были подвергнуты следующим видам обследования:

- клинико-неврологическому;
- электроэнцефалографическому (ЭЭГ);
- классическому эхоэнцефалоскопическому (ЭхоЭС);
- транскраниальной доплеросонографии (ТКДСГ).

**Результаты и обсуждение**

У 5 (6,49 %) больных выявлены вторичные симптоматические (так называемые органические) тики на фоне структурного поражения ЦНС (подострого церебрального васкулита инфекционно-аллергической этиологии, посттравматической энцефалопатии, аномалии развития головного мозга с незрелостью экстрапирамидных структур и гепатоцеребральной дистрофии), а у остальных — первичные тиковые гиперкинезы.

Наличие хронических прогрессирующих либо стационарных комбинированных полиморфных генерализованных серийных двигательных и сложных вокальных тиков, практически резистентных к проводимой терапии более 1 года, как правило, сочетающихся с различными признаками обсессивно-компульсивного синдрома, поведенческими нарушениями и фобиями при сохранном интеллекте и отсутствии как органической, так и активной психопатологической симптоматики, позволило у 8 (10,39 %) пациентов диагностировать клас-

сический синдром Жиль де ла Туретта [1, 9 21, 24, 26, 28].

У 64 (83,12 %) обследованных были обнаружены первичные функциональные тики, которые стали основным предметом нашего исследования, так как не существует единого мнения о принципе классификации, алгоритме обследования и лечения данного контингента больных.

Возраст пациентов в период дебюта заболевания при наличии функциональных тиков составлял от 4 до 10 лет, синдрома Туретта — от 8 до 12 лет, вторичных, «органических» тиков — от 9 до 21 года. Длительность заболевания пациентов с функциональными тиками — от 2 недель до 5 лет, с синдромом Туретта — от 1 года до 15 лет, а с «органическими» гиперкинезами — от 1 месяца до 14 лет.

В качестве «толчкового фактора» большинство больных с первичными тиками указывали острые респираторные заболевания, ангину или острый синусит — 24 (33,3 %), стрессовую ситуацию — 21 (29,2 %), черепно-мозговую травму — 3 (4,2 %), умственные перегрузки — 9 (12,5 %) и только 15 (20,3 %) больных не отметили связи между появлением тиков и какими-либо событиями.

На частую причинно-следственную связь тиков с острой и хронической соматической патологией стрептококкового генеза, нередко протекающей на фоне персистирующей вирусной инфекции, указывают многие авторы [3, 7, 10, 15, 17, 18], нередко объединяющие в единый PANDAS-синдром (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection), помимо тиков, хореоформные гиперкинезы, миоклонии и неврозоподобные навязчивые состояния, объясняя их возникновение наличием церебральной васкулопатии либо энцефалопатии, преимущественно поражающей кортико-подкорковые структуры [4, 27, 30].

В анамнезе у 29 (45,3 %) пациентов с функциональными тиками и у 1 больного с синдромом Туретта имела место пре- или перинатальная патология ЦНС, обусловленная инфекционными заболеваниями матери во время беременности, анемией и выраженной нефропатией беременных, недоношенностью и гипоксически-ишемической патологией плода, родовой травмой, на значение кото-

Т а б л и ц а 1

**Распределение обследованных больных с тиками по полу и возрасту**

Возраст, годы	Мужской пол	Женский пол	Всего
4—7	12 (15,58 %)	6 (7,79 %)	18 (23,37 %)
7—12	26 (33,77 %)	11 (14,29 %)	37 (48,06 %)
12—15	12 (15,58 %)	4 (5,19 %)	16 (20,78 %)
15—18	1 (1,30 %)	—	1 (1,30 %)
18—33	5 (6,49 %)	—	5 (6,49 %)
Всего	56 (72,73 %)	21 (27,27 %)	77 (100 %)

рых в возникновении тиков указывают как отечественные, так и зарубежные исследователи [2, 7, 10, 11, 15, 17]. Как правило, в течение первых месяцев жизни у этих детей обнаруживали внутричерепную гипертензию, повышенную нервно-рефлекторную возбудимость, мышечную гипотонию или спастичность в мышцах конечностей, у 4 больных до 2 лет наблюдали фебрильные судороги.

Указания на хронические заболевания верхних дыхательных путей — аденоидиты, тонзиллиты, синуситы стрептококковой, вирусной, реже микоплазменной этиологии были в анамнезе у 26 (40,62 %) пациентов с функциональными тиками, на черепно-мозговую травму — у 15 (23,44 %). Нередко наблюдалось сочетание двух и трех неблагоприятных анамнестических факторов, в том числе у 14 (21,87 %) больных — последствия перинатальной патологии ЦНС и хроническая респираторная инфекция.

Данные объективного неврологического статуса у больных с тиками, возникшими на фоне органического поражения ЦНС, соответствовали клинической картине основного заболевания.

У больных с функциональными тиками и синдромом Туретта признаков органической неврологической симптоматики не обнаружено.

Обращает на себя внимание частое выявление признаков синдрома вегетативной дисфункции, преимущественно смешанного характера — у 4 больных с вторичными тиками, у 44 (68,75 %) — с функциональными гиперкинезами и у 3 — с синдромом Туретта, а также синдрома гиперактивности с дефицитом внимания — соответственно у 1, 23 и 2 больных, астенического синдрома — у 3, 34 и 1, когнитивных расстройств — у 1, 9 и 3 пациентов (табл. 2), что согласуется с данными литературы [4, 8, 10, 15, 21, 25, 27, 29].

Поведенческие нарушения отмечены преимущественно при наличии синдрома Туретта (у 7 больных).

Тики классифицировали по локализации (локальные, распространенные, генерализованные с вокализацией), тяжести (единичные, серийные, статусные), течению (транзиторные, хронические, ремиттирующие, стационарные, прогрессирующие; табл. 3).

У больных с симптоматическими тиками преобладали серийные распространенные гиперкинезы

Т а б л и ц а 2

## Сопутствующая неврологическая симптоматика у больных с тиками

Синдром	Симптоматические тики (n = 5)	Функциональные тики (n = 64)	Синдром Туретта (n = 8)
Вегетативной дисфункции	4	44 (68,75 %)	3
Гиперактивности с дефицитом внимания	1	23 (35,9 %)	2
Астеноневротический	3	34 (53,12 %)	1
Когнитивные расстройства	1	9 (14,06 %)	3

Т а б л и ц а 3

## Клиническая характеристика больных с тиками

Клинический признак	Симптоматические тики (n = 5)	Функциональные тики (n = 64)	Синдром Туретта (n = 8)
Топическая характеристика тиков			
Локальные моторные	2	11 (17,19 %)	—
Моторные + вокальные	—	14 (21,87 %)	—
Изолированные вокальные	—	5 (7,81 %)	—
Моторные распространенные	3	34 (53,12 %)	—
Генерализованные моторные с вокализацией	—	—	8
Количество гиперкинезов за 20 минут			
Единичные (до 10)	1	40 (62,50 %)	—
Серийные (от 10 до 30)	4	24 (37,50 %)	7
Статусные (более 30)	—	—	1
Течение заболевания			
Транзиторное (или в стадии дебюта)	—	22 (34,37 %)	—
Хроническое ремиттирующее	1	42 (65,63 %)	1
Прогрессирующее	1	—	5
Стационарное	3	—	2
Наследственная предрасположенность к тиковым гиперкинезам	1	15 (23,44 %)	3

со стационарным или прогрессивным течением, а у больных с функциональными тиками — единичные локальные тики с ремиттирующим течением. У всех больных с синдромом Туретта были генерализованные, преимущественно серийные моторные и вокальные тики, в большинстве случаев с прогрессивным течением. У них же чаще прослеживалась наследственная предрасположенность к тиковым гиперкинезам. Данные о семиотике и тяжести моторных тиков приведены в табл. 4 и 5. По частоте и разнообразию у больных с синдромом Туретта и вторичными тиками преобладали моторные тики.

Простые вокальные тики встречались во всех группах больных, они могли сопровождать или чередоваться с моторными, редко были изолированными (только у больных с функциональными тиками). Сложные вокальные гиперкинезы в виде эхо- и палилалии наблюдались только у больных с синдромом Туретта. У них же отмечены различные навязчивые мысли и действия.

В первые дни после первичного осмотра все пациенты были подвергнуты электроэнцефалогра-

фическому обследованию (в покое при закрытых глазах) с последующим визуальным (по Жирмунской) и компьютерным анализом ЭЭГ-паттернов (табл. 6).

У всех больных с вторичными, симптоматическими тиками выявлены существенные нарушения биоэлектrogenеза головного мозга, представленные генерализованной дизритмией, наличием очага пароксизмальной активности либо выраженной межполушарной асимметрией, преобладающей в передних отделах мозга, чаще на фоне синхронизирующих влияний ретикулярной формации (II тип ЭЭГ по Жирмунской), что согласуется с данными [3, 4, 12, 14].

У больных с синдромом Туретта зафиксированы дизритмия, наличие очага пароксизмальной активности, выраженная межполушарная асимметрия, при некотором преобладании низкоамплитудных десинхронизированных кривых (III тип ЭЭГ по Жирмунской). Возможность обнаружения электроэнцефалографических признаков нарушения биоэлектrogenеза головного мозга у больных с синдромом Туретта отмечена и в работах [6, 10, 11, 18, 20].

Т а б л и ц а 4  
Семиотика моторных тиков

Клиническое проявление	Симптоматические тики (n = 5)	Функциональные тики (n = 64)	Синдром Туретта (n = 8)
Зажмуривание	4	38 (59,37 %)	7
Учащенные моргания	4	44 (68,75 %)	7
Отведение или закатывание глаз	1	8 (12,50 %)	4
Движения губами	3	12 (18,75 %)	4
Наморщивание носа	1	19 (29,68 %)	3
Повороты или наклоны головы	2	11 (17,18 %)	5
Движения плечами или руками	3	17 (26,56 %)	6
Вздрагивание	2	10 (15,62 %)	2
Сокращение мышц живота	—	—	2
Подпрыгивание	—	—	1
Приседание	—	—	2

Т а б л и ц а 5  
Тяжесть тиков обследованных больных (количество за 20 мин)

Характеристика тиков	Симптоматические тики (n = 5)	Функциональные тики (n = 64)	Синдром Туретта (n = 8)
Единичные			
Локальные	8,0 ± 1,0	7,7 ± 2,1	—
Распространенные	9,3 ± 0,3	8,8 ± 1,7	—
Генерализованные	—	—	—
Серийные			
Локальные	24,0 ± 3,0	19,4 ± 3,2	—
Распространенные	27,7 ± 2,3	25,5 ± 2,9	—
Генерализованные	—	—	49,8 ± 8,2
Статусные			
Генерализованные	—	—	54,5 ± 6,5

Т а б л и ц а 6

## Результаты ЭЭГ бодрствования обследованных

Характеристика ЭЭГ	Симптоматические тики (n = 5)	Функциональные тики (n = 64)	Синдром Туретта (n = 8)
В пределах возрастной нормы	–	19 (29,69 %)	1
Высокоамплитудная (синхронизированная)	2	23 (35,94 %)	2
Низкоамплитудная (десинхронизированная)	1	7 (10,94 %)	3
Генерализованная дизритмия	2	15 (23,44 %)	3
Наличие очага пароксизмальной активности	3	31 (48,44 %)	4
Снижение порога судорожной готовности	–	6 (9,38 %)	–
Выраженная межполушарная асимметрия	1	12 (18,76 %)	2

Особое внимание следует обратить на то, что лишь у 19 (29,69 %) больных с функциональными тиками имела место ЭЭГ-кривая I типа, отображающая нормальную церебральную нейродинамику, а у остальных больных выявлены генерализованная дизритмия или наличие очага пароксизмальной активности, снижение порога судорожной готовности и выраженная межполушарная асимметрия, преимущественно сочетающиеся с гиперсинхронизацией. Указания на возможность выявления на ЭЭГ изменений биоэлектrogenеза головного мозга у пациентов с гиперкинезами, в том числе, с очаговой или диффузной эпилептиформной активностью, при отсутствии судорожных приступов в анамнезе содержатся в [4—6, 10, 12, 17, 20, 24].

Параллельно проведенное классическое эхоэнцефалоскопическое обследование [13] продемонстрировало отклонение от возрастных нормативных показателей у всех больных с симптоматическими тиками, у 2 — с синдромом Туретта, и у 48 (75 %) — с функциональными тиками (табл. 7).

Таким образом, гипертензионно-гидроцефальный либо гипертензионно-нормоцефальный синдромы зафиксированы почти у всех больных с вторичными и у 41 (28,13 %) — с функциональными тиками.

Гораздо реже нормотензионно-гидроцефальный синдром выявлялся у пациентов с функциональными тиками, но обнаружен у ряда больных с синдромом Туретта, для которых, видимо, не характерна внутричерепная гипертензия.

Из 64 больных с функциональными тиками у 41 (64,06 %) выявлены существенные патологи-

ческие изменения и электроэнцефалографического паттерна, и данных ЭхоЭС, у 7 (10,94 %) с «нормальной» ЭЭГ — выраженные изменения по данным ЭхоЭС, у 4 (6,25 %) с нормальной ЭхоЭС-картиной — гиперсинхронизация и очаговая пароксизмальная активность.

На наш взгляд, полученные данные позволили подавляющее большинство (81,25 %) функциональных тиков рассматривать как следствие процессуального либо резидуального донозологического поражения экстрапирамидных структур полиэтиологического генеза [4, 5, 15, 17, 18] и отнести их к «неврозоподобным» («псевдоневротическим») гиперкинезам.

Больным проведено также доплерографическое исследование головного мозга для уточнения состояния их церебральной гемодинамики (табл. 8).

Как и предполагалось, максимальные церебральные гемодинамические нарушения зафиксированы у больных с вторичными, симптоматическими тиками в виде асимметрии либо снижения скорости кровотока, повышения сосудистого тонуса или затруднения венозного оттока, преимущественно в вертебробазиллярном бассейне. Снижение скорости кровотока в вертебробазиллярном бассейне выявлено и у ряда пациентов с неврозоподобными тиками и синдромом Туретта.

Проявления синдрома вегетативной дисфункции в церебральных сосудах — повышение или снижение сосудистого тонуса, асимметрия кровенаполнения, признаки венозной дисгемии, явно преобладающие в вертебробазиллярном бассейне, обнаружены у пациентов всех групп при значительном преобладании частоты и выраженности

Т а б л и ц а 7

## Данные эхоэнцефалоскопического обследования больных

Синдромологический диагноз	Симптоматические тики (n = 5)	Функциональные тики (n = 64)	Синдром Туретта (n = 8)
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	2	18 (28,13 %)	–
Гипертензионно-нормоцефальный синдром	2	23 (35,94 %)	–
Нормотензионно-гидроцефальный синдром	1	7 (10,94 %)	2
ЭхоЭС в пределах возрастной нормы	–	16 (25,0 %)	6

Т а б л и ц а 8  
Результаты ТКДСГ обследованных

Характеристика церебральной гемодинамики	Симптоматические тики (n = 5)	Функциональные тики		Синдром Туретта (n = 8)
		Неврозоподобные (n = 52)	Невротические (n = 12)	
Асимметрия кровотока				
в каротидном бассейне	—	30 (57,69 %)	3	1
в вертебробазилярном бассейне	4	37 (71,15 %)	4	6
Снижение скорости кровотока				
в каротидном бассейне	—	—	—	—
в вертебробазилярном бассейне	2	7 (13,46 %)	—	3
Повышение сосудистого тонуса				
в каротидном бассейне	—	15 (28,85 %)	2	—
в вертебробазилярном бассейне	—	12 (23,07 %)	2	6
в обоих сосудистых бассейнах	3	10 (19,23 %)	2	—
Снижение сосудистого тонуса в обоих сосудистых бассейнах				
	—	1 (1,92 %)	—	—
Затруднение венозного оттока				
в вертебробазилярном бассейне	2	3 (5,77 %)	3	2
в обоих сосудистых бассейнах	1	30 (57,69 %)	4	2
I степени	1	11 (21,15 %)	4	3
II степени	2	22 (42,30 %)	3	1
Показатели ТКДСГ в пределах возрастной нормы				
	—	6 (11,54 %)	5	1

сосудистых нарушений у больных с неврозоподобными тиками и синдромом Туретта по сравнению с пациентами с невротическими тиками. Различной степени выраженности вегетативно-сосудистые нарушения у больных тиками описаны в работах В.П. Зыкова и соавторов [3, 6, 7, 8, 15, 17], С.К. Евтушенко [4], J.F. Leckman [26], S.E. Swedo [30] и др.

Функциональная цервикальная спондилография показала наличие патологической нестабильности шейных позвонков как одного из ведущих патогенетических факторов в возникновении локальной или преимущественной дисгемии в вертебробазилярной системе: у 3 больных с симптоматическими, у 33 — с неврозоподобными, у 4 — с невротическими тиками и у 4 пациентов с синдромом Туретта.

Мнение как отечественных, так и зарубежных авторов о том, что больные тиками нуждаются в нейровизуализации головного мозга при подозрении на наличие органических гиперкинезов либо при их упорном течении, резистентности к длительной традиционной терапии [4, 9, 18, 20], является практически единодушным. Нами проведена магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная томография головного мозга 15 пациентам. У одной больной с симптоматическими тиками (с подозрением на инфекционно-аллергический церебральный васкулит) выявлены единичные мелкие пери-

вентрикулярные очаги; у другого пациента обнаружена аномалия развития головного мозга в виде атипичной формы микрогирии, со снижением кортико-медуллярной дифференциации и незрелостью подкорковых структур. У пациента с гепатоцеребральной дистрофией имели место МРТ-признаки расширения подпаутинных пространств в лобных областях головного мозга и асимметрия боковых желудочков.

Из 11 пациентов с неврозоподобными тиками у 1 больного на МРТ головного мозга обнаружили врожденную кисту *septum pellucidum*, у 1 — наличие мелких перивентрикулярных гипоинтенсивных очагов за счет расширения периваскулярных пространств и незавершенной миелинизации, у 2 — расширение подпаутинных пространств, преимущественно в лобных областях, у 2 — синдром Арнольда — Киари 1 степени. У остальных обследованных этой группы и у 2 больных с синдромом Туретта МРТ-признаков поражения головного мозга не обнаружено.

Таким образом, явную причинно-следственную связь между МРТ-«находками» и тиками можно было заподозрить только у 1 больного с органическим гиперкинезом.

Отоларинголог обнаружил у 2 больных с симптоматическими тиками, у 24 — с неврозоподобными, у 2 — с невротическими и у 1 — с синдро-

мом Туретта наличие хронического тонзиллита, аденоидита либо синусита (часто в стадии неполной ремиссии) и назначил адекватную этиотропную и противовоспалительную терапию.

Кардиоревматолог на основании данных соматического, клинико-биохимического исследования, электрокардиографии исключил возможность ревматического процесса. У большинства обследованных ревмопробы были отрицательными и лишь у 9 (9,78 %) повышение одного или нескольких показателей обычно сопровождало обострение хронических инфекционных процессов верхних дыхательных путей.

У 6 (6,52 %) больных методом полимеразно-цепной реакции (или иммуноферментного анализа) обнаружено наличие персистирующей хронической вирусной инфекции (вируса простого герпеса, вируса Эпштейна — Барр или цитомегаловируса).

Биохимические признаки нарушения обмена меди и церуллоплазмина имели место только у больного с гепатолентикулярной дегенерацией.

У многих обследованных (преимущественно в группе с функциональными тиками), помимо наличия очагов хронической инфекции в верхних дыхательных путях, имелись указания в анамнезе на пре- или интранатальную патологию ЦНС гипоксически-ишемического генеза, легкую черепно-моз-

говую травму или другие неблагоприятные анамнестические данные, что позволяет предположить полиэтиологичность факторов, ведущих к донозологическому поражению церебральных подкорковых структур, проявляющемуся возникновением псевдоневротических тиковых гиперкинезов.

### Выводы

Абсолютное большинство тиковых гиперкинезов представлены первичными тиками, не являющимися следствием органического заболевания ЦНС.

Классический вариант синдрома Туретта диагностирован лишь у 10,39 % обследованных больных.

У большинства пациентов с функциональными тиковыми гиперкинезами диагностированы «неврозоподобные» тики, развивающиеся на фоне донозологического поражения церебральных структур различной этиологии.

Для своевременного обнаружения подобных нарушений и их адекватной коррекции необходимо всем больным тиками проводить электроэнцефалографическое, эхоэнцефалоскопическое и доплерографическое исследование головного мозга.

Наиболее информативными для дифференциальной диагностики функциональных тиков являются ЭЭГ и ЭхоЭС.

### Литература

- Аничков А.Д., Мелючева Л.Я., Облепин А.В. и др. Опыт хирургического лечения синдрома Жиль де ла Туретта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2006.— № 8.— С. 58—61.
- Болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана: в 2 томах.— М.: Медицина, 2003.— Т. 2.— 649 с.
- Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей / Под ред. В.П. Зыкова.— М.: Триада-Х, 2006.— 256 с.
- Евтушенко С.К. Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS-синдром), в детской психоневрологии и кардиоревматологии // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 1 (5).— С. 15—17.
- Евтушенко С.К., Омельченко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей.— Донецк: Донеччина, 2005.— 860 с.
- Зыков В.П. Тики детского возраста.— М.: МБН, 2002.— 176 с.
- Зыков В.П. Диагностика и лечение тиков и синдрома Туретта у детей // Медицина неотложных состояний.— 2007.— № 4 (11).— С. 106—109.
- Зыков В.П., Комарова И.Б., Назарова Е.К. и др. Состояние вегетативной сердечно-сосудистой регуляции у больных тиками и синдромом Туретта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2005.— № 9.— С. 18—22.
- Коффи Б., Шейдер Р. Тик // Психиатрия / Под ред Р. Шейдера; пер. с англ.— М.: Практика, 1998.— 485 с.
- Левин О.С. Тиковые гиперкинезы // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина.— М.: МЕД-пресс-информ, 2002.— С. 313—356.
- Лисс Дж. А. Тики: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1989.— 336 с.
- Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др. Эпилептиформная активность у детей без эпилепсии: Клинико-электроэнцефалографические корреляции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2006.— № 6.— С. 42—46.
- Панченко Д.И., Мачерет Е.Л. Эхо-энцефалоскопия в неврологии.— К.: Здоров'я, 1975.— 143 с.
- Петрухин А.С., Бобылева М. Ю. Современные представления об этиологии и патогенезе тиков (обзор литературы) // Неврол. журн.— 2004.— № 4.— С. 47—52.
- Цукер М.Б. Клиническая невропатология детского возраста: Рук-во.— 3-е изд.— М.: Медицина, 1986.— 464 с.
- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. и др. Предварительные результаты использования атаракса в лечении тиковых гиперкинезов у детей // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2006.— № 10.— С. 66—67.
- Шамансуров Ш.Ш. Тиковые гиперкинезы у детей и подростков.— Ташкент: Медицина, 1985.— 111 с.
- Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И., Глоба О.В. Тики у детей // Вопр. практ. педиатрии.— 2006.— Т. 1, № 2.— С. 50—56.
- Шток В.Н., Левин О.С. Классификация экстрапирамидных расстройств // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2007.— № 1.— С. 78—84.
- Bednarz K., Haisch S., Barnett W. Disguised Tourette's syndrome. A contribution to the differential diagnosis on phobia and fear // Nervenarzt.— 2002.— Bd. 73, N 9.— S. 867—869.
- Gadow K.D., Nolan E.E., Sprafkin J. et al. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents // Dev. Med. Child Neurol.— 2002.— Vol. 44, N 5.— P. 330—338.
- Gilbert D. Treatment of children and adolescents with tics and tourettes syndrome // J. Child Neurology.— 2006.— Vol. 21, N 8.— P. 690—700.
- Himle B., Woods W., Piacentini J., Walkup T. Brief review of habit reversal training for tourette syndrome // J. Child Neurology.— 2006.— Vol. 21, N 8.— P. 719—725.
- Jancovic J. Tics // Postgrad. Med.— 2000.— Vol. 108, N 5.— P. 175—182.
- Kurlan R., Como P.G., Miller B. et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study // Neurology.— 2002.— Vol. 59, N 3.— P. 414—420.
- Leckman J.F., Bloch M.H., Scahill L., King R.A. Tourette syndrome: The self under seige // J. Child Neurology.— 2006.— Vol. 21, N 8.— P. 642—649.

27. Leonard H.Z., Swedo S.E. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) // Int. J. Neuropsychopharmacol.— 2001.— Vol. 4, N 2.— P. 191—198.
28. Naomi A., Schapiro M.S. Tics, tic disorders and TS // *Pediatr. Nurs.*— 2002.— Vol. 22, N 3.
29. Piacentini J., Chang S. Habit reversal training for tic disorders in children and adolescents // *Behavior Modification.*— 2005.— Vol. 29, N 6.— P. 803—822.
30. Swedo S.E., Klesling L. PANDAS-syndrome // *J. Rheumatology.*— 1994.— N 3.— P. 111—115.

С.Ф. ФЕРНАНДЕС ДЕ РІВЕС

## Клініко-нейрофізіологічні співвідношення та диференційна діагностика тикозних гіперкінезів

**Мета** — вивчити клініко-нейрофізіологічні співвідношення в синдромології тикозних гіперкінезів з метою уточнення структури їхньої патогенетичної мозаїки, оптимізації диференційної діагностики та терапії функціональних тиків.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням перебувало 77 пацієнтів з тиками, яким, крім соматоневрологічного, проведено дослідження біоелектрогенезу головного мозку за допомогою електроенцефалографії (ЕЕГ), вивчення стану шлуночкової системи головного мозку та внутрішньочерепного тиску із застосуванням ехоенцефалоскопії (ЕхоЕС) й церебральної гемодинаміки методом транскраніальної доплеросонографії (ТКДСГ).

**Результати.** Проведене комплексне обстеження показало, що 93,51 % пацієнтів мали первинні тики, у тому числі класичний синдром Туретта — 10,39 %, невротичні тики — 15,59 %, а переважна більшість (67,53 %) — «псевдоневротичні», або «неврозоподібні» тики, що розвивалися на тлі донозологічного преморбідного процесуального або резидуального ураження церебральних структур, насамперед стріарної системи, різної етіології, про що свідчать істотні порушення біоелектрогенезу, стану шлуночкової системи головного мозку та, в деяких випадках церебральної гемодинаміки, виявлені у цих хворих.

**Висновки.** Проведення комплексного обстеження, що включає ЕЕГ, ЕхоЕС та ТКДСГ, усіх пацієнтів з тиками дасть змогу оптимізувати диференційну діагностику, а отже, й терапію цього контингенту хворих.

**Ключові слова:** тикозні гіперкінези, клінічна картина, електроенцефалографія, ехоенцефалоскопія, транскраніальна доплеросонографія, диференційна діагностика.

S.F. FERNANDEZ DE RIVES

## Clinical and neurophysiological correlations and differential diagnostics of tic hyperkinetic disorders

**The aim** – study clinical and neurophysiological correlations in syndromology of tic hyperkinetic disorders for the purpose of pathogenetical mosaic structure classification, differential diagnosis optimization and therapy functional tics.

**Methods and subjects.** 77 patients with tics were under examination, during which, apart from somatic and neurological study, there was conducted research of brain bioelectrogenesis with the help of electroencephalogram (EEG), the state of brain ventricular system and intracranial pressure with the help of echo encephalogram (EchoEG) as well as cerebral haemodynamics using the method of transcranial Doppler ultrasonography (TCD).

**Results.** Complex examination which was carried out has allowed to conclude that 93.51 % of patients had primary tics, including classic Tourette's syndrome at 10.39 %, neurotic tics at 15.59 %, and at the overwhelming majority of 67.53 % there were pseudoneurotic or «neurosis-like» tics developing against prenosological premorbid procedural or residual lesions of different aetiology in cerebral structures, striatum system first of all, that were witnessed by considerable lesions in bioelectrogenesis, brain ventricular system and in a number of cases in cerebral haemodynamics that were detected during this research.

**Conclusions.** Recommended complex examination of all patients with tics, including EEG, the Echo EG and TCD will allow to optimize differential diagnostics and consequently therapy of the given contingent of patients.

**Key words:** tic hyperkinetic disorders, clinical picture, electroencephalography, echoencephalogram, transcranial Doppler sonography, differential diagnostics.



О.І. ТРОЯН, Є.С. ЯРМОЛЮК

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

## Диференційоване хірургічне лікування дегенеративного стенозу поперекового відділу хребта

**Мета** — поліпшити результати оперативного лікування хворих із стенозом поперекового відділу хребта із застосуванням оптимізованого підходу до вибору методу оперативного втручання з урахуванням медико-соціальних критеріїв.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати оперативних втручань у 48 хворих зі стенозом поперекового відділу хребта, які перебували на лікуванні в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України за період з 2008 до 2010 р. Вік хворих становив від 39 до 72 років. За даними МРТ, КТ і спондилографії, центральний стеноз виявлено у 26 пацієнтів, латеральний — у 15, поєднаний — у 7, стеноз на рівні 1 сегмента — у 12, на рівні 2 сегментів — у 26, 3 і більше сегментів — у 10, грижі міжхребцевих дисків — у 16, спондилолістез — у 4. Каудогенна переміжна кульгавість відзначалася в 43 хворих, люмбалгія та люмбошіалгія — у 42 і 34 відповідно, рухові розлади — у 23, порушення чутливості — у 19, дисфункція тазових органів — у 5. Ламінектомію виконано 9 (18,8 %) хворим, білатеральну мікрохірургічну фенестрацію — 20 (41,9 %), геміламінектомію — 7 (14,6 %), інтерламінектомію — 12 (25 %), дискектомію і транспедикулярну стабілізацію — відповідно 16 і 4 хворим.

**Результати.** На момент виписки зі стаціонару результати лікування були оцінені як добрі у 39 (81,2 %), як задовільні — в 7 (14,6 %) хворих.

**Висновки.** Раціональний підхід до вибору методу та обсягу хірургічного втручання при поперековому стенозі дає змогу провести повноцінну декомпресію нервово-судинних структур при збереженні стабільності хребта.

**Ключові слова:** поперековий стеноз, нейрогенна переміжна кульгавість, ламінектомія, мікрохірургічна фенестрація.

Стеноз поперекового відділу хребта є однією з актуальних медичних проблем, яка привертає увагу широкого кола фахівців: неврологів, ортопедів, нейрохірургів [1, 2, 7]. В Україні частота стенозу хребетного каналу на поперековому рівні, за даними різних авторів, становить близько 6 випадків на 100 000 населення [1, 3]. Клінічні прояви поперекового стенозу у вигляді хронічної люмбалгії, мієлорадикулопатії і статико-динамічних порушень є поширеною причиною непрацездатності людей середнього та похилого віку [20]. У зв'язку зі зміною вікової структури населення та збільшенням кількості осіб віком понад 60 років зростає частота виявлення симптомного дегенеративного стенозу поперекового відділу хребта [2, 4]. Враховуючи потреби цієї вікової категорії хворих у мобільності та достатньому рівні фізичної активності, питання хі-

рургічного лікування зазначеної патології набуває особливого значення [3, 7].

Поперековий стеноз визначають як звуження хребетного каналу та міжхребцевих отворів у поперековому відділі хребта, що призводить до компресії спинномозкових корінців попереково-крижового сплетення та «кінського хвоста» [7, 20]. З морфометричних позицій і за даними методів нейровізуалізації, стеноз хребетного каналу діагностують у разі зменшення відстані від задньої поверхні тіла хребця до найближчої протилежної точки на дужці біля основи остистого відростка до 12 мм (центральний стеноз) та зменшення діаметра корінцевого каналу до 4 мм і менше (латеральний стеноз) [1, 14]. За етіологією розрізняють вроджений (ідіопатичний, ахондропластичний), набутий (дегенеративний, посттравматичний, післяопераційний тощо) і

комбінований стенози [2, 7]. Дегенеративний поперековий стеноз має місце у більшості випадків [1—3, 7]. За даними багатьох дослідників, поєднання прогресуючого дистрофічного процесу в дисках, суглобах і зв'язках хребта з відносно малим об'ємом хребетного каналу в результаті вроджених або конституційних особливостей будови хребетного стовпа є однією з основних причин звуження хребетного каналу [1, 2, 18]. Стеноз поперекового відділу хребта характеризується поліморфною клінічною картиною у вигляді іритативно-рефлекторного і корінцевого больового синдрому, нейрогенної переміжної кульгавості, рухових і чутливих порушень [2, 4, 7]. Часто до цих симптомів приєднуються прояви нестабільності ураженого хребетно-рухового сегмента (спондилолітез) [11, 12].

Вибір методу лікування стенозу хребетного каналу на поперековому рівні залежить від ступеня вираженості клінічної симптоматики, віку хворого, наявності супутньої соматичної патології та даних допоміжних методів обстеження. Консервативне лікування зазвичай показано хворим із помірно вираженою симптоматикою за відсутності ознак нестабільності попереково-крижового відділу хребта [14, 20]. Однак прогресування дегенеративно-дистрофічних змін у суглобово-зв'язковому апараті хребта з віком і необхідність забезпечення належної якості життя пацієнтів зумовлюють необхідність проведення оперативного лікування [2, 4]. Хірургічне втручання при стенозі поперекового відділу хребта спрямоване на декомпресію нервово-судинних структур та запобігання нестабільності хребетно-рухового сегмента [10, 13, 18].

Найпоширенішою методикою хірургічного втручання при поперековому стенозі є декомпресивна ламінектомія, після якої часто виникає нестабільність хребта, яка потребує застосування інструментальної фіксації, що асоціюється з ризиком усклад-

нень і значними економічними витратами [5, 6, 18]. З розвитком мінімально-інвазивних технологій у хірургії були розроблені малотравматичні та ефективні методики спінальних оперативних втручань [8, 10, 16, 19]. Проте, за даними літератури, є певні складнощі у виборі хірургічної тактики при стенозі поперекового відділу хребта, пов'язані з неоднозначністю існуючих підходів, що відбивається на результатах лікування. В зв'язку з цим залишається актуальним питання індивідуалізації методу та ступеня хірургічної декомпресії при поперековому стенозі з урахуванням клініко-рентгенологічних та інтраопераційних даних.

**Мета роботи** — поліпшити результати хірургічного лікування хворих із стенозом поперекового відділу хребта із застосуванням оптимізованого підходу до вибору методу оперативного втручання з урахуванням медико-соціальних критеріїв.

### Матеріали і методи

Проаналізовано результати лікування 48 хворих зі стенозом поперекового відділу хребта, яким були проведені оперативні втручання в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України» за період з 2008 до 2010 р. Вік хворих становив від 39 до 72 років (табл. 1).

Центральний стеноз виявлено у 26 хворих, латеральний — у 15, поєднаний — у 7 (табл. 2), моносегментарний стеноз — у 12, стеноз на рівні двох сегментів — у 26, полісегментарний стеноз (ураження 3 і більше анатомічних рівнів) — у 10, грижі міжхребцевих дисків — у 16, спондилолітез — у 4 хворих.

У клінічній картині переважали прояви каудогенної переміжної кульгавості, люмбалгії та люмбоішіалгії (табл. 3).

Усім хворим проводили ретельне передопераційне обстеження, яке включало магнітно-резо-

Т а б л и ц я 1

#### Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Стать	До 50 років	50—65 років	Понад 65 років	Усього
Чоловіки	6 (12,5 %)	12 (25 %)	8 (16,7 %)	26 (54,2 %)
Жінки	8 (16,7 %)	9 (18,8 %)	5 (10,3 %)	22 (45,8 %)
Усього	14 (29,2 %)	21 (43,8 %)	13 (27 %)	48 (100 %)

Т а б л и ц я 2

#### Тип і поширеність стенозу

Тип стенозу	Поширеність стенозу			Усього
	На 1 рівні	На 2 рівнях	На 3 і більше рівнях	
Центральний	9 (18,7 %)	10 (20,8 %)	7 (14,6 %)	26 (54,2 %)
Латеральний	2 (4,2 %)	11 (22,9 %)	2 (4,2 %)	15 (31,2 %)
Поєднаний	1 (2,1 %)	5 (10,4 %)	1 (2,1 %)	7 (14,6 %)
Усього	12 (25 %)	26 (54,2 %)	10 (20,8 %)	48 (100 %)

Т а б л и ц я 3  
Клінічна симптоматика у хворих  
з поперековим стенозом

Основні симптоми	Кількість хворих
Нейрогенна переміжна кульгавість	43 (89,6 %)
Люмбалгія	42 (87,5 %)
Люмбошіалгія	34 (70,8 %)
Монолатеральна радикулопатія	14 (29,2 %)
Білатеральна радикулопатія	8 (16,7 %)
Парези м'язів нижніх кінцівок	23 (47,9 %)
Порушення чутливості	19 (39,6 %)
Розлади функції тазових органів	5 (10,4 %)

нансну томографію (МРТ), комп'ютерну томографію (КТ), спондилографію у двох проекціях, електронейроміографію (ЕНМГ). За даними спондилографії визначали розміри кісткових структур хребетного каналу, наявність нестабільності хребетно-рухового сегмента при його динамічному навантаженні (згинання-розгинання хребта), ступінь вираженості спондилоартрозу. На підставі даних КТ оцінювали конфігурацію хребетного каналу, його передньо-задній і поперечний розміри, ступінь звуження бічного закрутка, осифікацію зв'язок і секвестрованих фрагментів міжхребцевих дисків. Візуалізація м'яких тканин, нервових і судинних структур найкраще досягалася за допомогою МРТ (рис. 1). Функціональний стан спинномозкових корінців і вираженість радикулопатії визначали за допомогою ЕНМГ.

Вид і обсяг оперативного втручання визначали з урахуванням віку хворого, неврологічної симптоматики та її відповідності даним допоміжних методів обстеження.

Пацієнтам похилого віку із полісегментарним стенозом, вираженою гіпертрофією нижніх суглобових відростків, міелорадикулопатією та симптомами випадіння проводили розширену багаторівневу декompресійну ламінектомію, доповнену частковою

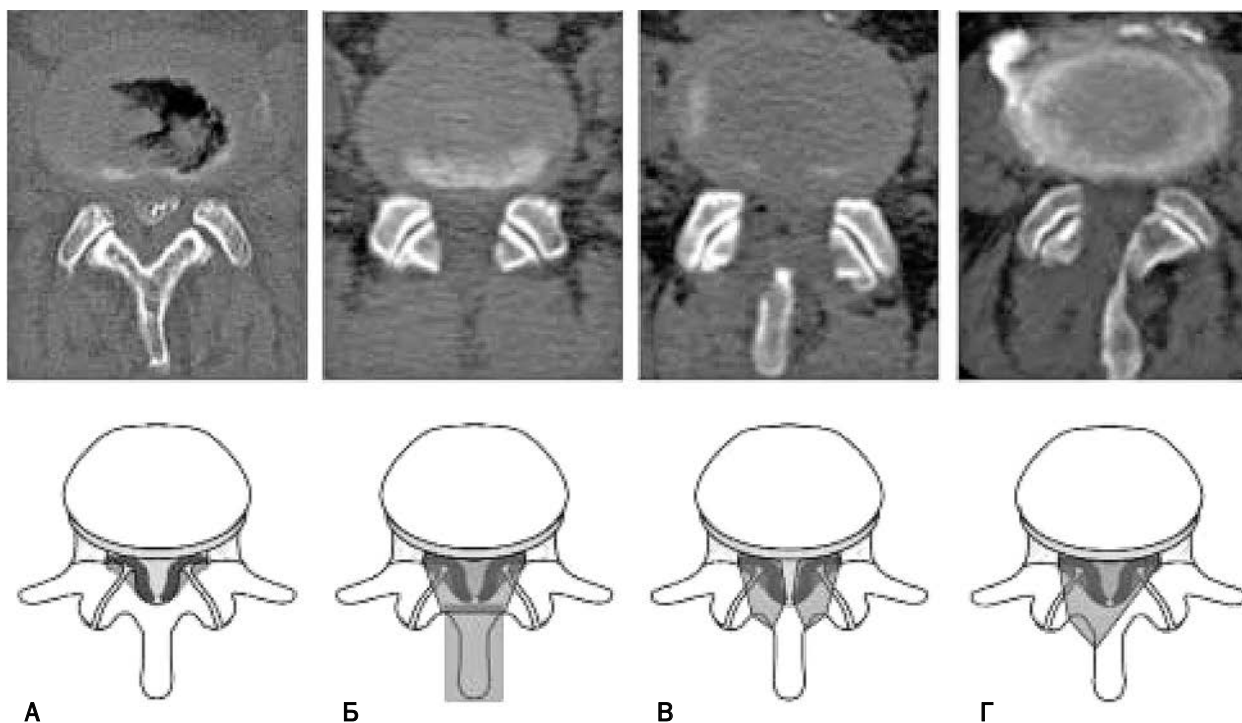
резекцією дуговідросткових суглобів і білатеральною фораміномією (рис. 2) за наявності поєднаного стенозу (9 хворих). 20 пацієнтам виконано мінімально інвазивне оперативне втручання — білатеральну мікрохірургічну фенестрацію, при якій видаляли медіальні частини нижніх суглобових відростків та прилегли відділи жовтих зв'язок при збереженні стабільності серединних структур хребта. Супутню дискектомію проведено 16 пацієнтам цієї групи. Хворим із поєднаним і центральним стенозом поширеністю до 2 рівнів і монолатеральною радикулярною симптоматикою проводили геміламінектомію з резекцією гіпертрофованих суглобових відростків, зв'язок і остеофітів (7 випадків). Інтерламінектомію з резекцією медіальних третин верхніх і нижніх суглобових відростків та додатковим видаленням гіпертрофованих кістково-зв'язкових елементів проведено у 12 клінічних спостереженнях при латеральному стенозі. Транспедикулярну стабілізацію ураженого хребетно-рухового сегмента виконано 4 хворим із клініко-рентгенологічними ознаками нестабільності хребта (табл. 4).

Неврологічний статус пацієнтів оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) і шкали NASS (North American Spine Society lumbar spine outcome assessment instrument) на момент госпіталізації та в день виписки зі стаціонару. ВАШ являє собою пряму лінію довжиною 10 см. Хворим пропонується позначити рівень болю на цій прямій, де початкова точка означає відсутність болю — 0, далі йде слабкий біль, помірний, сильний та кінцева точка 10 — нестерпний біль.

Шкала NASS дає змогу оцінити вираженість неврологічної симптоматики та ступінь інвалідизації хворих із дегенеративною патологією поперекового відділу хребта. Це персональний опитувальник, який складається з трьох розділів: 1) симптоматика, яка турбує хворого; 2) її вираженість; 3) функціональний статус пацієнта. Кожен розділ складається з рубрик, які включають 6 градацій відповідного параметра, при цьому 0 балів харак-



Рис. 1. МРТ-дані пацієнта із полісегментарним поперековим стенозом: А — сагітальна проекція (стрілкою вказана грижа L<sub>4</sub>—L<sub>5</sub> міжхребцевого диска); Б — аксіальна проекція на рівні L<sub>3</sub>—L<sub>4</sub> (стрілкою позначена типова для стенозу конфігурація хребетного каналу у вигляді «трилисника»)



**Рис. 2.** КТ-картина до та після декомпресивних втручань при стенозі поперекового відділу хребта: А — до операції; Б — ламінектомія; В — двобічна мікросхірургічна фенестрація, Г — геміламінектомія, доповнена двобічною фасетектомією та форамінотомією. Заштрихована зона — обсяг кісткових резекцій

теризує мінімальну, а 6 балів — максимальну його вираженість. 108 балів за цією шкалою відповідає повній інвалідизації пацієнта. Відсоток інвалідизації розраховують: кількість балів ділять на 108 і множать на 100 %.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням критерію Стюдента.

### Результати та обговорення

Середня тривалість стаціонарного лікування становила ( $4 \pm 2$ ) дні.

У хворих, які перебували під нашим спостереженням, післяопераційний період перебігав без

ускладнень. У 39 (81,2 %) хворих відзначено істотний регрес неврологічної симптоматики та значне зниження ступеня інвалідизації згідно з динамікою сумарного середнього показника неврологічного статусу за шкалою NASS (табл. 5). При цьому явища нейрогенної переміжної кульгавості, чутливі й рухові розлади регресували значно швидше, ніж люмбалгія і тазові порушення. Задовільні результати (динаміка 10—19 балів за шкалою NASS), при неповному регресі больового синдрому, рухових і чутливих порушень, спостерігалися в 7 (16,8 %) випадках. Лише в 2 (4,2 %) клінічних спостереженнях хірургічне лікування виявилось неефективним.

Т а б л и ц я 4

#### Види оперативних втручань при стенозі поперекового відділу хребта

Вид хірургічного втручання	Центральний стеноз			Латеральний стеноз			Поєднаний стеноз			Усього
	1 рівень (n = 9)	2 рівні (n = 10)	≥ 3 рівнів (n = 7)	1 рівень (n = 2)	2 рівні (n = 11)	≥ 3 рівнів (n = 2)	1 рівень (n = 1)	2 рівні (n = 5)	≥ 3 рівнів (n = 1)	
Ламінектомія	3	2	3	—	—	—	—	—	1	9 (18,8 %)
Білатеральна мікросхірургічна фенестрація	6	6	4	—	—	2	1	1	—	20 (41,9 %)
Геміламінектомія	—	2	—	—	1	—	—	4	—	7 (14,3 %)
Форамінотомія, фасетектомія	—	—	—	—	4	2	—	1	1	7 (14,3 %)
Інтерламінектомія	—	—	—	2	10	—	—	—	—	12 (25 %)
Транспедикулярна стабілізація	—	1	—	—	—	—	—	2	1	4 (8,3 %)
Дискектомія	—	8	4	—	—	—	—	3	1	16 (16,6 %)

Таблиця 5

Результати хірургічного лікування хворих зі стенозом поперекового відділу хребта залежно від виду оперативного втручання (динаміка середнього показника неврологічного статусу за шкалою NASS)

Вид хірургічного втручання	Добрий (динаміка 20—25 балів)	Задовільний (динаміка 10—19 балів)	Незадовільний (динаміка 1—9 балів)	Разом
Ламінектомія з частковою фасетектомією та форамінотомією	5 (10,5 %)	3 (6,2 %)	1 (2,1 %)	9 (18,8 %)
Білатеральна мікрохірургічна фенестрація	16 (31,2 %)	4 (8,4 %)	—	20 (41,9 %)
Геміламінектомія з медіальною фасетектомією	6 (12,5 %)	—	1 (2,1 %)	7 (14,6 %)
Інтерламінектомія	12 (25 %)	—	—	12 (25 %)
Усього	39 (81,2 %)	7 (14,6 %)	2 (4,2 %)	48 (100 %)

Значне поліпшення стану відзначено у хворих з латеральним і поєднаним стенозом, обмеженим 1—2 рівнями (рис. 3, 4). У хворих із полісегментарним центральним і поєднаним стенозом, особливо при поєднанні з нестабільністю хребетно-рухового сегмента, результати лікування здебільшого були оцінені як задовільні. При порівняльному аналізі

застосованих нами методик оперативних втручань (див. табл. 5) найкращі результати були зафіксовані у пацієнтів, яким виконували білатеральну мікрохірургічну фенестрацію (31,2 %) й інтерламінектомію (25 %). У хворих, яким була проведена ламінектомія, переважно спостерігали неповний регрес неврологічної симптоматики (8,4 %).

□ До операції  
■ Після операції

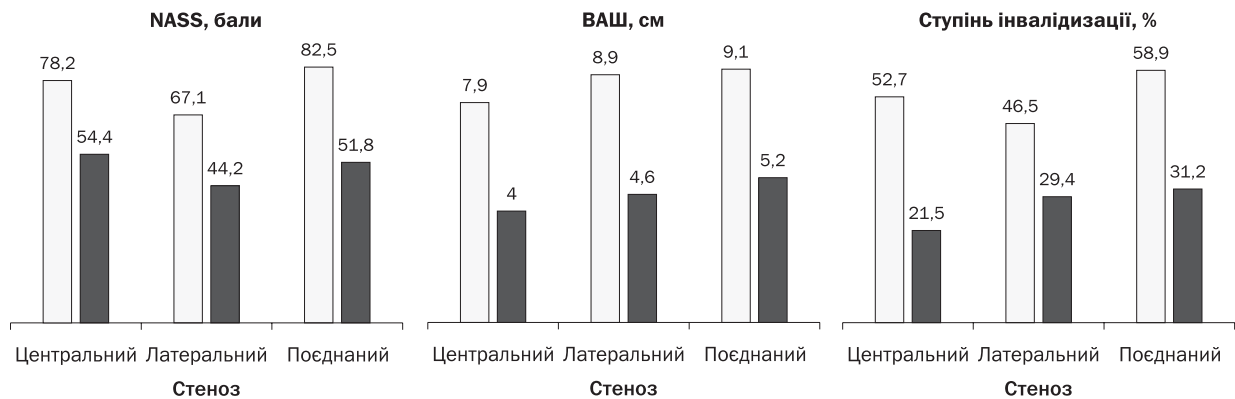


Рис. 3. Динаміка неврологічного статусу та больового синдрому в пацієнтів з різними типами стенозу до та після операції

□ До операції  
■ Після операції

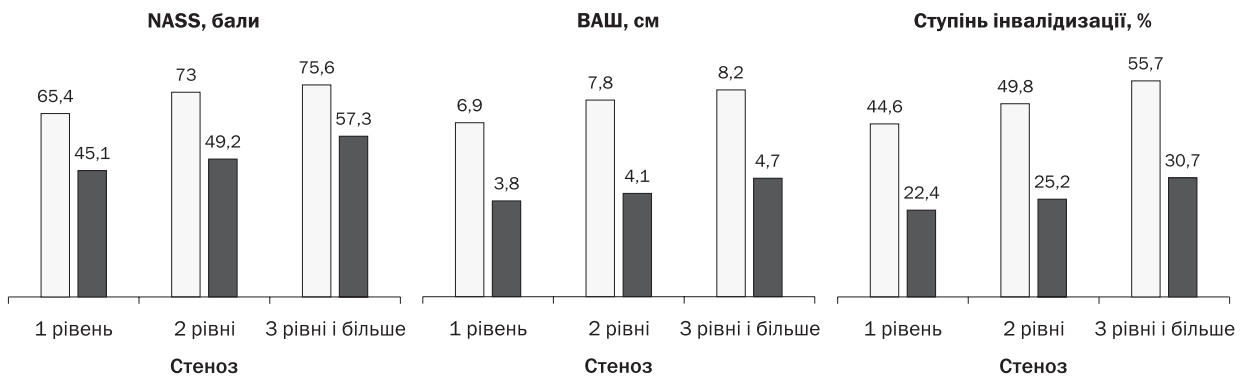


Рис. 4. Динаміка неврологічного статусу та больового синдрому в пацієнтів зі стенозом різної поширеності до та після операції

За даними різних авторів, частота успішних результатів хірургічного лікування поперекового стенозу варіює в межах 55—86 %. Це зумовлено різними підходами до лікувальної тактики та відбору пацієнтів для хірургічного лікування. Вік хворих, тривалість захворювання, ступінь інвалідизації, а також радикальність оперативного втручання є незалежними прогностичними чинниками, які істотно впливають на результати оперативних втручань.

Відсутність очікуваного ефекту від хірургічного лікування у хворих (4,2 % випадків) у нашому дослідженні зумовлена пізніми термінами хірургічного втручання, його недостатньою радикальністю, наявністю грубого неврологічного дефіциту у хворих старшої вікової категорії. Тривала компресія нервових корінців призводить до незворотного ушкодження нервових елементів, що обмежує можливості відновлення функції за допомогою хірургічного лікування [4, 7].

Поширеність і тип стенозу визначають вибір оптимального методу хірургічної декомпресії. Основною метою хірургічного лікування стенозу поперекового відділу хребта є звільнення стиснених кістковими або фіброзними утвореннями дурального мішка і корінців «кінського хвоста» [13, 19]. З огляду на це найбільшою проблемою оперативного лікування поперекового стенозу є забезпечення адекватної декомпресії при одночасному збереженні стабільності поперекового відділу хребта [2, 9, 18]. Протягом тривалого часу ламінектомія вважалася «золотим» стандартом у лікуванні стенозу поперекового відділу хребта [1, 17, 19]. Із розвитком сучасних нейровізуалізаційних методів (КТ, МРТ) встановлено, що компресія нервових структур при стенозі у більшості випадків виникає на рівні міжхребцевого проміжку [1, 7, 20]. До того ж, ламінектомія при багаторівневому стенозі призводить до розвитку післяопераційної нестабільності, яка потребує проведення стабілізуючої операції, що значно збільшує тривалість і вартість лікування цієї групи хворих [5, 6, 10]. Останнім часом дедалі більшого поширення в спінальній хірургії набувають мініінвазивні хірургічні втручання, спрямовані на досягнення оптимального функціонального результату при мінімальній травматизації паравертебральних м'язів та зменшенні обсягу резекції кісткових структур [6, 8, 15]. Впровадження мікрохірургічної техніки дозволило розробити нові методики оперативних втручань зі збереженням елементів заднього кістково-зв'язкового комплексу, який відповідає за стабільність хребетно-рухового сегмента [2, 8, 16, 19]. Декомпресія нервово-судинних структур на рівні міжхребцевого проміжку та гіпертрофованих суглобових відростків досягається за допомогою так званих фенестраційних методик, які передбачають часткову резекцію медіальних частин суглобових відростків і жовтих зв'язок, а також можливе виконання дискотомії [8, 14, 16].

Застосування методики білатеральної багаторівневої мікрохірургічної фенестрації (41,9 % спостережень) при центральному моно- та полісегментарному стенозі дало змогу одержати позитивні результати у 39,6 % хворих. Лише в 1 хворого із поєднаним полісегментарним стенозом і спондилолістезом задовільного результату не було через недостатню радикальність втручання. Через 1 міс йому було проведено ламінектомію, доповнену транспедикулярною стабілізацією, після чого в нього зменшився больовий синдром і частково регресувала неврологічна симптоматика, що зробило можливим соціально-трудова реабілітацію. Ще 1 хворому із латеральним стенозом на 2 рівнях, якому було виконано геміламінектомію, довелося провести повторну операцію в зв'язку з розвитком сегментарної нестабільності. Стабілізуюча операція, проведена через 1,5 міс після виписки хворого, забезпечила задовільний функціональний результат.

Ламінектомію виконували хворим із вираженим дегенеративним стенозом, спондилоартрозом, грижами міжхребцевих дисків великих розмірів медіальної та парамедіальної локалізації і спондилолістезом (18,8 % випадків). Для повноцінної декомпресії дурального мішка та спинномозкових корінців проводили фасетектомію та форамінотомію. Відсутність задовільного результату констатовано у 2 хворих віком понад 65 років із наявною супутньою соматичною патологією, тривалим анамнезом і розвитком післяопераційної нестабільності в міжхребцевих суглобах.

Геміламінектомія та інтерламінектомія із частковою резекцією нижніх і верхніх суглобових відростків і прилеглих зв'язок є адекватним доступом для проведення декомпресії латерального закутка, особливо при моносегментарному стенозі із супутніми грижами міжхребцевих дисків. У більшості хворих цієї групи відзначено позитивну динаміку в неврологічному статусі (10—25 балів за NASS).

Таким чином, одержані результати хірургічного лікування хворих зі стенозом хребетного каналу на поперековому рівні свідчать про ефективність малоінвазивних втручань і необхідність застосування диференційованого підходу до вибору методу й обсягу оперативного втручання. Використання операційного мікроскопа та мікрохірургічної техніки при виконанні білатеральної фенестрації, гемі- та інтерламінектомії дає змогу мінімізувати травматичність хірургічного доступу та запобігти ушкодженню корінців і судин. Оптимізація обсягу кісткових резекцій з урахуванням виду та поширеності стенозу є необхідною передумовою збереження заднього опорного комплексу хребта та уникнення післяопераційної нестабільності.

## Висновки

Рання діагностика та хірургічне лікування стенозу поперекового відділу хребта дають змогу запобігти розвитку вираженого больового синдрому

та стійких неврологічних розладів унаслідок хронічного компресійно-ішемічного ураження спинномозгових корінців.

Оперативні втручання при поперековому стенозі мають бути чітко диференційовані з урахуванням типу стенозу та ступеня його клінічних проявів, що дозволяє досягнути максимальної декомпресії дурального мішка і спинномозгових корінців при мінімальній травматизації та збереженні опорних структур хребта.

Основними чинниками, що визначають ефективність хірургічного лікування поперекового сте-

нозу, є вік хворих, тривалість захворювання, вираженість неврологічної симптоматики, поширеність дегенеративних змін у кісткових і суглобово-зв'язкових структурах хребта, наявність нестабільності хребетно-рухового сегмента.

Вибір адекватного оперативного доступу, застосування мінімально інвазивних хірургічних методик і мікрохірургічної техніки при лікуванні поперекового стенозу дають змогу отримати добрі і задовільні результати у хворих із дегенеративним стенозом хребта й створити передумови для їх медико-соціальної реабілітації.

## Література

1. Зозуля Ю.А., Педаченко Е.Г., Слынько Е.И. Хирургическое лечение нейрокompрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. — К., УИПК «ЕксОб», 2006. — 348 с.
2. Исаенко А.Л., Полищук Н.Е., Слынько Е.И. Диагностика и хирургическое лечение миелорадикулопатий при поясничном стенозе // Укр. нейрохір. журн. — 2003. — № 3. — С. 66—71.
3. Костицький М.М., Потапов О.І., Костицька О.М. Досвід хірургічного лікування дегенеративних поперекових стенозів // Укр. нейрохір. журн. — 2003. — № 3. — С. 24.
4. Поліщук М.Є., Слынько Є.І., Вербов В.В. та ін. Диагностика та результати хірургічного лікування поперекового стенозу // Укр. нейрохір. журн. — 2003. — № 3. — С. 26—27.
5. Anjarwalla N.K., Brown L.C., McGregor A.H. The outcome of spinal decompression surgery 5 years on // Eur. Spine J. — 2007. — N 16. — P. 1842—1847.
6. Cavusoglu H., Turkmenoglu O., Kaya R.A. et al. Efficacy of unilateral laminectomy for bilateral decompression in lumbar spinal stenosis // Turkish Neurosurg. — 2007. — Vol. 17, N 2. — P. 100—108.
7. Ciricillo S.F., Weinstein P.R. Lumbar spinal stenosis // West J. Med. — 1993. — N 158. — P. 171—177.
8. Colak A., Topuz K., Kutlay M. et al. A less invasive surgical approach in the lumbar lateral recess stenosis: direct approach to the medial wall of the pedicle // Eur. Spine J. — 2009. — Vol. 18, N 6. — P. 918.
9. Feldmann J., Konig F.A., Schultz W. Results in the surgical treatment of degenerative lumbar spinal stenosis: a retrospective analysis // Z. Orthop. Unfall. — 2007. — Bd. 145, N 6. — S. 729—735.
10. Fu Y.S., Zeng B.F., Xu J.G. Long-term outcomes of two different decompressive techniques for lumbar spinal stenosis // Spine. — 2008. — Vol. 33, N 5. — P. 514—518.
11. Gelalis I.D., Stafilas K.S., Korompilias A.V. et al. Decompressive surgery for degenerative lumbar spinal stenosis: long-term results // Int. Orthopaedics (SICOT). — 2006. — N 30. — P. 59—63.
12. Gu Y., Chen L., Yang H.L. et al. Efficacy of surgery and type of fusion in patients with degenerative lumbar spinal stenosis // J. Clin. Neurosci. — 2009. — Vol. 16, N 10. — P. 1291—1295.
13. Jolles B.M., Porschet F., Theumann N. Surgical treatment of lumbar spinal stenosis. Five-year follow up // J. Bone Joint Surg. (Br.). — 2001. — N 83. — P. 949—953.
14. Kim K., Izu T. Latest treatment of lumbar canal stenosis // Brain Nerve. — 2009. — Vol. 61, N 6. — P. 655—662.
15. Kim K., Izu T., Sugawara A. et al. Comparison of the effect of 3 different approaches to the lumbar spinal canal on postoperative paraspinal muscle damage // Surg. Neurol. — 2008. — Vol. 69, N 2. — P. 109—113.
16. Lin S.M., Tseng S.H., Yang J.C., Tu C.C. Chimney sublaminar decompression for degenerative lumbar spinal stenosis // J. Neurosurg. Spine. — 2006. — Vol. 4, N 5. — P. 359—364.
17. Porschet F., Vader J.-P., Larequi-Lauber T. et al. The assessment of appropriate indications for laminectomy // J. Bone Joint Surg. (Br.) — 1999. — N 81. — P. 234—239.
18. Postacchini F., Cinotti G., Perugia D., Gumina S. The surgical treatment of central lumbar stenosis. Multiple laminotomy compared with total laminectomy // J. Bone Joint Surg. (Br.) — 1993. — N 75. — P. 386—392.
19. Rahman M., Summers L.E., Richter B. et al. Comparison of techniques for decompressive lumbar laminectomy: the minimally invasive versus the «classic» open approach // Minim. Invasive Neurosurg. — 2008. — Vol. 51, N 2. — P. 100—105.
20. Thome C., Borm W., Meyer F. Degenerative lumbar spinal stenosis. Current strategies in diagnosis and treatment // Dtsch. Arztebl. Int. — 2008. — Bd. 105, N 20. — S. 373—379.

А.И. ТРОЯН, Е.С. ЯРМОЛЮК

## Дифференцированное хирургическое лечение дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника

**Цель** — улучшить результаты оперативного лечения больных со стенозом поясничного отдела позвоночника на основе использования оптимизированного подхода к выбору метода оперативного вмешательства с учетом медико-социальных критериев.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты оперативных вмешательств у 48 больных со стенозом поясничного отдела позвоночника, находившихся на лечении в Институте нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины в период с 2008 по 2010 г. Возраст больных составлял от 39 до 72 лет. По данным МРТ, КТ и спондилографии, центральный стеноз обнаружен у 26 пациентов, латеральный — у 15, сочетанный — у 7, стеноз на уровне 1 сегмента — у 12, на уровне 2 сегментов — у 26, 3 и больше сегментов — у 10, грыжи межпозвоночных дисков — у 16, спондилолистез — у 4. Каудогенная перемежающаяся хромота отмечена у 43 больных, люмбагия и люмбоишиалгия — у 42 и 34 соответственно, двигательные расстройства — у 23, нарушения чувствительности — у 19, дисфункция тазовых органов — у 5 пациентов. Ламинэктомию выполнено 9 (18,8 %) больных, билатеральную микрохирургическую фенестрацию — 20 (41,9 %), гемиламинэктомию — 7 (14,6 %), интерламинэктомию — 12 (25 %), дискэктомию и транспедикулярную стабилизацию — соответственно 16 и 4 больными.

**Результаты.** На момент выписки из стационара результаты лечения были оценены как хорошие у 39 (81,2 %), как удовлетворительные — у 7 (14,6 %) больных.

**Выводы.** Рациональный подход к выбору метода и объема хирургического вмешательства при поясничном стенозе позволяет провести полноценную декомпрессию нервно-сосудистых структур при сохранении стабильности позвоночника.

**Ключевые слова:** поясничный стеноз, нейрогенная перемежающаяся хромота, ламинэктомия, микрохирургическая фенестрация.

O.I. TROYAN, Ye.S. YARMOLYUK

## Differentiated surgical treatment of degenerative lumbar spinal stenosis

**The aim** – to improve the results of the operative treatment of patients with degenerative lumbar spinal stenosis on the base of the optimized approach to the surgery taking into account medico-social criteria.

**Methods and subjects.** 48 patients with lumbar spinal stenosis were operated at the A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery over the period from 2008 to 2010. The patients were from 39 to 72 years old. According to the MRI, CT and X-ray central stenosis was found in 26, lateral – in 15, combined – in 7 cases. 12 patients had a single-level stenosis, 26 patients had lumbar stenosis at 2 levels, and multilevel stenosis was diagnosed in 10 patients. Herniated discs were found in 16, and spondilolisthesis – in 4 cases. 43 patients presented with neurogenic claudication, 42 i 34 – with lumbalgia and lumboischialgia, respectively. 23 patients had motor weakness and 19 – sensory abnormalities. Impaired sphincter functions were found in 5 patients. Extended laminectomy was performed in 9 (18.8 %) cases, bilateral microsurgical fenestration – in 20 (41.9 %), hemilaminectomy – in 7 (14.6 %) and interlaminectomy – in 12 (25 %) patients. 16 and 4 patients required disc removal and transpedicular stabilization, respectively.

**Results.** At the moment of discharge 39 (81.2 %) patients demonstrated good postoperative status, 7 (14.6 %) showed satisfactory results.

**Conclusions.** A rational approach to the choice of proper method and extent of surgical intervention for lumbar spinal stenosis is the prerequisite for optimal decompression of neurovascular elements and preservation of spinal stability.

**Key words:** lumbar stenosis, neurogenic claudication, laminectomy, microsurgical fenestration.



В.І. ЦИМБАЛЮК, І.Г. ВАСИЛЬЄВА,  
Н.П. ОЛЕКСЕНКО, Н.Г. ЧОПИК,  
О.І. ЦЮБКО, О.С. ГАЛАНТА

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

## Дослідження потенціалу диференціювання ацетилхолінергічних нейронів у культурі стовбурових клітин головного мозку ембріонів людини

**Мета** — визначити термін початку диференціювання нейронів за холінергічним типом у центральній нервовій системі людини.

**Матеріали і методи.** За допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією аналізували експресію генів, асоційованих з холінергічним типом диференціювання, — холінацетилтрансферази, ацетилхолінергестерази, транспортного білка везикул ацетилхоліну (VACHT). Для дослідження використовували тканину головного мозку ембріонів людини 6—12 тиж гестації.

**Результати.** Матрична РНК холінацетилтрансферази та VACHT визначалася у зразках 9—10 тижнів гестації та пізніших строків, тоді як транскрипція гена ацетилхолінергестерази залишалася на тому ж самому рівні у всіх досліджених зразках.

**Висновки.** Найбільший потенціал для розмноження в культурі холінергічних нейронів головного мозку мають клітинні популяції від ембріонів 9—10 тиж гестації.

**Ключові слова:** холінергічні нейрони, холінацетилтрансфераза, ацетилхолінергестераза, транспортний білок везикул ацетилхоліну, ембріональні нервові клітини.

Перспективним напрямом розвитку клітинної нейротрансплантації є отримання нейрональних клітин-попередників із заданою програмою диференціювання, зокрема певної нейромедіаторної специфічності. У зв'язку з цим актуальними завданнями є отримання популяції детермінованих попередників ацетилхолінергічних нейронів, які разом із дофамінергічними нейронами беруть участь у регуляції процесів руху і можуть бути застосовані при лікуванні рухових порушень, і пошук джерел цих клітин. Перспективними щодо цього є ембріональні нервові стовбурові клітини.

Різними авторами встановлено, що частина клітин ембріонального та фетального мозку ссавців, які перевивалися в культурі, здатні диференціюватися в ацетилхолінергічні нейрони, що доведено наявністю у них позитивної імунореактивності до холінацетилтрансферази (ХАТ), позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції зі зво-

ротною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) на матричну РНК ХАТ та транспортний білок везикул ацетилхоліну (VACHT) [2, 6].

Встановлено, що на чисельність таких клітин впливає наявність молекул-індукторів холінергічного нейрогенезу: ретиноєвої та лізофосфатидної кислот, NGF, LIF, CNTF, дибутирил цАМФ [2, 4, 6]. Нині ведеться активний пошук факторів, які впливають на диференціювання ембріональних нервових клітин за типом ацетилхолінергічних нейронів для використання їх як складових культуральних середовищ. Важливим етапом цих досліджень є пошук оптимального початкового матеріалу, який можна було б найбільш ефективно стимулювати в потрібному напрямі. Такі дослідження є необхідними для вдосконалення методів клітинної терапії неврологічних захворювань.

**Мета роботи** — встановлення строків гестації ембріонального мозку людини, на яких відбува-

ється поява перших холінергічних нейронів природним шляхом.

### Матеріали і методи

Забір абортивного матеріалу здійснювали на підставі договору № 17 від 01.01.2005 р. між Інститутом нейрохірургії АМН України та Київською міською клінічною лікарнею № 16. Для дослідження в стерильних умовах виділяли головний мозок ембріонів людини 6—12 тиж гестації, промивали стерильним фізіологічним розчином, звільняли від оболонок, заморожували у рідкому азоті і у такому вигляді зберігали.

Досліджували кріоконсервовані зразки головного мозку ембріонів людини різних строків гестації. Загалом було проаналізовано 18 проб 6—12 тиж гестації. Досліджено експресію генів ферментів ана- та катаболізму ацетилхоліну ХАТ та ацетилхолінерстерази (АХЕ), а також гена транспортного білка ацетилхоліну VACHT.

**Виділення ДНК.** Геному ДНК виділяли з використанням наборів для виділення ДНК («ДНК-сорб В», «Амплісенс», Росія). Метод ґрунтується на застосуванні гуанідин-ізоціанатного лізуючого буфера з наступним зв'язуванням нуклеїнових кислот з оксидом кремнію. Екстракт нуклеїнових кислот використовували в реакції ампліфікації.

**Екстракція РНК.** Для виділення РНК обробляли гомогенат фенолом за наявності детергентів та інгібіторів нуклеаз [7]. Вихід та чистоту препарату РНК оцінювали за поглинанням проби при довжині хвилі 260 та 280 нм.

**Реакція зворотної транскрипції (синтез кДНК).** кДНК синтезували з використанням 1—2 мкг РНК та 100 нг олиго(дТ)12—18 у 10 мкл розчину, що містить 50 мМ трис-НСІ з рН 8,3, 75 мМ КСІ, 3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ дитіотрейтолу, суміш дНТФ (1 мМ кожного) та 200 од М-Мlv зворотної (рекомбінантної) транскриптази. Суміш інкубували протягом 1 год при 60 °С. 5 мкл кДНК використовували в реакції ампліфікації.

**ПЛР-реакція.** Для визначення експресії гена Chat використовували такі праймери: 5'-ATGGGGCTGAGGACAGCGAAG-3' та 5'-AAGTGTGCGCATGCACTGCAGG-3' — продукт ампліфікації 457 пар нуклеотидів (п. н.), гена Ache — 5'-GGACCCCATGTCCTCCG-3' та 5'-GGATGGGCAGAGTCTGGG-3' (еPCR, Генбанк) — продукт ампліфікації 100 п. н., гена VACHT — 5'-ACGTGGATGAAGCATACG-3' та 5'-CTGAGACATGGCGCACGT-3' — продукт ампліфікації 307 п. н. [10]. Візуалізацію продуктів ампліфікації проводили за допомогою електрофорезу в 2 % агарозному гелі.

### Результати та обговорення

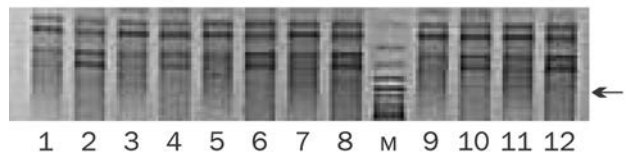
Нас насамперед цікавили клітини на початкових етапах експресії ХАТ. Необхідно було підібрати клітинний матеріал певного строку гестації, що має

найбільший потенціал диференціювання за холінергічним типом. Тому ми проаналізували експресію генів, пов'язаних з холінергічним типом розвитку, у зразках головного мозку ембріонів людини різних строків гестації.

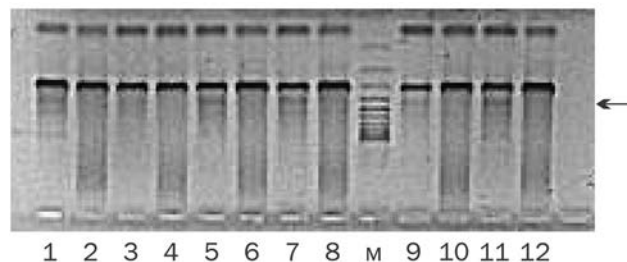
Методом ЗТ-ПЛР ми досліджували експресію гена Chat для визначення початкових етапів холінергічного диференціювання.

Як свідчить електрофореграма (рис. 1), експресія ХАТ в ембріональному мозку людини починається з 9—10-го тижня гестації. Отже, для ефективного впливу на розмноження детермінованих попередників холіногенезу потрібно брати матеріал цього терміну.

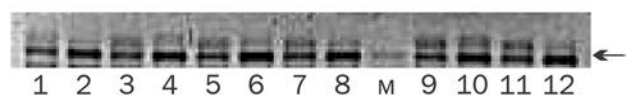
Диференціювання нервових клітин за певним метаболічним шляхом завжди є результатом активації кількох генів. Тому наше дослідження не обмежувалося вивченням експресії ХАТ в ембріогенезі. VACHT — транспортний білок, що здійснює переміщення синтезованого в нервових терміналях ацетилхоліну в синаптичні везикули [2]. Відомо, що відповідний йому ген VACHT колокалізований в геномі разом з геном Chat і його активність також регулюється NGF [2]. Синхронність в експресії цих двох генів підтвердили результати наших досліджень (рис. 2). Так, експресія VACHT в ем-



**Рис. 1.** Електрофореграма продуктів ампліфікації гена Chat (457 п. н.) у зразках ембріонального мозку людини Тут і на рис. 2, 3: 1, 2 — ДНК, РНК, 6 тиж гестації; 3, 4 — 7 тиж; 5, 6 — 8 тиж; 7, 8 — 9 тиж; 9, 10 — 10 тиж; 11, 12 — 12 тиж; М — маркер молекулярної маси (100—1000 п. н.)



**Рис. 2.** Електрофореграма продуктів ампліфікації гена VACHT (307 п. н.) у зразках ембріонального мозку людини



**Рис. 3.** Електрофореграма продуктів ампліфікації гена Ache (100 п. н.) у зразках ембріонального мозку людини

бріональному мозку людини починається з 10-го тижня гестації та посилюється на 12-му тижні. Це корелює з даними про початок експресії ХАТ.

Маркером термінального диференціювання нейронів є АХЕ — фермент, що гідролізує ацетилхолін у центральній та периферійній нервовій системі та нейром'язових синапсах.

Дослідження кріоконсервованих зразків головного мозку ембріонів людини методом ЗТ-ПЛР засвідчило, що експресія гена *Ache* починається фактично з 6-го тижня гестації (а можливо, і раніше) і зберігається на високому рівні до 12-го тижня гестації включно (рис. 3).

Отримані нами експериментальні дані підтверджують та доповнюють картину генезу холінергічних нейронів на ранніх етапах розвитку організму. В центральній нервовій системі холінергічні нейрони, що визначаються як ХАТ-позитивні клітини, сконцентровані в медіобазальному відділі переднього мозку, стовбурі мозку, а окремі клітини локалізуються в церебральній корі і гіпокампі [1]. ХАТ є ферментом, що здійснює синтез ацетилхоліну в цитоплазмі холінергічних нервових закінчень. Тому експресія відповідного гена визначає холінергічний фенотип нервової клітини.

Більшість досліджень генезу холінергічних нейронів проведено на тваринах. Під час ембріогенезу холінергічні нейрони спершу з'являються в стовбурі головного мозку. Як показали дослідження розвитку ембріонів шурів, це відбувається на 11-ту добу гестації [1]. Подальша генерація холінергічної системи цих структур відбувається до 14-ї доби з піком появи нових клітин на 12—13-ту добу. На 11-ту добу відзначено також появу холінергічних нейронів базальних гангліїв [1]. В інших структурах мозку генерація холінергічної системи відбувається у період 11—16-ї доби гестації [1].

Дослідження, проведені на ембріонах щура, доводять, що холінергічний фенотип виявляється через 1—2 доби після формування популяції нейронів з прогеніторних клітин, розташованих у гермінальних зонах [1]. U. Shambra і співавт. виявили наявність фігур мітозу в ХАТ-позитивних клітинах гермінальних зон [3]. Таким чином, клітини-попередники можуть експресувати холінергічний фенотип, перебуваючи у стані активного поділу. Крім цього, встановлено, що такі клітини здатні мігрувати до різних структур мозку, де відбувається їхнє остаточне диференціювання [3]. Так, холінергічні нейрони базальних гангліїв мігрують з гермінальної зони, розташованої у вентрикулярному епітелії гангліонарної еміненції, в кортекс та гіпокамп — з латерально-вентрикулярної гермінальної зони, а холінергічні нейрони гіпоталамічного преоптичного ядра походять з третього мозкового шлуночка [3].

Щодо термінів початку експресії АХЕ в онтогенезі не існує єдиної думки. Так, J.M. Lauder і спів-

авт. вважають, що в стовбурових клітинах відсутній фермент, а також його мРНК [1]. За даними В. Coleman і співавт., ген *Ache* перебуває в стані активної транскрипції, починаючи із стовбурових клітин. Рівень транскрипції цього гена залишається незмінним у стовбурових клітин, клітин-попередників нейрогенезу та у зрілих нейронів [9]. Водночас рівень мРНК АХЕ швидко зростає під час диференціювання. Ці дані свідчать про те, що регуляція експресії гена в цьому випадку здійснюється посттранскрипційно — шляхом стабілізації мРНК. Цей механізм існує для забезпечення швидкого синтезу необхідної кількості ферменту в будь-який період диференціювання.

Відомо, що АХЕ здійснює некаталітичний вплив на адгезивні властивості клітин та нейритогенез завдяки наявності периферійного аніонного сайту PAS [5]. АХЕ є молекулою, високогомологічною до зовнішньоклітинного домену нейролегіну — постсинаптичної трансмембранної молекули, яка своєю чергою взаємодіє з пресинаптичним бета-неурексином, що забезпечує формування та дозрівання синапсів [5]. Це також може бути причиною більш ранньої експресії АХЕ, не пов'язаної з холіногенезом. Отримані нами дані свідчать на користь ранньої експресії гена *Ache*, що, можливо, пов'язана із структурними, а не каталітичними функціями цього білка.

Важливість визначення строку гестації для ефективного збагачення клітинної популяції холінергічними нейронами підтверджено роботами інших дослідників. Так, D. Mangoura і співавт. встановили, що нейрональна популяція, отримана від 6-денних курячих ембріонів, значно збільшує активність ХАТ протягом культивування [8], отримана від 8-денних ембріонів збільшує активність ХАТ меншими темпами та на 9-ту добу демонструє рівень активності цього ферменту, менший за такий першої популяції. Автори пояснюють цей ефект втратою пластичності нейрональної популяції із збільшенням строку гестації. Це може бути пов'язано з диференціюванням або загибеллю детермінованих попередників холіногенезу.

Згідно з нашими даними, найперспективнішим джерелом для отримання детермінованих попередників холінергічних нейронів людини з метою розмноження та диференціювання в культурі є тканина ембріонального мозку 9—10 тиж гестації.

## Висновки

Дослідження кріоконсервованих зразків ембріонального мозку людини 6—12 тиж гестації засвідчило, що експресія ХАТ у них починається з 9—10-го тижня, VACHT — з 10-го, а АХЕ має місце в усіх досліджуваних строках.

Для ефективного впливу на розмноження детермінованих попередників холіногенезу потрібно культивувати матеріал 9—10 тиж гестації.

## Література

1. Клеменс М. Выделение эукариотической матричной РНК (мРНК) // Транскрипция и трансляция. Методы / Под ред. Б. Хеймса и С. Хиггинса: Пер. с англ.— М.: Мир, 1987.— С. 254—275.
2. Coleman B.A., Palmer T. Regulation of acetylcholinesterase expression during neuronal differentiation // J. Biol.Chem.— 1996.— Vol. 271.— N 8.— P. 4410—4416.
3. Dong H., Xiang Y.Y., Farchi N. et al. Excessive expression of acetylcholinesterase impairs glutamatergic synaptogenesis in hippocampal neurons // J. Neurosci.— 2004.— Vol. 24.— N 41.— P. 8950—8960.
4. Lauder J.M., Schambra U.B. Morphogenic roles of acetylcholine // Environment. Health Persp.— 1999.— Vol. 107.— P. 65—69.
5. Magal E., Burnham P., Varon S. Effect CNTF on low-affinity NGF receptor expression by cultured neurons from different rat brain regions // J. Neurosci. Res.— 1991.— Vol. 30.— N 3.— P. 560—566.
6. Mangoura D., Sakellardis N., Vernadakis A. Cholinergic neurons in cultures derived from three-, six- or eight-day-old chick embryo: biochemical and immunocytochemical study // Brain. Res.— 1988.— Vol. 468.— N 1.— P. 37—46.
7. Osawa H., Fujii T., Kawashima K. Nerve growth factor increases the synthesis and release of acetylcholine and the expression of vesicular acetylcholine transporter in primary cultured rat embryonic stem cells // J. Neurosci. Res.— 1999.— Vol. 57.— N 3.— P. 381—387.
8. Schambra U.B., Sulik K.K., Petrusz P., Lauder J.M. Ontogeny of cholinergic neurons in the mouse forebrain // J. Comp. Neurol.— 1989.— Vol. 288.— P. 101—140.
9. Shin S., Dalton S., Stice S.L. Human motor neuron differentiation from human embryonic stem cells // Stem. Cells Dev.— 2005.— Vol. 14.— N 3.— P. 266—269.
10. Zeng X., Cai J., Chen J. et al. Dopaminergic differentiation of human embryonic stem cells // Stem. Cells.— 2004.— Vol. 22.— P. 925—940.

В.И. ЦЫМБАЛЮК, И.Г. ВАСИЛЬЕВА, Н.П. ОЛЕКСЕНКО,  
Н.Г. ЧОПИК, О.И. ЦЮБКО, Е.С. ГАЛАНТА

## Исследование потенциала дифференцирования ацетилхолинергических нейронов в культуре стволовых клеток головного мозга эмбрионов человека

**Цель** — определить срок начала дифференцирования нейронов по холинергическому типу в центральной нервной системе человека.

**Материалы и методы.** С помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией анализировали экспрессию генов, ассоциированных с холинергическим типом дифференцирования, — холинацетилтрансферазы, ацетилхолинэстеразы, транспортного белка везикул ацетилхолина (VACHT). Для исследования использовали ткань головного мозга эмбрионов человека 6—12 недель гестации.

**Результаты.** Матричная РНК холинацетилтрансферазы и VACHT определялась в образцах 9—10 недель гестации и более поздних сроков, тогда как транскрипция гена ацетилхолинэстеразы, сохранялась на том же уровне во всех исследованных образцах.

**Выводы.** Наибольшим потенциалом для размножения в культуре холинергических нейронов головного мозга обладают клеточные популяции от эмбрионов 9—10 недель гестации.

**Ключевые слова:** холинергические нейроны, холинацетилтрансфераза, ацетилхолинэстераза, транспортный белок везикул ацетилхолина, эмбриональные нервные клетки.

V.I. TSYMBALYUK, I.G. VASILYEVA, N.P. OLEKSENKO,  
N.G. CHOPIK, O.I. TSYUBKO, O.S. GALANTA

## The acetylcholinergic neurons differentiation potential investigation in the human embryonal brain stem cells culture

**The aim** – to determine the term of cholinergic differentiation beginning in the human central nerve system.

**Methods and subjects.** We have examined the expression of genes, associated with cholinergic type of differentiation – cholineacetyltransferase, acetylcholinesterase, and vesicular acetylcholinetransporter (VACHT) by the RT-PCR method. The brain tissue of human embryos 6–12 weeks of gestation was used.

**Results.** Cholineacetyltransferase and vesicular acetylcholinetransporter VACHT mRNA were detected at the samples of 9–10 weeks and more later terms. At the same time the transcription of acetylcholinesterase gene was at the same level in all samples.

**Conclusions.** The cell population from embryos 9–10 weeks of gestation demonstrate the greatest potential for cell culture reproduction of brain holinergetic neurons.

**Key words:** cholinergic neurons, cholineacetyltransferase, acetylcholinesterase, vesicular acetylcholinetransporter, embryonal nerve cells.



Г.А. ВОЛОХОВА,  
А.Н. СТОЯНОВ, М.В. ХРИНЕНКО

Одесский государственный медицинский университет

## Экспериментальная разработка методов нейропротекции в условиях ишемического инсульта

**Цель** — исследование нейропротективных эффектов Солкосерила в условиях экспериментального инсульта мозга.

**Материалы и методы.** Исследования проведены в условиях хронического эксперимента на крысах линии Вистар. Животных распределили на три группы: группа сравнения, животные с инсультом без лечения (контроль) и животные с инсультом, которым вводили Солкосерил. Через 4, 7 и 14 дней после воспроизведения инсульта проводили гистологическое исследование ткани мозга животных.

**Результаты.** Показано, что у крыс в данных модельных условиях развивались макро- и микроскопические клеточные нарушения преимущественно в участках коры мозга и гиппокампа, снижалось количество нейронов с повышенной функциональной активностью. Солкосерил способствовал нормализации морфологической структуры мозга животных. При этом патоморфологические изменения отмечены на 14-е сутки с момента воспроизведения ишемического инсульта.

**Выводы.** Полученные данные являются экспериментальным обоснованием целесообразности включения Солкосерила в комплексное лечение больных с ишемическим инсультом для обеспечения вторичной нейропротекции.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, нейропротекция, Солкосерил.

Инсульт является ведущей причиной инвалидизации и третьей по частоте причиной смертности в развитых странах [11, 12, 19]. Вопросы профилактики и лечения инсульта и постинсультных нарушений актуальны в настоящее время [13, 14]. С учетом этого проблема профилактики инсульта имеет не только медицинское, но и важнейшее социальное значение [25, 29]. Статистические данные свидетельствуют о высоких показателях заболеваемости: в России живет более 1 млн людей, перенесших инсульт, при этом ежегодно регистрируют более 450 тыс. новых случаев инсульта [12, 20]. В Украине в 2002 году было зарегистрировано 118 443 случаев инсульта. Даже если больные выживают, то более чем у 50 % из них не происходит восстановления бытовой независимости [4].

С учетом изложенного выше, решающее значение отводится лечению острого мозгового инсульта. При разработке схем терапии следует учитывать

многокомпонентность и многофакторность патогенетических механизмов инсульта, в основе которых лежат критические патофизиохимические, энергетические, метаболические и другие нарушения, усиление процессов липопероксидации, активации секреции гуморальных факторов, цитокинов, факторов роста и других эндогенных компонентов, развитие локального воспаления [5, 23, 24, 29]. Важным является выбор препаратов для медикаментозной нейропротекции, поскольку применение лишь одного препарата с указанной целью не в состоянии обеспечить выраженный цитопротективный эффект [6].

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показывают преимущества применения комплекса препаратов, как минимум, 2—3 из них для нейропротекции, что обеспечивает лучшее функциональное восстановление неврологического дефицита, смягчение выраженности послеинсультных нарушений поведения и когни-

тивних функцій [3, 26, 27]. Мы исследовали препарат Солкосерил, мембранотропные, антиоксидантные, антидегенеративные, цитопротективные и другие эффекты которого [1, 8, 10, 16, 17, 21, 22] являются необходимыми и достаточными для тестирования его эффективности в качестве составного компонента вторичной нейропротекции.

**Цель работы** — исследование нейропротективных эффектов Солкосерила в условиях экспериментального инсульта мозга.

Для выяснения перспективного нейропротекторного спектра действия препарата проведены патоморфологические исследования ткани мозга животных в модельных условиях.

### Материалы и методы

Исследования проводили в условиях хронического эксперимента на 39 половозрелых белых крысах линии Вистар с массой тела от 180 до 220 г, которых содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60 %, температурой воздуха ( $22 \pm 1$ ) °С, со свободным доступом к воде и пище, в соответствии с указаниями, изложенными в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов» (Фармакомитет Украины, 2000). С целью приручения перед началом эксперимента крыс держали в руках по 2—3 мин в течение 5 дней, что облегчало проведение экспериментальных исследований [2]. Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением основных нормативных и этических требований к проведению опытов с участием экспериментальных животных разных видов. Данные исследования выполнены в соответствии с требованиями комиссии ОГМУ по этическому проведению экспериментов.

Ишемию мозга (ИМ) в эксперименте воспроизводили, перевязывая капроновой нитью с двух сторон общие сонные артерии у крыс в условиях эфирного рауш-наркоза [18, 28, 30]. Эксперименты выполняли в следующих группах животных: крысам первой группы (контроль,  $n = 11$ ) с ИМ в течение последующих 14 дней внутрибрюшинно вводили 0,5 мл физиологического раствора. Животным второй группы ( $n = 14$ ) с ИМ в течение 14 дней внутрибрюшинно вводили Солкосерил (Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швейцария) в дозе 60 мг/кг, причем первый раз препарат вводили через 1 ч после воспроизведения ИМ. Препарат вводили один раз в день, утром, в интервале между 9:00 и 10:00. В группе сравнения ( $n = 12$ ) животным рассекали кожу, но перевязку сонных артерий не выполняли.

Декапитацию крыс (по 3 из каждой группы), умерщвленных передозировкой тиопентала натрия (100 мг/кг), проводили через 4, 7 и 14 суток с момента воспроизведения ИМ.

После декапитации быстро вскрывали череп, удаляли головной мозг, который промывали физиологическим раствором и помещали в 5 % раствор формалина. Приготовленные при помощи микротомы с шагом разреза в 40 мкм фронтальные срезы головного мозга, взятые на уровне брегмы, сначала подвергали действию спиртов с возрастающей концентрацией (70, 90, 95, 100 %), после чего их заливали в целлуидин в соответствии с методическими рекомендациями. Из приготовленных таким образом блоков готовили в дальнейшем срезы толщиной 7—9 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

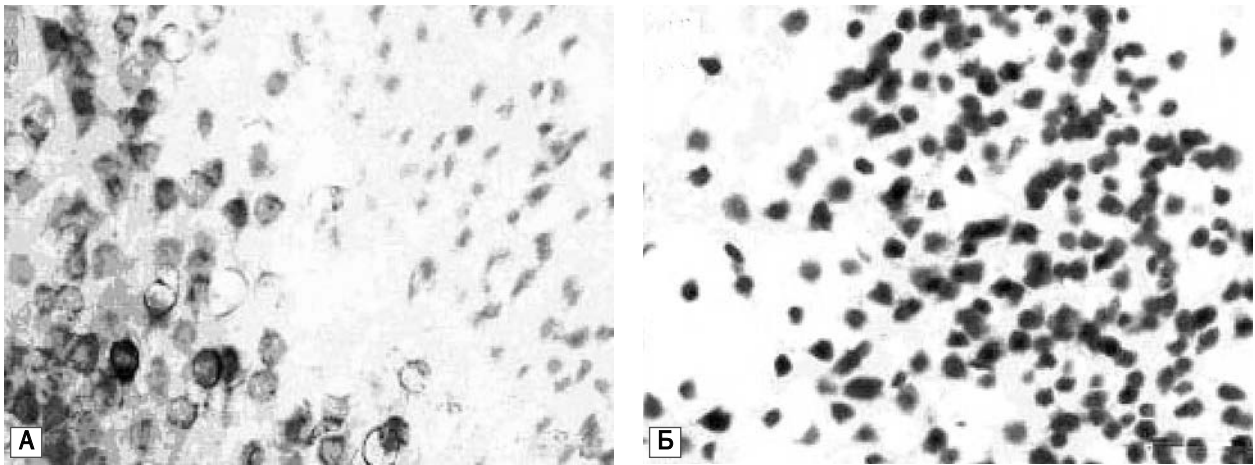
Наличие качественных морфологических изменений в тканях головного мозга, а также общее количество клеток в периинсультных зонах, окрашенных по Нисслю, оценивали при помощи светового микроскопа Leica (окуляр 20×10, объектив 10, 20). В коре головного мозга с использованием морфометрической сетки Автандилова подсчитывали количество нейронов четырех основных структурно-функциональных типов [15].

Для обработки полученных данных использовали программу статистического анализа Primer Biostatistics. Критерием достоверности считали уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При макроскопическом обследовании головного мозга у всех животных, декапитированных через 4 сут после ИМ, выявлены неравномерно полнокровные поверхностные кровеносные сосуды, отек мягкой мозговой оболочки. Местами выявляли паренхиматозные кровоизлияния. В незначительно расширенных желудочках мозга находили бесцветную, без эритроцитов и посторонних примесей спинномозговую жидкость.

Через 4 сут после ИМ желудочки мозга были расширены и заполнены прозрачной, обычно бесцветной жидкостью. При патоморфологическом исследовании выявляли неравномерно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный очагово-деструктивный отек. Сосуды микроциркуляторного русла имели различный диаметр, отмечено неравномерно выявленное полнокровие сосудов и отек мягкой мозговой оболочки. Диффузно выявлялись множественные микрофокусы ишемического инфаркта в фазе ишемии — начало некроза без перифокальной лейкоцитарной инфильтрации (рис. 1А). В зоне инфаркта наблюдали мелкие нейроны, форма которых была видоизменена вследствие некротических процессов. Полутень (пенумбра) по периметру инфаркта содержала нейроны увеличенного размера (раздутые) и мелкие острые единичные щелевидные кровоизлияния. В структурах гиппокампа выявлены дистония сосудов, мелкие периваскулярные перицеллюлярные отеки, венозная гиперемия с расширением



**Рис. 1.** Морфологические изменения в коре мозга крыс через 4 суток после ИМ: А — выраженная зона инфаркта мозга с мелкими некротизированными нейронами. Прослеживается зона полутени (пенумбра) с раздутыми нейронами; Б — участок коры мозга крысы с ИМ, которой вводили Солкосерил. Видна сохраненная структура нейроцитов

сосудистой стенки, единичные мелкие кровоизлияния с явлениями гемолиза эритроцитов.

В нейронах коры головного мозга отмечены очаговая дистрофия нейроцитов коры, перивентрикулярные отеки нейроцитов. Ядра клеток были видоизменены и частично деформированы, ядрышки отсутствовали. Обнаружены также единичные нейроны с нечеткими контурами, прогрессирующим карио-плазмолитом, практически утратившие ядро. Количество нормохромных, гипохромных и гиперхромных нейронов было существенно меньше по сравнению с аналогичными показателями крыс контрольной группы (таблица). Количество нейронов с повышенной функциональной актив-

ностью не отличалось существенно в обеих группах животных.

Морфологические характеристики мозга у крыс с ИМ, которым вводили Солкосерил, через 4 сут после воспроизведения модели существенно не отличались от таких у крыс с ИМ без лечения. Обнаружены участки коры мозга с сохраненными нейронами и неповрежденными мембранами клеток (рис. 1Б).

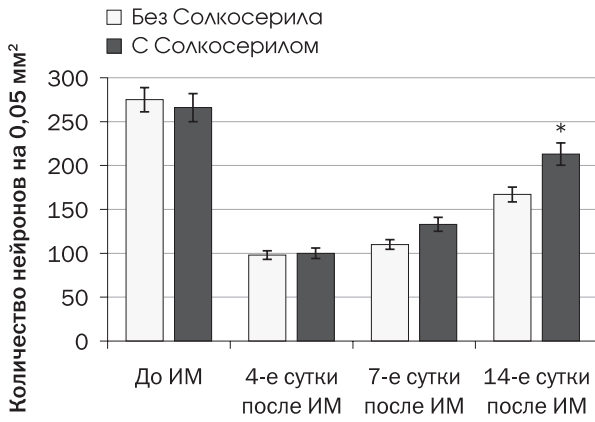
Под влиянием препарата не изменялось количество нейронов с нормо-, гипо- и гиперхромным окрашиванием. Отмечена тенденция к увеличению количества нейронов с повышенной функциональной активностью (см. таблицу). Солкосе-

Т а б л и ц а

**Влияние Солкосерила на количество нейронов основных структурно-функциональных типов у крыс с черепно-мозговой травмой**

Группа животных	Нейроны			
	Нормохромные	Гипохромные	Гиперхромные	С повышенной функциональной активностью
<b>4-е сутки после ИМ</b>				
Сравнения (n = 12)	31,7 ± 2,6	25,2 ± 2,2	21,1 ± 1,7	14,7 ± 1,4
ИМ (n = 11)	19,3 ± 2,1*	16,4 ± 1,6*	14,1 ± 1,2*	13,1 ± 1,2
ИМ + Солкосерил (n = 14)	18,5 ± 1,8*	17,1 ± 1,8*	13,7 ± 1,3*	14,9 ± 1,0
<b>7-е сутки после ИМ</b>				
Сравнения (n = 12)	32,2 ± 2,6	26,1 ± 2,2	22,0 ± 1,3	14,3 ± 1,2
ИМ (n = 11)	18,8 ± 2,1*	16,9 ± 1,6*	14,6 ± 1,2*	13,6 ± 1,3
ИМ + Солкосерил (n = 14)	19,3 ± 1,8*	16,7 ± 1,8*	14,4 ± 1,3*	16,7 ± 1,0
<b>14-е сутки после ИМ</b>				
Сравнения (n = 12)	31,4 ± 2,3	24,7 ± 2,2	22,3 ± 1,3	14,1 ± 1,3
ИМ (n = 10)	25,3 ± 2,2 <sup>#</sup>	16,9 ± 1,6*	14,6 ± 1,2*	19,1 ± 1,3 <sup>#</sup>
ИМ + Солкосерил (n = 14)	30,3 ± 2,7 <sup>#</sup>	25,3 ± 2,2 <sup>#</sup>	21,8 ± 2,0 <sup>#</sup>	21,1 ± 1,3 <sup>#</sup>

Примечание. Достоверные различия (p < 0,05; статистический критерий ANOVA): \* с показателями группы сравнения; <sup>#</sup> с показателями группы крыс с ИМ, которые отмечались ранее.



**Рис. 2.** Кількість сохранившихся клеток в коре мозга крыс с ИМ: \*  $p < 0,05$  — достоверные различия по сравнению с аналогичными показателями крыс, которым не вводили Солкосерил (статистический критерий ANOVA)

рил не влиял также на количество выживших нейронов в перинфарктной зоне (рис. 2).

При патоморфологическом исследовании нейронов через 7 сут после воспроизведения ИМ в коре мозга и гиппокампе крыс, которых не лечили, выявлены нейроны с признаками некроза и дистрофии (рис. 3Б, Г), тогда как в коре и гиппокампе крыс после введения Солкосерила клеточная структура нейронов была сохранена (рис. 3В, Д).

Количество клеток коры мозга с нормо-, гипо- и гиперхромным окрашиванием на 7-е сутки после ИМ существенно не изменилось по сравнению с аналогичными показателями через 4 сут с момента воспроизведения патологического состояния. Солкосерил не влиял на функциональную активность сохранившихся нейронов (см. таблицу) и количество выживших нейронов в перинфарктной зоне (см. рис. 2), однако отмечена тенденция к увеличению количества сохранившихся нейронов.

Через 14 сут с момента индукции ИМ в коре мозга крыс, которым не проводили лечения, отмечена

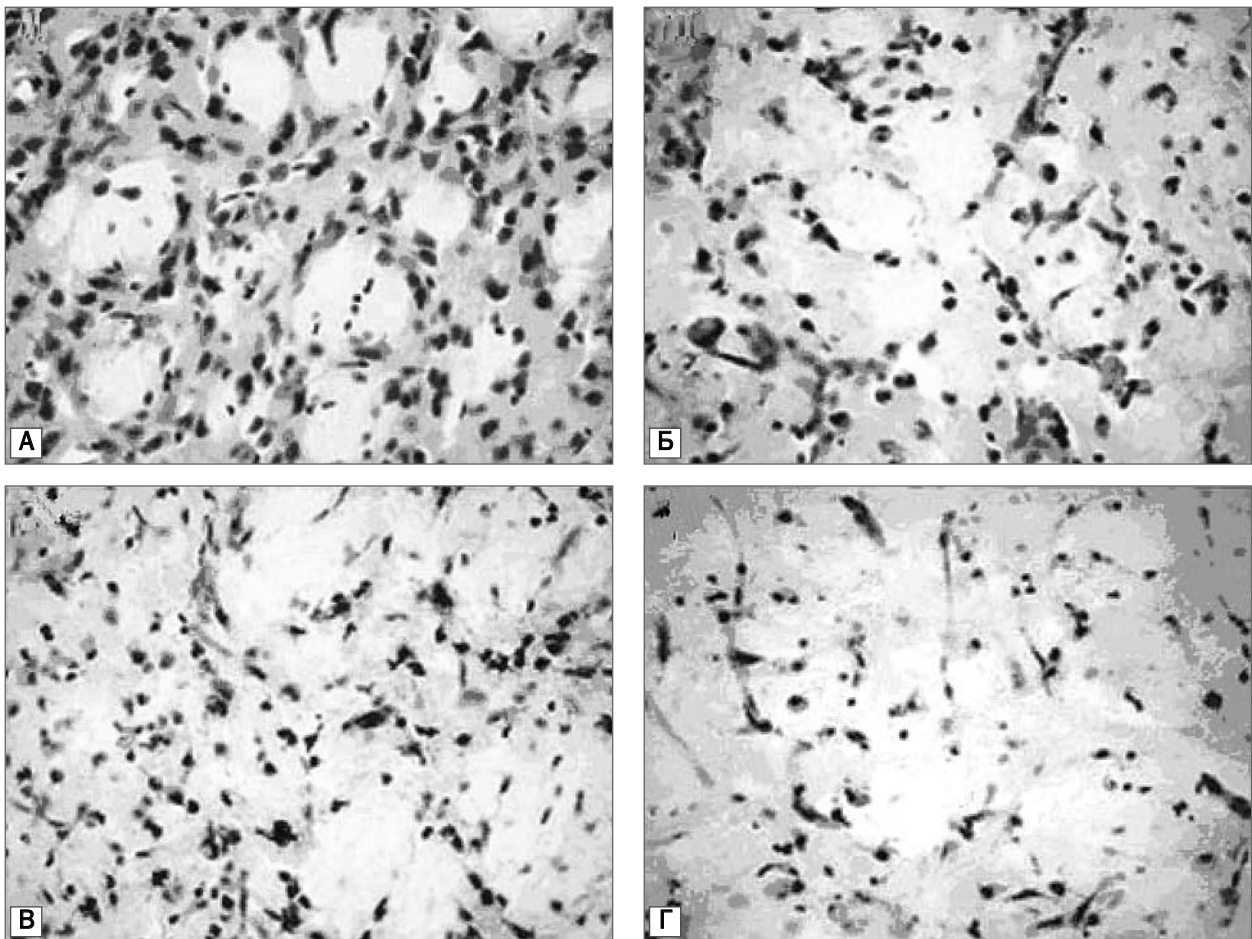
вакуолизация нейронов коры мозга, уменьшение отечных явлений, выраженности явлений сосудистой дистонии. Выявлены округлые участки замещения нервной ткани соединительной (рис. 4А, Б), отсутствовавшие в мозге крыс, которым вводили Солкосерил (рис. 4В, Г).

Уменьшение выраженности отечных и некротических изменений способствовало активации реактивных и репаративных процессов в нейронах. Отмечено увеличение количества гиперхромных нейронов по сравнению с аналогичным показателем через 7 сут с момента моделирования ИМ ( $p < 0,05$ , см. таблицу). Существенно возрастало количество клеток с повышенной функциональной активностью (на 28,7 %,  $p < 0,05$ ). Под влиянием Солкосерила количество нормо-, гипо- и гиперхромных нейронов на 14-е сутки с момента индукции ИМ приблизилось к показателям контрольной группы животных ( $p < 0,05$ , см. таблицу). Препарат также способствовал увеличению количества выживших нейронов в перинфарктной зоне (на 27 %,  $p < 0,05$ ) (см. рис. 2).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у крыс вследствие ИМ возникали макро- и микроскопические клеточные нарушения, преимущественно в участках коры мозга и поля СА1 гиппокампа. Важное значение имеет восстановление под влиянием Солкосерила патоморфологических изменений клеточных структур коры мозга и гиппокампа. Кроме этого, препарат способствовал увеличению количества выживших нейронов в перинфарктной зоне. По нашему мнению, полученные результаты представляют определенный интерес, поскольку максимально выраженное восстановление клеточной структуры нейронов коры и гиппокампа, а также достоверное увеличение количества выживших нейронов выявлено на 14-е сутки после воспроизведения ИМ. Эти данные не соответствуют полученным нами ранее результатам о том, что Солкосерил способствовал нормализации неврологического дефици-



**Рис. 3.** Морфологические изменения в коре мозга и гиппокампе крыс через 7 суток после ИМ: А — группа сравнения (ложнооперированные крысы); Б — участок поля СА1 гиппокампа мозга крысы с ИМ. Некроз нейронов; В — участок поля СА1 гиппокампа мозга крысы с ИМ, которой вводили Солкосерил. Нормальная структура нейронов; Г — участок коры мозга крысы с ИМ. Некроз и дистрофия нейронов; Д — участок коры мозга крысы с ИМ, которой вводили Солкосерил. Нормальная структура нейронов



**Рис. 4.** Морфологические изменения в коре мозга крыс через 14 суток после ИМ: А и Б — кора мозга крыс с ИМ без лечения. Визуализируются округлые участки замещения нервной ткани соединительной; В и Г — нормальная структура нейронов

та и моторного поведения у крыс, начиная с 4-х суток после ИМ [7]. При введении препарата в дозе 80 мг/кг, начиная с 1-го часа после ИМ, регистрировали нормализацию горизонтальной и вертикальной двигательной активности крыс в тесте «открытое поле», когнитивных функций, а также плавательного поведения животных и их способности к переключению на активно-адаптивные стимулы. Солкосерил в условиях данной модели также предупреждал летальность крыс [9, 10]. Различия во временных интервалах показанных эффектов можно объяснить большей дозой препарата, поскольку при изучении неврологического дефицита мы использовали дозу 60 мг/кг. Более позднее (через 14 сут) развитие нейропротекторного эффекта под влиянием Солкосерила на клеточном уровне объясняется механизмами нейропротективного действия препарата, что в совокупности является недостаточным для реализации срочного защитного действия.

Учитывая известные механизмы действия препарата и показанные в экспериментальных условиях на модели ИМ защитные эффекты, выражающиеся в предупреждении летальности, нормализа-

ции моторного и эмоционального поведения, неврологических нарушений, биохимических и патоморфологических нарушений, с одной стороны, и факт развития защитных эффектов в среднем на 7—14-е сутки, мы согласны с мнением [4] о том, что Солкосерил можно применять для вторичной нейропротекции.

#### Выводы

Проведенные исследования показали, что у крыс вследствие ИМ развивались макро- и микроскопические клеточные нарушения, преимущественно в участках коры мозга и поля СА1 гиппокампа.

У крыс с ИМ снижается количество нейронов с повышенной функциональной активностью.

Применение Солкосерила у крыс с ИМ способствовало качественной и количественной нормализации морфологической структуры мозга животных. Патоморфологические изменения отмечены на 14-е сутки с момента воспроизведения ИМ.

Полученные данные являются экспериментальным обоснованием целесообразности включения Солкосерила в комплексное лечение больных с ИМ для обеспечения вторичной нейропротекции.

## Література

- Афанасьев В.В., Бичун А.Б. Фармакокинетика и фармакодинамика солкосерила // Актуальные вопросы оказания анестезиологической и реаниматологической помощи / Под ред. А.И. Левшанкова.— СПб, 2000.— Вып. 2 — С. 4—9
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения.— М.: Высш. шк., 1991.— 400 с.
- Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 3.— С. 65—70.
- Виничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К.: Наук. думка, 2006.— 286 с.
- Виничук С.М., Пустова О.А., Мохнач В.О. та ін. Нейропротекція в сучасній стратегії лікування гострого ішемічного інсульту: доцільність застосування комплексного підходу // Укр. мед. часопис.— 2008.— Т. 4, № 66.— С. 3—10.
- Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения.— К., 2003.— 120 с.
- Волохова Г.А., Стоянов А.Н. Нейропротекторные эффекты солкосерила в условиях экспериментальной ишемии мозга у крыс // Вісн. Укр. мед. стоматол. акад.— 2009.— Т. 9, вип. 2.— С. 18—27.
- Волохова Г.А., Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С. Эффективность препаратов эндогенного происхождения при комплексной патогенетической терапии черепно-мозговой травмы // Актуальные проблемы транспортной медицины.— 2009.— № 2 (16).— С. 137—147.
- Волохова Г.А., Стоянов А.Н., Токман Е.П. Влияние Солкосерила на когнитивные функции при ишемическом инсульте // Ліки України.— 2009.— № 4 (130).— С. 110—114.
- Волохова Г.А., Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С. и др. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга // Ліки України.— 2009.— № 5 (131).— С. 92—97.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2001.— 328 с.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврол. и психиатр. Инсульт.— 2003.— Т. 8.— С. 4—9
- Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно.— М.: Медицина, 2005.— С. 231—302.
- Инсульт: диагностика, лечение и профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 195 с.
- Насибуллин Б.А. Морфофункциональная характеристика основных звеньев вестибулярного аппарата при хронических нарушениях мозгового кровообращения в условиях действия неблагоприятных факторов среды: Дис. ...д-ра мед. наук.— Харьков, 1996.— 436 с.
- Родионов Г.Г., Кузнецов Н.И., Бояркин М.В. К вопросу о некоторых механизмах действия солкосерила // Сб. научно-практ. ст. / Под ред. Ю. В. Лукьянова.— СПб, 1997.— С. 39—42.
- Руденко А.Ю., Башкирова Л.М. Солкосерил — новый препарат для патогенетического лечения пациентов с судорожными формами цереброваскулярной патологии // Лікарська справа.— 2003.— № 7.— С. 110—113.
- Слесарчук В.Ю., Мамчур В.И. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті // Одес. мед. журн.— 2008.— № 4 (108).— С. 3—6.
- Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга.— М.: Медпресс-информ, 2006.— 127 с.
- Фейгин В., Виберс Д., Браун Р. Инсульт: Клин. руководство.— М.: Бином; СПб: Диалект, 2005.— 155 с.
- Фомин П.Д., Заплавский А.В., Иванцов П.В. и др. Эффективность применения солкосерила после хирургического лечения острого кровоизлияния при гастродуоденальной язве // Клин. хир.— 1998.— Т. 12, № 1.— С. 6—8.
- Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view // Trends Neurosci.— 1999.— Vol. 22, N 9.— P. 391—397.
- Doyle K.P., Doyle K.P., Simon R.P., Stenzel-Poore M.P. Mechanisms of ischemic brain damage // Neuropharmacol.— 2008.— Vol. 55, N 3.— P. 310—318.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // Cerebrovasc. Dis.— 2008.— Vol. 25.— P. 457—507.
- Lo E.H., Dalkara T., Moskowitz M.A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke // Nat. Rev. Neurosci.— 2003.— Vol. 4.— P. 399—415.
- Matsukawa N., Yasuhara T., Hara K. et al. Therapeutic targets and limits of minocycline neuroprotection in experimental ischemic stroke // BMC Neuroscience.— 2009.— Vol. 10.— P. 126—142.
- Nagafuji T., Koide T., Takato M. Neurochemical correlates of selective neuronal loss following cerebral ischemia — role of decreased Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity // Brain Res.— 1992.— Vol. 571, N 2.— P. 265—271.
- Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 577—617.
- Shandra A.A., Godlevskii L.S., Brusentsov A.I. et al. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats // Neurosci. Behav. Physiol.— 1998.— Vol. 28, N 4.— P. 443—446.

Г.О. ВОЛОХОВА, О.М. СТОЯНОВ, М.В. ХРИНЕНКО

## Експериментальна розробка методів нейропротекції в умовах ішемічного інсульту

**Мета** — дослідження нейропротективних ефектів Солкосерила в умовах експериментального інсульту мозку.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводили в умовах хронічного експерименту на щурах лінії Вістар. Тварин розподілили на три групи: групу порівняння, тварини з інсультом без лікування (контроль) та тварини з інсультом, яким вводили Солкосерил. Через 4, 7 і 14 діб після відтворення інсульту проводили гістологічне дослідження тканини мозку тварин.

**Результати.** Показано, що в щурів за таких модельних умов виникали макро- і мікроскопічні клітинні порушення переважно в ділянках кори мозку і гіпокамп, а також знижувалася кількість нейронів з підвищеною функціональною активністю. Солкосерил сприяв нормалізації морфологічної структури мозку тварин. При цьому патоморфологічні зміни відзначено на 14-ту добу з моменту відтворення ішемічного інсульту.

**Висновки.** Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності включення Солкосерила до комплексного лікування хворих на ішемічний інсульт для забезпечення вторинної нейропротекції.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, нейропротекція, Солкосерил.

G.A. VOLOKHOVA, A.N. STOYANOV, M.V. KHRINENKO

## The experimental development of neuroprotection under ischemic stroke

**The aim** – Solkoseryl neuroprotective effects investigation under the experimental brain stroke

**Methods and subjects.** The experiments were performed using Wistar rats under chronic experiment on the models of experimental brain stroke with the strong accordance to the basic standard and ethical requirements to carrying out of laboratory and other experiences with participation of different kinds of experimental animal. 3 groups of animals were selected: the group of comparison, rats with brain stroke without treatment (control group) and rats with brain stroke treated with solkoseryl. Brain tissue histological examination was performed 4, 7, 10 and 14 days after brain stroke induction.

**Results.** Macro- and micro-cellular impairments were shown to develop mainly in the cortical and hippocampal level. The neurons content with elevated functional activity decreased. Solkoseryl resulted in animal's brain morphological structure normalization. These pathomorphological changes were marked on the 14th day after ischemic stroke induction.

**Conclusions.** The data obtained are the experimental background of solkoseryl reasonability to include into stroke patients complex treatment as neuroprotective compound for the secondary neuroprotection.

**Key words:** solkoseryl, neuroprotection, ischemic stroke



Н.В. КАРАСЕВИЧ<sup>1</sup>, Е.П. ЛУХАНИНА<sup>2</sup>,  
В.В. ГАРКАВЕНКО<sup>2</sup>, С.Н. НОВИКОВА<sup>1</sup>,  
Н.В. КАРАБАНЬ<sup>1</sup>, О.В. СТЕПАНОВА<sup>1</sup>,  
Н.А. МЕЛЬНИК<sup>1</sup>, М.А. ЧИВЛИКЛИЙ<sup>1</sup>,  
И.Ю. КОНОПЛЁВА<sup>1</sup>, Н.М. БЕРЕЗЕЦКАЯ<sup>3</sup>,  
И.Н. КАРАБАНЬ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

<sup>2</sup>Институт физиологии им. А.А. Богомольца  
НАН Украины, Киев

<sup>3</sup>Институт физики НАН Украины, Киев

## Нейрометаболические препараты (Гилоба с фитосомами) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона

Применение препарата Гилоба с фитосомами в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона (БП) способствует улучшению функциональной активности головного мозга, церебральной гемодинамики за счет нейрометаболического, вазопротекторного и антиоксидантного действия. Оценка эффективности Гилоба с фитосомами проведена у 29 больных БП в возрасте 45—74 года со стадией заболевания 1,5—3,0 до и после 3-месячного курса лечения при суточной дозе препарата 120 мг. Положительная динамика клинической симптоматики на фоне лечения, улучшение общей моторики, нормализация биоэлектрической активности головного мозга, мозгового кровотока, состояния липогенеза и активности оксида азота позволяют рекомендовать применение Гилоба с фитосомами в комплексной патогенетической терапии при БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, Гинго билоба, функциональная активность головного мозга.

Согласно современным данным, болезнь Паркинсона (БП) рассматривают как болезнь нейромедиаторного обмена. Специфической биохимической особенностью заболевания является дефицит дофамина в базальных ганглиях [4, 9, 14, 23]. Одним из ключевых механизмов в патогенезе БП является оксидантный стресс, способствующий токсической дегенерации дофаминэргических нейронов черной субстанции за счет усиления процессов свободнорадикального окисления в мозге [19, 26, 27]. В нейрохимических механизмах повреждения дофаминэргических нейронов при БП участвуют также токсические метаболиты оксида азота (NO), угнетающие активность комплекса I дыхательной цепи митохондрий нейрона [9, 26, 30].

Полимедиаторная концепция возникновения БП является основанием для применения лекарственных средств патогенетического действия, а также профилактики побочных эффектов длитель-

ного приема леводопасодержащих препаратов, составляющих основу базисной терапии заболевания [14, 19].

Поскольку БП является возрастзависимым заболеванием, неизбежно возникает вопрос о роли сосудистого фактора в патогенезе заболевания. Данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждают нарушение функции гематоэнцефалического барьера при болезни Паркинсона, в значительной степени определяющееся состоянием эндотелия сосудов, в функциональной деятельности которого важную роль играет NO [1]. Можно предположить, что весьма перспективно в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона применение препаратов с нейрометаболическим и вазопротекторным эффектом, улучшающих функцию эндотелия сосудов, церебральную гемодинамику и функциональную активность мозга.

Одним из таких лекарственных средств может быть Гинкго билоба, лечебные свойства которого давно известны врачам разных специальностей. Стандартизованная форма экстракта гинкго Egb 761 нашла широкое применение в неврологии и нейрогерiatrics и является «золотым стандартом» в этой группе лекарственных препаратов. Egb 761 оказывает разностороннее и неспецифическое положительное действие на функциональное состояние головного мозга, благоприятно влияет на мозговую кровотоки, увеличивает нейрональный метаболизм, воздействует на нейротрансмиттерную передачу, проявляет нейропротекторное действие в условиях гипоксии [28].

В настоящее время среди препаратов, содержащих экстракт гинкго, появилась новая лекарственная форма под названием «Гилоба с фитосомами» («Мега продактс»). Фитосомы — уникальные растительно-липосомные комплексы. Они состоят из растительного лецитина и экстракта Гинкго билоба и представляют собой мельчайшую капельку экстракта, покрытую двухслойной оболочкой фосфолипидов (растительного лецитина), подобно поверхностной мембране клеток. Фитосомы обеспечивают проникновение питательных, витаминизирующих, стимулирующих и антиоксидантных компонентов через мембрану клеток эндотелия сосудов, повышают их активность в клетках иммунной системы, пролонгируют действие препаратов, избавляя от необходимости частого их применения в течение дня.

Препарат Гилоба с фитосомами оказывает положительное влияние на процессы свободнорадикального окисления, играющие существенную роль в патогенезе нейрогерiatrics заболеваний. В эксперименте показано нейропротекторное действие Гилоба с фитосомами, в основе которого лежит процесс выживаемости нейронов в условиях ишемии. Показано также благоприятное влияние на мозговую кровотоки за счет улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови [5]. Многочисленные экспериментальные исследования посвящены изучению антиоксидантных свойств Гилоба с фитосомами и его влиянию на процессы перекисного окисления липидов [15, 23]. В экспериментальных и клинических условиях показано, что экстракт Гинкго билоба повышает высвобождение дофамина из пресинаптических терминалей и ингибирует его обратный захват, проявляя ноотропный эффект [7, 21, 31]. Эти исследования расширили возможности применения препарата при нейродегенеративных заболеваниях ЦНС и позволили предположить, что Гилоба с фитосомами может оказывать нейропротекторное действие.

**Цель исследования** — оценить эффективность применения препарата Гилоба с фитосомами как патогенетически значимого регулятора функциональной активности головного мозга у больных БП на фоне базисной терапии заболевания.

В задачи исследования входило: количественная оценка влияния Гилоба с фитосомами на степень выраженности двигательных нарушений у больных БП с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений паркинсонизма — Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), исследование состояния мозгового кровообращения, функциональной активности головного мозга по данным биоэлектрической активности (ЭЭГ), корковых, связанных с событием, вызванных потенциалов (P300), условной негативной волны (УНВ) и когнитивных функций, изучение влияния Гилоба с фитосомами на состояние системы NO, липидов крови и продуктов липопероксидации.

### Материалы и методы

Обследовано 29 больных БП в возрасте 45—74 года (средний возраст —  $(59,5 \pm 2,1)$  года) со стадией заболевания 1,5—3,0 (Hoehn, Yahr), средней длительностью болезни  $(5,2 \pm 2,1)$  года. Базисная терапия противопаркинсоническими препаратами оставалась неизменной в течение одного месяца до начала курса приема Гилоба с фитосомами и на протяжении всего приема препарата. Курсовое лечение препаратом было проведено в условиях стационара Центра паркинсонизма Института геронтологии АМН Украины в режиме дозирования 1 капсула (40 мг) 3 раза в день в течение трех месяцев. Комплексное клинико-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование больных БП проводили до и после курсового приема Гилоба с фитосомами.

Для объективного исследования степени выраженности основных клинических проявлений БП использовали UPDRS [18].

Регистрацию электрофизиологических показателей у больных осуществляли в утреннее время, не ранее чем через 2 ч после приема противопаркинсонических препаратов. Исследование интегральной ЭЭГ проводили с помощью системы «МБ-Нейрокартограф» (Москва). Запись ЭЭГ осуществляли от обоих полушарий мозга монополярным методом по Международной системе 10—20 с объединенным референтным электродом на мочках ушей. Спектральный анализ ЭЭГ проводили в следующих отведениях: фронтальные (F3, F4), центральные (C3, C4), теменные (P3, P4) и затылочные (O1, O2). Определяли параметры волн в следующих диапазонах:  $\delta$  (1—4 Гц),  $\theta_1$  (4,0—6,0 Гц),  $\theta_2$  (6,0—8,0 Гц),  $\alpha$  (8,1—13,0 Гц),  $\beta$  (13,0, 1—20,0 Гц). Использовали показатели мощности  $\delta$ -,  $\theta_1$ -,  $\theta_2$ -,  $\alpha$ -,  $\beta$ -ритмов.

Потенциал P300, являющийся нейрофизиологическим компонентом когнитивных функций, а также УНВ (в иностранной литературе — contingent negative variation, CNV), отражающую готовность нейрональных структур к осуществлению действия, записывали монополярно от центрального срединного отведения (Cz). Определяли продолжи-

тельность УНВ, площадь негативности, среднюю амплитуду УНВ.

Мнестические функции оценивали с помощью I раздела шкалы UPDRS (нарушения мышления, настроения) и шкалы mini-mental state examination (MMSE). Для определения объема кратковременной и отсроченной памяти использовали тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурии [10]. Использовали также батарею тестов лобной дисфункции (FAB) [17] как более чувствительный тест в отношении отдельных когнитивных нарушений, таких как концептуализация, беглость речи, динамический праксис. Психоэмоциональное состояние оценивали с помощью шкалы Спилбергера, позволяющей анализировать личностную и ситуационную тревожность.

Мозговую динамику исследовали на аппарате «Сономед» (Москва). Определяли кровоток по магистральным сосудам головы: общей сонной артерии, средней мозговой артерии (СМА), сифону внутренней сонной артерии (ВСА) и внутренним яремным венам.

Уровень стабильных метаболитов азота (нитрит- и нитрат-анионов) определяли в безбелковых аликвотах плазмы крови спектрофотометрическим методом: уровень нитрит-аниона — по методу Грин с использованием реактива Гриса [22]; нитрат-анионов — после их восстановления до нитратов с помощью восстановителя [11]. Содержание первичных продуктов липопероксидации в плазме крови устанавливали методом спектрофотометрии [2].

Уровни липидов крови (общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов) измеряли с помощью стандартных наборов фирмы Sentenel CH (Италия) и Elitech на фотометре 5010 Boehringer с использованием контрольной сыворотки для определения липидных компонентов.

## Результаты и обсуждение

После курсового приема Гилоба с фитосомами наблюдали положительную динамику ряда показателей, отражающих выраженность нарушений когнитивных функций у больных БП (табл. 1). Лечение препаратом Гилоба с фитосомами способствовало достоверному улучшению мнестических функций, определяемых по шкале MMSE, преимущественно речи и суммарного балла. У больных БП отмечалось улучшение качества выполнения психологических заданий в батарее тестов лобной дисфункции, что выражалось в облегчении выполнения пробы на концентрацию, улучшении беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора. Следует отметить, что степень выраженности когнитивных нарушений, измеряемую по шкале FAB, трактовали как легкую ( $16,65 \pm 0,31$ ), а после курса лечения Гилоба с фитосомами все показатели лобной дисфункции приблизились к норме ( $17,58 \pm 0,16$ ),  $p < 0,01$ .

На фоне лечения наблюдали значительное улучшение выполнения теста Лурии. Отмечена положительная динамика показателя кратковременной памяти (с  $33,58 \pm 1,37$  до  $39,42 \pm 1,22$  балла,  $p < 0,002$ ) и особенно долговременной (с  $7,46 \pm 0,24$  до  $9,00 \pm 0,24$  балла,  $p < 0,001$ ).

Курсовое лечение препаратом Гилоба с фитосомами оказывало благоприятное влияние на эмоциональный статус больных БП. Так, наблюдали значительное уменьшение выраженности тревожности по данным шкалы Спилбергера. Достоверно снизилась ситуационная (с  $45,5,0 \pm 1,85$  до  $40,5 \pm 1,80$ ) балла) и личностная тревожность (с  $50,5,0 \pm 1,47$  до  $47,90 \pm 1,48$  балла),  $p < 0,05$ .

На фоне приема Гилоба с фитосомами не отмечено изменения показателей, отражающих степень двигательных нарушений, определяемых по шкале UPDRS (табл. 2).

Т а б л и ц а 1

**Динамика психоэмоциональных функций у больных БП на фоне лечения Гилоба с фитосомами (M ± m)**

Показатель	До лечения	После лечения	Сдвиг	p
Шкала MMSE, баллы				
ориентирование	$9,80 \pm 0,12$	$9,90 \pm 0,06$		0,37
внимание	$4,73 \pm 0,10$	$4,53 \pm 0,17$		0,28
повторение	$2,46 \pm 0,15$	$2,50 \pm 0,16$		0,7
речь	$7,96 \pm 0,21$	$8,79 \pm 0,12$	0,53 (6,6 %)	0,014
суммарный балл	$26,65 \pm 1,41$	$28,26 \pm 1,25$	1,00 (3,8 %)	0,003
Батарея тестов лобной дисфункции, баллы	$16,65 \pm 0,31$	$17,58 \pm 0,16$	0,63 (3,8 %)	0,01
Тест Лурии, количество слов				
кратковременная память	$33,58 \pm 1,37$	$39,42 \pm 1,22$	5,74 (17,1 %)	0,002
долговременная память	$7,46 \pm 0,24$	$9,00 \pm 0,24$	1,32 (17,6 %)	0,001
Шкала тревожности Спилбергера — Ханина				
личностная тревожность	$50,5 \pm 1,47$	$47,9 \pm 1,48$		0,03
ситуационная тревожность	$45,5 \pm 1,85$	$40,5 \pm 1,80$		0,04

Таблиця 2

## Динамика показателей двигательных нарушений у больных БП на фоне лечения Гилоба с фитосомами

Клинические показатели (шкала UPDRS)	До лечения	После лечения
I раздел (мышление, настроение)	1,5 ± 0,24	1,43 ± 0,23
II раздел (повседневная активность)	12,43 ± 0,77	12,20 ± 0,75
III раздел (двигательная активность в фазе «оп»)	34,70 ± 1,83	34,70 ± 1,85
Суммарный балл	53,7 ± 2,64	50,1 ± 2,92

Отсутствие динамики нарушений двигательной активности у пациентов, принимавших Гилоба с фитосомами, совпадает с результатами анализа изменений клинической симптоматики при БП на фоне терапии ноотропами, полученными в других исследованиях [6] и отражающими различия в нейромедиаторных основах формирования когнитивных и моторных нарушений у больных БП [29].

Объективным отражением указанных нарушений является ухудшение при БП электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей деятельности центральной нервной системы, наблюдаются изменения параметров, связанных с событиями эндогенных вызванных потенциалов, — P300 [8, 25] и УНВ [12, 16].

У больных БП латентный период потенциала P300 характеризовался большей продолжительностью по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Его средняя величина в целом в группе больных БП составляла (349,1 ± 11,2) мс, что превышало ( $p < 0,05$ ) значение этого показателя в контрольной группе ((321,1 ± 9,6) мс). Курсовое лечение препаратом Гилоба с фитосомами приводило к достоверному ( $p < 0,01$ ) уменьшению латентности P300 до средней величины (335,3 ± 10,9) мс. Более заметные изменения длительности латентного периода P300 отмечены у 50 % больных БП, у которых его величина изначально существенно отличалась от нормальных значений и составляла 350—450 мс. В этой группе больных средний латентный период P300 под влиянием препарата Гилоба с фитосомами уменьшился с (372,6 ± 10,6) до (349,4 ± 11,8) мс ( $p < 0,01$ ).

У всех исследованных больных БП отмечено значительное снижение площади УНВ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Проведение курса Гилоба с фитосомами способствовало достоверному ( $p < 0,01$ ) увеличению этого показателя с (3,3 ± 0,3) до (4,6 ± 0,5) мВ · мс.

Выявленное улучшение параметров P300 и УНВ после курсового применения Гилоба с фитосомами соответствует клиническим данным о положительном действии этого препарата на мозговую деятельность [13], что проявляется в улучшении познавательных функций, концентрации внимания, памяти.

При изучении изменений нейрофизиологических механизмов, определяющих состояние двигательной функции и психической сферы у больных БП, в последние годы широко и успешно используют методику анализа характеристик ЭЭГ. Так, показано, что для БП характерно повышение относительной мощности так называемых медленных колебаний:  $\theta$ -, а также  $\delta$ -диапазонов. Такие изменения ЭЭГ коррелируют с нарастанием выраженности основных двигательных симптомов, а также с изменениями в когнитивной и эмоционально-личностной сферах [3]. Достаточно информативным является использование методики анализа ЭЭГ-параметров при изучении нейрофизиологических механизмов влияния и эффективности применения антипаркинсонических фармакологических средств [32].

По данным усредненных ЭЭГ-показателей, у больных БП, лечившихся препаратом Гилоба с фи-

Таблиця 3

## Изменение параметров потенциала P300 и условной негативной волны в центральном срединном отведении (Cz) у больных БП в результате курсового применения Гилоба с фитосомами

Группа	Латентный период P300, мс	Площадь УНВ, мВ × мс
Вся группа больных до лечения	(n = 18)	(n = 18)
	349,1 ± 11,2	3,3 ± 0,3
после лечения	335,3 ± 10,9 **	4,6 ± 0,5 **
	Больные с наиболее выраженными отклонениями от нормы	
до лечения	(n = 9)	(n = 12)
	372,6 ± 10,6	2,6 ± 0,2
после лечения	349,4 ± 11,8 **	3,9 ± 0,5 *
	Контрольная группа	
	(n = 18)	(n = 18)
	321,1 ± 9,6	6,3 ± 0,6

Группу больных с наиболее выраженными отклонениями от нормы составили пациенты, у которых латентный период потенциала P300 был равен или превышал 350 мс и площадь УНВ была менее 4 мВ × мс. Достоверность изменения показателей у больных после приема препарата:

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  (t-тест для попарно связанных вариантов).

Таблиця 4

## Изменение параметров ЭЭГ на фоне курсового лечения Гилоба с фитосомами

Мощность и частота ритмов ЭЭГ	До лечения	После лечения	Достоверность сдвига (p)
$\delta$ , мкВ <sup>2</sup>	38,68 ± 0,83	34,93 ± 0,63	0,048
$\theta_2$ , мкВ <sup>2</sup>	35,63 ± 1,85	42,7 ± 2,20	0,025
$\alpha$ , мкВ <sup>2</sup>	76,17 ± 2,90	80,44 ± 3,05	
$\theta_1$ — Fd, мкВ <sup>2</sup>	18,07 ± 0,68	14,9 ± 0,34	0,038
$\alpha_{od}$ , Гц	10,18 ± 0,03	10,07 ± 0,03	0,049
$\alpha_{os}$ , Гц	10,23 ± 0,03	10,10 ± 0,03	0,039
$\alpha_{ps}$ , Гц	10,33 ± 0,03	10,22 ± 0,03	0,054
$\alpha_{cs}$ , Гц	10,23 ± 0,03	10,14 ± 0,02	0,052

тосомами, отмечена позитивная динамика в отдельных диапазонах и различных регионах мозга (табл. 4).

В то же время выявлена значительная индивидуальная вариабельность биоэлектрической активности мозга на фоне лечения. Так, позитивные изменения ЭЭГ-показателей, совпадающие с достоверной динамикой параметров когнитивных и психоэмоциональных нарушений, отмечены в наших исследованиях в 61,4 % случаев. В частности, преобладающими изменениями были выраженное снижение мощности в  $\delta$ - и  $\theta_1$ -диапазонах (рис. 1, 2), увеличение индекса средневолнового диапазона (рис. 3, 4). Отмечена довольно выраженная тенденция к определенной направленности изменений ряда параметров ЭЭГ.

Преобладающим для исследуемой группы пациентов в состоянии покоя или выполнения прос-

тейшего психологического задания (счет в уме) было увеличение мощности  $\alpha$ -ритма во всех либо преимущественно в теменных и затылочных отведениях. Наиболее выраженным этот эффект был у пациентов с исходно уплощенным типом ЭЭГ (или десинхронным вариантом). Увеличивалось также отношение мощности  $\alpha$ -ритма в теменно-затылочных отведениях к величине мощности во фронтально-центральных областях. Мощность в более низкочастотном диапазоне спектра ЭЭГ, прежде всего в  $\delta$ - и  $\theta_1$ -диапазонах, а также в  $\theta_2$ -диапазоне снижалась. Преобладал эффект снижения мощности для отношений  $\theta_1/\alpha$  и  $\theta_2/\alpha$ . Частота  $\alpha$ -ритма в покое при увеличении мощности  $\alpha$ -колебаний чаще снижалась, тогда как в случаях снижения мощности частота, как правило, увеличивалась.

При функциональных пробах, которые проводились на фоне ЭЭГ-исследования, частота  $\alpha$ -ритма

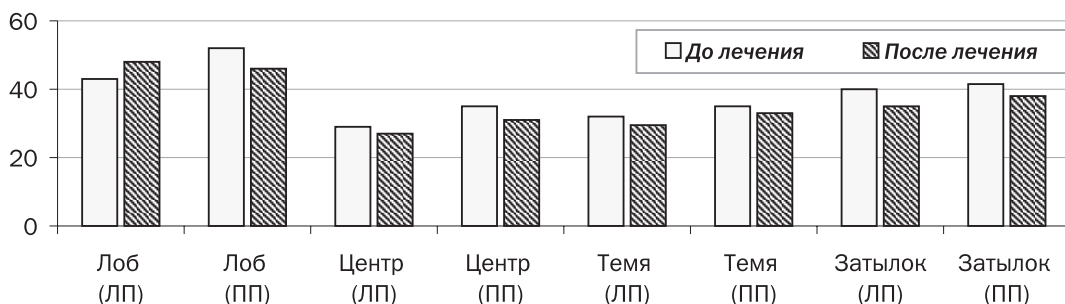


Рис. 1. Динамика показателя мощности  $\delta$ -ритма под влиянием курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами: ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие

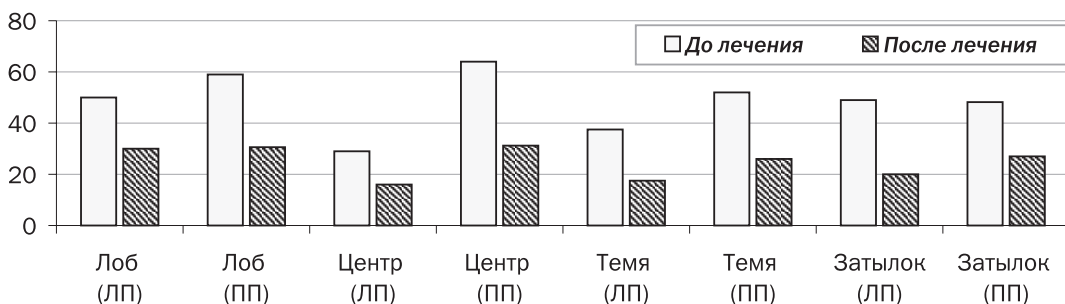


Рис. 2. Динамика показателя мощности  $\theta_1$ -ритма под влиянием курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами: ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие

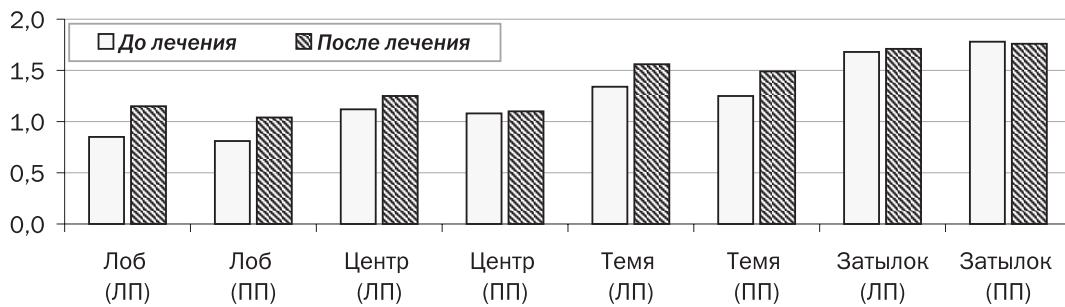


Рис. 3. Индекс средневолнового диапазона ритмов ЭЭГ у больных БП под влиянием курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами: ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие

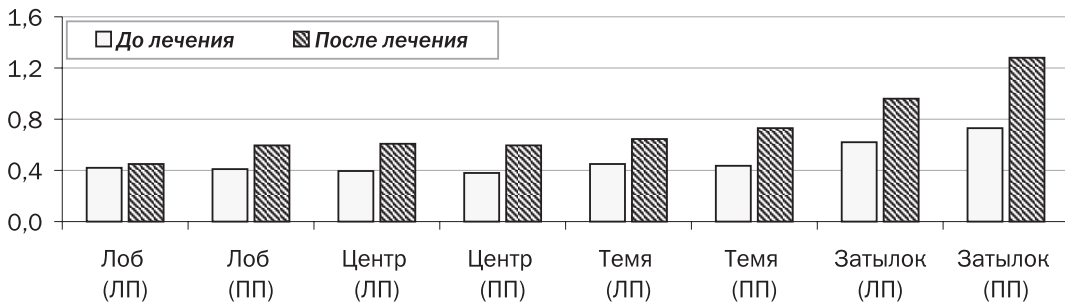


Рис. 4. Индекс средневолнового диапазона ритмов ЭЭГ у больной Л., 60 лет, стадия болезни Паркинсона — 3,0, длительность заболевания — 14 лет: ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие

увеличивалась, причем наличие позитивных сдвигов у части пациентов сопровождалось увеличением диапазона изменений частоты.

Зарегистрировано изменение интегральных показателей мощности ЭЭГ-ритмов после курсового приема Гилоба с фитосомами, что выражалось в снижении мощности  $\delta$ -ритма во всех ЭЭГ-отведениях и усредненной по всем отведениям ( $p = 0,05$ ). Наблюдали достоверное ( $p = 0,038$ ) снижение мощности  $\theta_1$ -ритма во фронтальном отведении правого полушария. Изменение мощности в диапазонах  $\theta_2$ - и  $\alpha$ -ритма проявляло тенденцию к росту преимущественно в теменных и затылочных отведениях ( $p = 0,025$ ). Частота  $\alpha$ -ритма в большинстве отведений снижалась, при этом статистически достоверным было снижение частоты в обоих затылочных отведениях ( $O_d, p = 0,05$  и  $O_s, p = 0,039$ ).

По данным УЗДГ сосудов головного мозга, наиболее выраженные изменения мозгового кровообращения после курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами наблюдались в основном в бассейне СМА за счет уменьшения асимметрии скорости кровотока по интрацеребральным сосудам, что оказывало нормализующее влияние на скорость кровотока (табл. 5).

Проведенные исследования состояния системы NO, липидов крови и первичных продуктов липопероксидации под влиянием курсового лечения Гилоба с фитосомами показали, что препарат регулирует сосудистую систему за счет стимуляции синтеза NO. У пациентов после курса лечения указанным препаратом отмечалось увеличение суммарного

содержания стабильных метаболитов NO на 44 % (табл. 6). Такие изменения происходили за счет повышения содержания нитрат-анионов на 48 %. Эффективность лечения подтверждается данными о достоверном снижении первичных продуктов свободнорадикального окисления липидов на 42 %. Известно, что активация этого процесса является универсальным фактором повреждения клеточных мембран и развития патологических процессов.

Таким образом, применение препарата Гилоба с фитосомами в комплексном лечении пациентов с БП приводит к регулируемому эффекту кровенаполнения сосудов (увеличение синтеза NO), пре-

Таблица 5  
Изменение показателя асимметрии скорости мозгового кровотока ( $K_{as}$ ) на фоне лечения Гилоба с фитосомами

Артерия	До лечения	После лечения
Сифон ВСА		
$V_{min}$	4,17	3,46
$V_{max}$	1,49	1,42
СМА		
$V_{min}$	2,28	0,66
$V_{max}$	2,17	0,46

Кoeffициент асимметрии ( $K_{as}$ ) рассчитывают по формуле

$$K_{as} = \frac{|V_d - V_s|}{0,5 \cdot (V_d + V_s)} \cdot 100,$$

где  $V_d, V_s$  — скорость кровотока в исследуемой артерии соответственно в правом и левом полушарии.

Таблиця 6

Влияние Гилоба с фитосомами на состояние системы оксида азота и первичных продуктов липопероксидации у больных БП (M ± m; n = 17)

Показатель	NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	Диеновые конъюгаты, ΔD <sub>233</sub> /мл
До лечения	2,33 ± 0,25	3,76 ± 0,27	6,09 ± 0,52	2,84 ± 0,41
После лечения	3,61 ± 0,35	7,22 ± 0,52*	10,83 ± 0,87*	1,65 ± 1,19

\* p < 0,001 — статистические различия по сравнению с показателем до лечения.

Таблиця 7

Влияние Гилоба с фитосомами на содержание липидов крови у больных БП (M ± m; n = 17)

Показатель	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
До лечения	4,69 ± 0,20	1,52 ± 0,11	1,52 ± 0,17	2,23 ± 0,22
После лечения	4,45 ± 0,14	1,54 ± 0,07	1,58 ± 0,17	2,0 ± 0,22

пятствует образованию свободных радикалов, что способствует улучшению клинического состояния и предотвращает возникновение сопутствующих патологий.

Что касается содержания липидов в крови, то в целом по группе не отмечено достоверных изменений (табл. 7). Это связано с тем, что фоновые показатели находились в пределах нормы. В то же время, индивидуальный анализ показал, что применяемый препарат существенно снижает уровень атерогенности крови, тем самым снижая риск развития сосудистой патологии, которая является возможным коморбидным состоянием при болезни Паркинсона у больных пожилого возраста.

По данным УЗДГ, наиболее выраженные изменения мозгового кровотока отмечены в венозной системе в виде улучшения венозного оттока, снижения степени венозной дистонии, исчезновения ретроградных забросов и уменьшения участков с отсутствием кровотока. Улучшение венозного кровотока у 63,5 % больных сочеталось с положительной динамикой клинической симптоматики, уменьшением сопутствующих головных болей и головокружения, улучшением общей двигательной активности.

### Выводы

Полученные клиничко-нейрофизиологические данные о влиянии курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами на фоне патогенетической

терапии пациентов с болезнью Паркинсона позволяют предположить, что препарат оказывает положительное действие на функциональную активность головного мозга и церебральную гемодинамику, улучшает корковую нейродинамику, когнитивные функции и психоэмоциональный статус при этом заболевании. Это может быть обусловлено улучшением потребности мозга в кислороде и глюкозе и, возможно, активацией обмена катехоламинов за счет улучшения транспорта противопаркинсонических препаратов через гематоэнцефалический барьер. Реализация подобного механизма возможна вследствие антиоксидантного и эндотелиястабилизирующего действия Гилоба с фитосомами, что позволяет рекомендовать его для применения в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона.

Положительная динамика клинической симптоматики у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне лечения препаратом Гилоба с фитосомами (улучшение общей моторики, нормализация церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга, функциональной активности NO и липогенеза) свидетельствует о нейрометаболической, вазопротекторной и антиоксидантной активности препарата, а также позволяет рекомендовать использовать курсовые приемы препарата Гилоба с фитосомами на фоне базисной антипаркинсонической терапии для профилактики прогрессивности течения заболевания.

### Литература

1. Белопасов В.В., Баклушев В.П., Чехонин В.П. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Паркинсона // Неврология — Иммунология. — СПб., 2001. — С. 23—24.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33—35.
3. Гаркавенко В.В., Бачинская Н.Ю., Карабань И.Н. Связь между параметрами ЭЭГ-активности и личностными особенностями при болезни Паркинсона // Нейрофизиология. — 2000. — Т. 32, № 6. — С. 456—462.
4. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М.: Медпресс, 1999. — 416 с.
5. Захаров В.В. Применение Танакана в нейрогериатрической практике // Неврол. журн. — 1997. — № 5. — С. 42—49.
6. Карабань Н.В., Луханина Е.П., Карасевич Н.В. и др. Роль ноотропных препаратов (энцефабол) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона // Укр. вісн. психоневрол. — 2007. — Т. 15, вип. 1 (50). — С. 112—118.
7. Карасевич Н.В., Гаркавенко В.В., Карабань Н.В. и др. Вазопротекторы (Танакан) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона // Проблемы старения и долголетия. — 2000. — Т. 9, № 2. — С. 141—148.

8. Коберская Н.Н., Зенков Л.Р., Яхно Н.Н. Когнитивный потенциал Р300 при болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2003.— Т. 103, № 8.— С. 42—49.
9. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика).— М.: Медицина, 2002.— 335 с.
10. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии.— М.: МГУ, 1973.— С. 378.
11. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности // Укр. журн. експеримент. мед.— 2002.— Т. 3, № 1.— С. 79—82.
12. Садеков Р.А., Вендрова М.И. Моторная асимметрия и межполушарные взаимоотношения при болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2004.— Т. 104, № 1.— С. 42—46.
13. Соколова Л.І., Мельник В.С., Ласкаржевська Н.М. та ін. Ефективність застосування препаратів Гінкго білоба порівняно з пірацетамом у комплексному лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // Ліки України.— 2005.— № 3.— С. 113—115.
14. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства: Рук-во по диагностике и лечению/ Под ред. В.Н. Шток, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина.— М.: Медпресс-информ, 2002.— С. 87—124.
15. Boralle N., Braquet P., Gottlieb O.R. Ginkgolides — Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives / Ed. P. Braquet.— Barcelona: J.R. Prous Science Publishers, 1988.— Vol. 1.— P. 9—25.
16. Deecke L. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease. Bereitschaftspotential and contingent negative variation // Adv. Neurol.— 2001.— Bd. 86.— S. 257—271.
17. Dubois V., Slachevsky A., Litvan I., Pilon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // Neurology.— 2000.— Vol. 55, N 3.— P. 1621—1626.
18. Fahn S. Medical treatment of Parkinson's disease // J. Neurol.— 1998.— Vol. 245, suppl. 3.— P. 15—24.
19. Fahn S., Elton R.L. Members of the UPDRS Committee. Unified Parkinson's disease rating scale // Recent developments in Parkinson's disease / Eds. S. Fahn, C. Marsden, D. Calne, M. Goldstein.— New York: Macmillan Health Care Information, 1987.— Vol. 2.— P. 153—164.
20. Foley P., Riederer P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease // J. Neurol.— 2000.— Vol. 247, suppl. 2.— P. 82—94.
21. Ginkgoselected Phytosome from GBE: A new natural preventive targeted to the treatment of vascular disease // Fitoterapia.— 1998.— Vol. LXIX, N 3
22. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15 N] nitrate in biological fluids // Analyt. Biochem.— 1982.— Vol. 126.— P. 131—138.
23. Hori T., Ridge R.W., Tulecke W., Del Tredici P. Ginkgo biloba — A global treasure. From biology to medicine.— Tokio: Springer, 1997.
24. Hornykiewicz O. Neurochemical pathology and the etiology of Parkinson's disease: basic facts and hypothetical possibilities // Mount Sinai J. Med.— 1988.— Vol. 55.— P. 11—20.
25. Iijima M., Osawa M., lwata M. et al. Topographic mapping of P300 and frontal cognitive function in Parkinson's disease // Behavioral neurology.— 2000.— Vol. 12, N 3.— P. 143—148.
26. Jankovic J. Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs // Handbook of Parkinson's Disease. 3rd Edition / Eds. R. Pahwa, K. Lyons, W. Koller.— New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2003.— P. 71—108.
27. Jenner P., Olanow C.W. Oxidative stress and pathogenesis of Parkinson's disease // Neurology.— 1996.— Vol. 6, suppl.— P. 44—48.
28. Kleijnen J., Knipschild P. Ginkgo biloba // Lancet.— 1992.— Vol. 340, N 8828.— P. 1136—1138.
29. Lewis G.N., Byblow W.D. Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease // Brain.— 2002.— Vol. 125.— P. 2089—2099.
30. Olanow C.W., Tatton W.G. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease // Ann. Rev. Neurosci.— 1999.— Vol. 22.— P. 123—144.
31. Rogue P., Malviya A.N. Advances in Ginkgo biloba Extract Research.— Y. Christen, M.-T. Droy-Lefaix, Amsterdam, 1996.— Vol. 5.— P. 1—6.
32. Soikkeli R., Partanen J., Soininen H., Paakkonen P. Sr. Slowing of EEG in Parkinson's disease // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.— 1991.— Vol. 79, N 3.— P. 159—165.

Н.В. КАРАСЕВИЧ, О.П. ЛУХАНИНА, В.В. ГАРКАВЕНКО, С.М. НОВІКОВА,  
М.В. КАРАБАНЬ, О.В. СТЕПАНОВА, Н.О. МЕЛЬНИК, М.А. ЧІВЛІКЛІЙ,  
І.Ю. КОНОПЛЬОВА, Н.М. БЕРЕЗЕЦЬКА, І.М. КАРАБАНЬ

## Нейрометаболичні препарати (Гілоба з фітосомами) у комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона

Застосування препарату Гілоба з фітосомами в комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона (ХП) сприяє поліпшенню функціональної активності головного мозку, церебральної гемодинаміки за рахунок нейрометаболичної, вазопротекторної та антиоксидантної дії. Оцінку ефективності Гілоба з фітосомами проведено в 29 хворих на ХП віком 45—74 роки із стадією хвороби 1,5—3,0 до і після 3-місячного курсу лікування при добовій дозі препарату 120 мг. Позитивна динаміка клінічної симптоматики на тлі лікування, поліпшення загальної моторики, нормалізація біоелектричної активності головного мозку, мозкового кровотоку, стану ліпогенезу і активності оксиду азоту дають підстави рекомендувати застосування Гілоба з фітосомами в комплексній патогенетичній терапії при ХП.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, Гінкго білоба, функціональна активність головного мозку.

N.V. KARASEVYCH, E.P. LUKHANINA, V.V. GARKAVENKO, S.N. NOVIKOVA,  
N.V. KARABAN, O.V. STEPANOVA, N.A. MELNIK, M.A. CHIVLIKLIY,  
I.Yu. KONOPLEVA, N.M. BEREZETSKAYA, I.N. KARABAN

## Neurometabolic preparations (Giloba with phytosomes) in complex pathogenetic therapy of the Parkinson's disease

There is an improvement of the brain functional activity due to the usage of preparation Giloba with phytosomes in complex pathogenetic therapy of Parkinson's disease owing to its neurometabolic, vasoprotective and antioxidant action. The effectiveness of Giloba with phytosomes was evaluated in the group of 29 patients, aged 45 to 74 years, with Parkinson's disease (1.5—3.0 scores by the UPDRS) before and after 3-months course treatment with 120 mg daily dosage. The obtained results pointing to positive dynamics of clinical symptomatic, improved general motorics, and normalized brain bioelectric activity, cerebral blood flow, lipogenesis condition and nitrogen oxide activity allow us to recommend the preparation Giloba with phytosomes in complex pathogenetic therapy of the Parkinson's disease.

**Key words:** Parkinson's disease, Ginkgo biloba, brain functional activity.

## Дисертації, захищені в другому півріччі 2009 року за спеціальністю 14.01.15. — нервові хвороби в спеціалізованій вченій раді Д 26.613.01 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

### Капустін Р.В. Ранні ендокринні порушення у структурі дисциркуляторної енцефалопатії.— *Рукопис.*

Дисертація на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

У роботі запропоновано нове рішення науково-практичної проблеми дисциркуляторної енцефалопатії — уточнено патогенез формування хронічних порушень мозкового кровообігу на підставі вивчення початкових гормональних, нейромедіаторних, елементних змін та удосконалено методи діагностики дисциркуляторної енцефалопатії.

Установлені закономірності формування початкових гормональних порушень у патогенезі дисциркуляторної енцефалопатії залежно від півкульних взаємодій, тяжкості гіпертонічної хвороби й атеросклерозу у вигляді посилення адренкортикотропної функції гіпофізу, порушення гіпофізарно-щитоподібного взаємовідношення, зниження андрогенної функції, посилення соматотропної та інсулярної активності, активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи та серотонінергічної системи.

Наведено характеристику стану елементного гомеостазу, яка відображає зміни хімічних реакцій, що відбуваються як у головному мозку, так і в усьому організмі. У хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, за наявності правопівкульної неврологічної симптоматики, ендокринні порушення більш виразні, ніж у хворих з лівопівкульною симптоматикою.

Отримані результати стали підґрунтям для опрацювання ефективної системи прогнозування перебігу хвороби, що дає змогу раціонально спланувати тактику лікування з використанням спрямованої корекції вивчених гомеостатичних систем.

**Ключові слова:** дисциркуляторна енцефалопатія, ендокринний гомеостаз, нейромедіаторний гомеостаз, мікроелементний обмін, міжпівкульна асиметрія.

### Кладієв А.П. Клініко-патогенетична характеристика пізнього епілептичного синдрому в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.— *Рукопис.*

Дисертація на здобуття вченого 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 роботі запропоновано нове вирішення науково-практичної проблеми пізнього епілептичного синдрому у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: встановлено причини та особливості його формування на підставі комплексного вивчення клініко-неврологічних даних, результатів біохімічних, інструментальних і нейровізуалізаційних досліджень. Розроблено і вдосконалено методи діагностики і об'єктивізації епілептичного синдрому, встановлено особливості клінічного перебігу, розроблено та оцінено медикаментозну корекцію. Проведене дослідження дало змогу уточнити характер функціонально-структурних змін головного мозку, його електрогенезу, встановити особливості церебральної гемодинаміки в обстежених хворих.

На підставі отриманих результатів дослідження розроблено нові терапевтичні підходи до лікування

пізнього епілептичного синдрому, що передбачають, крім традиційної терапії, використання гліатиліну в комбінації з антиконвульсантами, похідними вальпроєвої кислоти, які позитивно впливали на досліджувані показники й сприяли нівелюванню епіпадів. Створено систему комплексної діагностики пізнього епілептичного синдрому в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС із використанням неврологічних, психологічних, нейровізуалізаційних і біохімічних показників, що дає змогу прогнозувати перебіг пізнього епілептичного синдрому, ступінь тяжкості дисциркуляторної енцефалопатії, порушень церебральної гемодинаміки і призначати комбіновану, патогенетично обґрунтовану терапію.

**Ключові слова:** пізній епілептичний синдром, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, дисциркуляторна енцефалопатія.

## **Козлова О.Н. Нейромоторний і нейром'язовий синдроми в структурі перинатальної патології у дітей першого року життя та їх диференційована терапевтична корекція.— Рукопис.**

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертація присвячена вдосконаленню діагностики рухових синдромів у структурі перинатальної патології ЦНС, а також оптимізації лікувальної тактики. На підставі проведеного комплексного клініко-параклінічного обстеження 110 дітей з руховими розладами у відновний період виділено нейромоторний, нейром'язовий та інтегровані синдроми. За допомогою кореляційного аналізу уточнено провідні фактори ризику виникнення цих синдромів. Рекомендовано тест для раннього підтвердження наявності нейром'язового синдрому. Розроблено шкалу рентгенологічних змін шийного відділу

хребта для уточнення ступеня його ураження. Доведено роль травматичного й гіпоксичного факторів у патогенезі виділених моторних синдромів. Розроблено комплекс реабілітаційної схеми лікування дітей першого року життя з нейромоторним і нейром'язовим синдромами.

**Ключові слова:** нервова система, перинатальна патологія, нейромоторний, нейром'язовий синдроми, нейросонографія, ультразвукова доплерографія, рентгенографія, шийний відділ хребта, Енцефалобол, Нейромідин, Лідаза, АТФ.

## **Маркулан О.Л. Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики повторного ішемічного інсульту у хворих з різними його підтипами.— Рукопис.**

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 — нервові хвороби.— Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертацію присвячено вдосконаленню лікувально-профілактичних заходів запобігання повторному ішемічному інсульту (ІІ) на основі трирічного дослідження наслідків різних патогенетичних підтипів первинного ІІ з урахуванням прогностично значущих факторів ризику повторного інсульту.

Виявлено відмінності первинного та повторного ІІ щодо клінічного перебігу, функціональних наслідків, топографічних особливостей та частоти основних чинників ризику. Встановлено вплив підтипу ІІ на виживаність хворих: найгірша — у разі кардіоемболічного підтипу (54 %), найкраща — у разі лакунарного підтипу (79 %); підтип ІІ та вік хворих є неза-

лежними предикторами трирічної смертності. Досліджено ризик виникнення повторного ІІ залежно від рівня маркерів запалення та специфічних нейроавтоантитіл за різних підтипів первинного інсульту. Обґрунтовано доцільність включення оцінки їхнього вмісту в комплексне обстеження пацієнтів з ІІ на тлі неефективно контрольованої артеріальної гіпертензії та використання статинів у пацієнтів з підвищеним вмістом С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6.

**Ключові слова:** повторний інсульт, профілактика, фактори ризику, С-реактивний протеїн.

## **Яременко О.Л. Особливості уражень нервової системи при гострих отруєннях монооксидом вуглецю у гірників та їх комплексне лікування.— Рукопис.**

Дисертація на здобуття вченого 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 розробці комплексного лікування гірників з отруєнням монооксидом вуглецю методом гіпербаричної оксигенації. Встановлено особливості уражень нервової системи внаслідок отруєння монооксидом вуглецю, їхню динаміку, а також особливості вегетативних, вестибулярних,

імунологічних та біохімічних порушень. Доведено ефективність комплексної терапії з включенням гіпербаричної оксигенації та Інстенону.

**Ключові слова:** нервова система, отруєння монооксидом вуглецю, лікування, гіпербарична оксигенація.

## Сидор Я.І. Динаміка епісиндрому при супратенторіальних пухлинах головного мозку до і після операції.— Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого 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 роботі представлено нове теоретично обґрунтоване рішення проблеми діагностики та динаміки епісиндрому при супратенторіальних пухлинах головного мозку з моменту його появи до встановлення діагнозу. Вивчено частоту та характер судом до та після оперативних втручань залежно від топічної локалізації і гістобіологічної структури пухлини.

Встановлено, що при пухлинах півкуль головного мозку спостерігаються всі види епіпадів, які залежать від часткової, внутрішньочасткової та міжчасткової локалізації пухлин. Це зумовлює появу в одного і того самого хворого декількох видів нападів. Показано, що при супратенторіальних пухлинах головного мозку найчастіше спостерігаються генералізовані судомні напади. За гістологічною структурою переважають анапластичні астроцити, за локалізацією — ураження лобової та скроневої часток головного мозку.

Доведено, що латералізація пухлинного процесу впливає на клінічний перебіг та результат захворювання. Післяопераційний період у хворих з лівобічною локалізацією пухлин перебігає тяжче, при цьому виявлено більшу кількість відновлених епіпадів (70,31%), ніж при правобічній локалізації (29,69%). Встановлено, що однією з основних причин відновлення епіпадів в післяопераційний період є продовжений ріст пухлини. Розроблено алгоритм лікування епісиндрому у хворих з пухлинами головного мозку супратенторіальної локалізації з рекомендаціями для використання в лікувальній практиці.

**Ключові слова:** пухлини головного мозку, епілетичні напади, екстрацеребральні пухлини, інтрацеребральні пухлини, електроенцефалографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, оперативне лікування, антиконвульсанти, алгоритм лікування.

## Яворська О.Л. Патологічна звивистість, гіпо- і аплазія прецеребральних судин мозку і їх вплив на перебіг резистентних форм епілепсії у дітей.— Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого 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 важливій і актуальній медико-соціальній проблемі — вивченню впливу анатомічних аномалій прецеребральних судин та порушень гемодинаміки, які їх супроводжують, на перебіг епілепсій у дітей і розробці методів корекції для поліпшення результатів терапії (збільшення частоти досягнення ремісії і її тривалості, скорочення термінів лікування в стаціонарі, поліпшення соціальної адаптації дитини).

Вперше встановлено роль патологічної звивистості, гіпо- і аплазії магістральних судин головного мозку у формуванні терапевтичної резистентності в перебігу епілепсії. На підставі цього обґрунтовано необхідність проведення додаткових інструментальних обстежень і розроблено модифіковані під-

ходи до лікування цих хворих. Запропоновано методику адитивної терапії при поєднанні епілепсії з патологічною звивистістю, гіпо- і аплазіями прецеребральних судин і порушеннями церебральної гемодинаміки. Розроблено методи клініко-інструментальної діагностики і медикаментозної корекції цереброваскулярних порушень, які можуть бути використані в умовах поліклінічних неврологічних кабінетів, неврологічних відділень дитячих лікарень і спеціалізованих протиепілептичних центрів.

**Ключові слова:** діти, епілепсія, лікування, резистентність, ЕЕГ, дуплексне сканування, МР-ангіографія, антиконвульсанти, нікотинова кислота.

## Новые направления в неврологии: настоящее и будущее

С 25 по 28 апреля 2010 г. в г. Судак (АР Крым) под эгидой Верховной Рады Украины состоялась XII Международная конференция на тему «Новые направления в неврологии: настоящее и будущее». Организатор — ГУ «Институт геронтологии АМН Украины». В конференции приняли участие ведущие ученые Украины, России, Грузии, Таджикистана, Белоруси, Молдовы, Франции, Швеции, Италии и 1450 практических врачей из разных регионов Украины. Основными направлениями работы конференции были: патогенез, клиника, профилактика и лечение цереброваскулярной патологии, в частности инсульта; психоэмоциональных нарушений при заболеваниях нервной системы; новые направления в лечении рассеянного склероза, нейроинфекций и нейродегенеративных заболеваний. Значительное внимание было уделено заболеваниям периферической нервной системы, проблемам боли. На конференции обсуждались новые диагностические и лечебные технологии в неврологии.

В день открытия конференции был представлен доклад профессором П.В. Волошина и Т.С. Мищенко на тему «Актуальные вопросы организации неврологической помощи в Украине», в котором были приведены данные о динамике распространенности различных болезней нервной системы в Украине и заболеваемости ими. В частности, Т.С. Мищенко подробно остановилась на проблеме цереброваскулярной патологии в Украине, рассказала о реализации Государственной программы профилактики и лечения сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых болезней (2006—2010), о мероприятиях по организации профилактической и лечебной помощи больным инсультом.

Современные представления о патогенезе инсульта были освещены в докладах проф. С.Н. Иллариошкина («Генетика инсульта»), проф. Т.С. Мищенко («Критерии прогноза развития ишемического инсульта»), проф. С.М. Кузнецовой («Патогенетические особенности терапии и реабилитации больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультом»), к. м. н. Е.В. Силиной («Морфология острого инсульта (патофизиология и возможности воздействия)»).

В своем докладе проф. С.Н. Иллариошкин привел результаты генеалогических, молекулярно-генетических исследований патогенеза инсульта, которые убедительно свидетельствуют о важной роли генетических факторов в формировании инсульта. Многочисленные генеалогические исследования свидетельствуют об увеличении риска развития инсульта на 40—76 % у лиц с отягощенным семейным анамнезом в отношении инсульта. Наследственная предрасположенность наиболее характерна для атеротромботического, лакунарного инсульта и менее выражена при кардиоэмболическом подтипе. Половина общего риска ишемического инсульта не может быть объяснена «традиционными» факторами риска (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет), большая роль принадлежит генетической предрасположенности. Вероятность реализации патологического фенотипа зависит от результата взаимодействия совокупности генетических и средовых факторов. Повышенная частота определенных аллелей генов в группе больных инсультом свидетельствует о том, что данные варианты генов оказывают специфическое модулирующее действие на функциональный биохимический каскад, формирующий инсульт. Показана ассоциация ишемического инсульта (особенно атеротромботического подтипа) с полиморфными аллелями генов в ренин-ангиотензиновой системе, генов, регулирующих сосудистый тонус, активность ферментов липидного обмена, — с компонентами антиоксидантной защиты клетки, цитокинами, факторами апоптоза.

Проф. Т.С. Мищенко в своем докладе систематизировала данные литературы о благоприятных и неблагоприятных факторах, влияющих на исход инсульта. Критерии неблагоприятного прогноза ишемического инсульта: пожилой возраст, женский пол, степень и длительность нарушения сознания в начале заболевания, выраженный неврологический дефицит по шкале NIHSS (свыше 10 баллов), наличие очаговых изменений на компьютерной томограмме в первые часы после инсульта, большие размеры очага инфаркта, локализация в подкорковых структурах, стволе, мозжечке, высокое артериальное давление, гипергликемия, гипоглике-

мия, гипертермия в начале заболевания, наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий, развитие вторичных осложнений (пневмония, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфекции мочевыводящих путей), повышенный уровень С-реактивного белка, фибриногена в крови, наличие выраженных когнитивных нарушений, депрессии, позднее обращение за медицинской помощью, сочетание нескольких критериев. К критериям благоприятного прогноза ишемического инсульта относят: ясное сознание в начале заболевания, отсутствие на компьютерной томограмме очаговых изменений вещества мозга в первые часы заболевания, малые и средние размеры очага, корковая локализация очага инфаркта, отсутствие вторичных осложнений, экстренная госпитализация, лечение в специализированных инсультных отделениях, блоках, проведение тромболитической терапии, раннее назначение нейротропиков, ранняя реабилитация.

Проф. С.М. Кузнецова привела результаты сравнительного анализа патогенетических механизмов формирования гетерогенности ишемического инсульта и, в частности, кардиоэмболического и атеротромботического, свидетельствующие о более выраженных изменениях церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга, метаболизма мозга, системной и кардиальной гемодинамики у больных кардиоэмболическим инсультом, что обуславливает особенности подходов к лечению при разных типах ишемического инсульта.

В ряде докладов были рассмотрены вопросы клинического течения и оформления инсультов у беременных (проф. Л.А. Дзяк), предложены современные трактовки этиологических факторов и подтипов инсультов у лиц молодого возраста (проф. С.К. Евтушенко). Как известно, частота ишемических инсультов у лиц в возрасте от 18 до 35 лет в общей популяции составляет 2,5 случая на 100 000 населения, а в возрастной группе 35—45 лет — 12,9 случая. По данным мультивариантного регрессионного анализа, у пациентов в возрасте 19—50 лет были установлены следующие значения относительного риска для факторов, оказывающих наиболее выраженное влияние на развитие ишемического инсульта: аномалии цереброваскулярной системы — 25,44, диссекция — 21,46, кардиальная патология — 11,15, атеросклероз — 7,39, гипертензия — 5,69, мигрень — 3,59, дефекты коагуляции — 2,61, табакокурение — 2,16, интракраниальные опухоли — 1,82. Внедрение современного паттерна инструментального, биохимического, вирусологического и иммунологического обследования подобных больных позволит улучшить диагностику и будет способствовать эффективному лечению, а самое главное — обеспечит селективную первичную и вторичную профи-

лактику инсультов у лиц не только молодого, но и среднего возраста.

Клинико-гемодинамические особенности у больных ишемическим инсультом в острый период заболевания были систематизированы в докладе проф. А.А. Козелкина. Так, изменения церебральной гемодинамики у больных с мозговым ишемическим полушарным инсультом характеризуются снижением кровенаполнения сосудов каротидного бассейна преимущественно на стороне очага поражения. Выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS у таких больных в острый период зависит от степени нарушения параметров церебральной гемодинамики в каротидном бассейне и наличия дисциркуляции в субтенториальных структурах головного мозга.

В докладе проф. И.А. Григоровой на тему «Патогенетические и терапевтические аспекты ишемического инсульта» проанализированы результаты изучения влияния моделей атерогенеза на две микросомальные электронно-транспортные цепи: НАДФ·Н — система, связанная с цитохромом P450 в качестве конечного звена, и НАД·Н-система, связанная с цитохромом B5 в качестве акцептора электронов. Полученные данные свидетельствуют о том, что модельный атерогенез увеличивает все параметры микросомального окисления, кроме содержания цитохрома B5. Эти данные согласуются с изменением содержания фракций фосфолипидов в гепатоцитах, ускорением свободно-радикального перекисного окисления липидов и накоплением в организме экспериментальных животных свободных радикалов, перекисей, гидроперекисей, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида.

Современные подходы к лечению церебрального инсульта обсуждались в ряде докладов. Опыт и организация применения тромболитика при ишемическом инсульте были представлены в докладах профессоров Д.Р. Хасановой, С.А. Гроппа, Н.А. Шамалова. Для восстановления функционирования нейронов в зоне ишемической полутени, в которой критически снижен уровень кровотока, а фракция экстракции кислорода высокая и отсутствуют структурные изменения нейронов, наиболее эффективным методом в ранний период после развития инсульта является реканализация инфарктзависимой церебральной артерии, то есть тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. Однако восстановление/усиление мозговой перфузии с помощью тромболитика ограничено наличием существенных противопоказаний, высоким риском геморрагических осложнений, необходимостью надежной верификации вида инсульта и проведения не только компьютерной томографии (КТ) или магниторезонансно-томографического (МРТ) исследования, но и получения МРТ-изображений в ДВ- и ПВ-режимах.

Механізми діяння нейропротекції при інсульті були розглянуті в докладах В.І. Чернія і В.В. Афанасьєва, в яких була обґрунтована цілеспрямованість комбінованого призначення нейропротекторів. Так, проф. В.В. Афанасьєв підкреслює, що оптимальний цитопротектор повинен знижувати проявлення наслідків гіпоксического каскада, в першу чергу, — в проміжному обміні речовин, в утворенні гідроперексидів ліпідів і медіаторного дисбалансу. Цього можна досягти, використовуючи комбінацію препаратів, які необхідно призначати в певній послідовності. Вектор головного діяння складових успішної комбінації нейропротекторів повинен бути однонаправленим, хоча б в «рамках» одного гіпоксического дисбалансу. Послідовність призначення препаратів комбінації визначається основними показателями їх клінічної фармакометрії.

Проф. В.І. Черній в своєму доповіді показав, що класична ідеологія лікування ішемії мозку, представлення о «пенумбре», глутаматної ексцитотоксичності і т. д. передбачає застосування первинної і вторинної нейропротекції. Однак клінічні випробування великої кількості потенціальних нейропротекторних речовин дали негативні або розчаровуючі результати. Метааналіз міжнародних досліджень нейропротекції, проведений в США, виявив лише два нейропротектори — церебралізін і цитіколін, які відповідають критеріям доказової медицини. В той же час, недостатньо ефективне лікування важкої черепно-мозгової травми, мозкового інсульту і глобальної ішемії мозку вимагає перегляду стратегії нейропротекторної терапії: «первинна» нейропротекція повинна бути спрямована, в першу чергу, на відновлення реологічних властивостей крові, мікроциркуляції, ендотеліальної дисфункції, функціонального стану нейроглиї і гематоенцефалічного бар'єра, тобто на ділянку білого речовини, а не сірого. Лише після цього проводять «вторинну» нейропротекцію, впливаючу в основному на нейроніт.

В каскаді патобіохімічних реакцій, обумовлених ішемією, значиме місце займають порушення в нейромедіаторних системах і, в частині, в ГАМК-ергічній, що обумовлює застосування ГАМК-продовольств препаратів для корекції цих порушень. В доповіді проф. С.М. Кузнецової розглядалось вплив ГАМК-ергічних препаратів — Ентропа і Ноофена — на церебральну гемодинаміку, біоелектричну активність головного мозку, психоемоційний статус хворих, перенесених інсульту.

Алгоритми недиференційованої терапії інсульту були запропоновані в доповіді проф. С.А. Румянцевой. Своєчасна корекція всього блоку па-

тофізіологічних порушень, виникаючих при гострому інсульті, вимагає максимально раннього застосування комплексної церебропротекції (поміччю мозку) або цитопротекції (клітинної підтримки), які повинні включати вплив на всі ланки етіопатогенезу, зокрема — на ранні етапи ішемічного каскаду (гіпоксію, ішемію, глутаматно-кальцієвий інфлюкс, оксидантний стрес). Саме ці ранні ланки патогенезу в кінцевому підсумку запускають всі наступні порушення і локального, і системного гомеостазу.

Термін «цитопротекція» означає необхідність корекції порушень метаболізму і гомеостазу всіх залучених в патологічний процес клітинних популяцій: нейронів, гліальних клітин і структур гематоенцефалічного бар'єра. Необхідною складовою цитопротекції при інсульті повинно бути вплив на системи, забезпечуючі: адекватну вентиляцію (адекватне дихання і доставку кисню до еритроцитів); адекватне кровообігання і мікроциркуляцію; доставку тканинам харчових субстратів (харчування, переробка субстратів, всмоктування); адекватне функціонування систем кровотоку і імунотоксичності; адекватну детоксикацію і виведення оброблених субстратів тканинного метаболізму.

Роль і місце в клінічній неврології нейропротекції обговорювались в доповіді проф. А.А. Скоромця, який розглянув механізми діяння пептидного препарату Кортексин, володіючого мультимодальним впливом з високою терапевтичною ефективністю як в гострому, так і в реабілітаційному періоді інсульту.

Нові погляди на лікування інсульту розглянуті в доповіді проф. С.М. Виничука. Медикаментозна нейропротекція або захист нейронів від пошкоджуючого діяння ішемічного каскаду, нейрональної «смерті» на клітинному і молекулярному рівнях, або корекція його наслідків має важливе самостійне значення як одне з напрямків інтенсивної терапії гострого ішемічного інсульту. Воно ґрунтується на різних ефектах: стабілізації функції клітинних мембран, масивна деполаризація яких вважається основним критерієм невідворотного ураження клітин; угнетенні глутаматно-кальцієвої ексцитотоксичності і інших клітинних реакцій; впливі на оксидантний стрес нейронів — один з універсальних механізмів ураження ішемізованої тканини мозку — і на інші компоненти ішемічного і запального каскаду. В наше час з'явилися нові фармакологічні препарати, ефекти яких пов'язані з комплексним нейропротекторним впливом на нейрони ішемізованої тканини головного мозку, володіючи властивостями мембранопротекто-

ров и антиоксидантов. К таким средствам относится нетоксичный биофлавоноид кверцетин, который воздействует на активность ферментов (фосфолипаза A<sub>2</sub>, C, липоксигеназа, циклооксигеназа), стимулирующих гидролиз фосфолипидов клеточных мембран до арахидоновой кислоты, влияет на процессы перекисного окисления липидов, уменьшает продукцию свободных радикалов, стабилизирует метаболизм системы оксида азота.

Проблемам острой церебральной недостаточности у кардиохирургических больных был посвящен доклад проф. В.В. Никонова. Церебральные осложнения при кардиохирургических вмешательствах принято классифицировать на две группы: 1) преходящие нарушения, инсульт, смерть вследствие инсульта или гипоксической энцефалопатии; 2) ухудшение интеллектуальной функции, спутанность сознания, возбуждение, дезориентация, нарушение памяти. В связи с этим одно из основных направлений кардиохирургии — это защита сердца, мозга от ишемии и предупреждение развития осложнений. Для стабилизации состояния, профилактики и лечения поражения мозга кардиологическим больным с искусственным кровообращением назначали комбинированную терапию: биофлавоноиды (Корвитин, L-лизина эсцинат) и Цитофлавин. С учетом патогенетических особенностей развития патологии целесообразно также отказаться от промывки магистральной венозной резервуара аппарата искусственного кровообращения, тщательно удалять воздух из шприца перед внутривенной инъекцией, заменить болюсное введение препаратов на инфузионное, минимизировать манипуляции на аорте.

В проблеме инсульта важное место занимают вопросы системы реабилитации. На конференции эта тема обсуждалась в докладах профессоров Л.А. Черниковой, А.А. Козелкина, С.М. Кузнецовой. Современные аспекты комплексной реабилитации с использованием новейших технологий осветила проф. Л.А. Черникова. В настоящее время интенсивно развиваются новейшие технологии для реабилитации больных с двигательными нарушениями. Эти технологии представляют огромный интерес, потому что они в большей степени, чем традиционные методы, соответствуют основным принципам современной теории двигательного обучения. Вместе с тем, необходимо определить возможности этих технологий в зависимости от давности заболевания, клинической картины двигательных нарушений. Нуждаются в разработке методические подходы к применению этих технологий у больных с двигательными нарушениями различной этиологии. Основные тенденции в современной нейрореабилитации следующие: раннее начало; интенсификация реабилитационных технологий; проведение реабилитации в среде, максимально приближенной к реальной; обеспечение

процесса реабилитации высокой мотивацией; обеспечение процесса реабилитации объективной информацией о ходе и качестве выполнения задания (адекватной обратной связью).

В докладе к. м. н. С.Е. Хатьковой особое внимание было уделено коррекции постинсультной спастичности. Лечение спастичности осуществляют в случае абсолютного показания к его проведению, когда требуется устранение повреждающего фактора. Главная цель лечения во всех случаях — уменьшить аномальный сенсорный вход для снижения повышенной активности  $\alpha$ -мотонейрона (патогенетический принцип). Основные подходы: физические методы лечения (уход, физиотерапия, эрготерапия, лечение положением), кинезотерапия, лечение растяжением, ортезирование, шинирование, устранение боли); медикаментозная терапия; хирургические методы; ботулинотерапия.

В докладе проф. С.М. Кузнецовой на тему «Антиоксидантные препараты в системе реабилитации больных инсультом» систематизированы патофизиологические механизмы возникновения и прогрессирования оксидантного стресса и пути его коррекции у больных с церебральной сосудистой патологией. Одним из перспективных методов специфической терапии церебрального инсульта в настоящее время является применение антиоксидантов — специфических корректоров метаболизма мозга, действующих именно в условиях ишемии и гипоксии.

Большое количество докладов было посвящено патогенезу, клинике, диагностике и терапии психоэмоциональных и мнестических нарушений при заболеваниях нервной системы. Высокий процент депрессии при цереброваскулярных заболеваниях обусловил актуальность обсуждения эмоциональных нарушений. Принципы диагностики и терапии депрессий были освещены в докладах профессоров Т.Г. Вознесенской, Н.А. Маруты, Л.Н. Юрьевой, О.С. Чабана, С.М. Кузнецовой и Е.А. Хаустовой.

Пути фармакологической коррекции постинсультной депрессии освещены в докладе проф. С.М. Кузнецовой. Представлены все классы антидепрессантов, акцент сделан на мелатонинергическом антидепрессанте, который не только уменьшает проявления депрессии, но и нормализует биологические ритмы, улучшает сон. Показано, что Мелитор не только корректирует психоэмоциональную сферу, но и улучшает церебральную гемодинамику, гармонизирует биоэлектрическую активность головного мозга. Отмечены полушарные особенности действия Мелитора: у больных с левополушарным инсультом препарат оказывает более значительное терапевтическое действие.

Вопросы когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях были освещены в докладах профессоров И.В. Дамулина, Н.Ю. Бачин-

ской, Е.А. Стаиной, В.А. Яворской. В частности, в докладе проф. В.А. Яворской рассмотрены особенности когнитивных нарушений при вертебрально-базиллярной недостаточности, так как когнитивные нарушения часто представляют собой сложную проблему для пациентов и их окружения. Учитывая, что дефицит ацетилхолина в мозге является общим для всех дементирующих процессов, необходимо использовать какой-либо из 4 препаратов (3 ингибитора холинэстеразы и Мемантин). Начинать лечение следует как можно раньше при любых формах когнитивной недостаточности. Выбор фармакотерапии для лечения деменции должен основываться на переносимости, профиле побочных действий, удобстве приема и стоимости лекарственных средств.

Новые перспективы в лечении рассеянного склероза были представлены в докладе проф. Номана Путзки, который проанализировал результаты последних клинических исследований препарата Авонекс, свидетельствующие о его высокой эффективности для лечения рассеянного склероза. Опыт применения этого препарата поделилась проф. Н.П. Волошина.

Современную тактику ведения больных с рассеянным склерозом представила в своем докладе проф. Л.И. Соколова. Эта тактика предусматривает своевременную диагностику заболевания на начальном этапе с назначением адекватной терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза с целью предупреждения не только повторных обострений, но и развития необратимых изменений в веществе мозга и его атрофии. В ряде случаев диагноз «рассеянный склероз» требует уточнения или пересмотра путем проведения дифференциальной диагностики на этапе развернутой картины заболевания. В случае подтвержденного рассеянного склероза лечение препаратами, изменяющими течение заболевания, необходимо начинать как можно раньше, до развития стойкого неврологического дефицита. Прогрессирующий вариант течения рассеянного склероза требует активного лечения с включением кортикостероидных и цитостатических препаратов, с учетом особенностей его патогенеза. В качестве дополнительной терапии при всех вариантах течения можно применять популярные в нашей стране вазоактивные, нейрометаболитные, антиоксидантные препараты, витамины группы В и симптоматическое лечение.

Вопросы патогенеза клинического течения и терапии нейроинфекций были изложены в докладах профессоров В.А. Зуева, Е.П. Деконенко, В.А. Исакова и к. м. н. И.Л. Левченко.

Вирус простого герпеса типа 1 является причиной одного из наиболее тяжелых энцефалитов — герпетического, который поражает взрослых и детей в возрасте старше 6 мес. Частота его составля-

ет 3—4 случая на 1 млн населения в год. Удельный вес в структуре вирусных энцефалитов — 20 %. Летальность в нелеченных случаях — 70—80 %. Для этого вида энцефалита характерно образование некрозов мозга в височных и лобных отделах, лимбической системе с преимущественным поражением серого вещества. Применение ацикловира для лечения больных герпетическим энцефалитом уменьшает летальность более чем в 5 раз по сравнению с нелечеными случаями, уменьшает тяжесть течения, улучшает исходы заболевания, уменьшает количество двигательных нарушений (парезов, параличей).

Клинические типы течения и современные критерии диагностики рассеянного энцефаломиелита были представлены в докладе д. м. н. Е.А. Мяловицкой. Острый рассеянный энцефаломиелит возникает после вирусных инфекций (корь, ветряная оспа, эпидемический паротит, инфекции дыхательных путей, кишечные инфекции), реже — на фоне бактериальной инфекции. Ведущую роль в патогенезе заболевания играет и высокий уровень сенсибилизации к основному белку миелина, что сопровождается продукцией аутоантител, распространенной демиелинизацией. Учитывая разнообразие течения острого рассеянного энцефаломиелита, для клинической неврологии важным является возможность прогнозирования мультифазного типа течения заболевания и его трансформации в рассеянный склероз, что позволит выбрать правильную тактику лечения при первых проявлениях демиелинизирующего заболевания.

Новые диагностические технологии в неврологии были представлены в докладах российских, украинских, французских ученых. Вопросы трансформации очага поражения и сведения о динамике очага в острый период инсульта освещены в докладе к.м.н. А.С. Суслина. Показано, что перфузионная КТ дает возможность оценить размеры инфаркта, состояние пенумбры за счет соотношения мозгового кровотока и объемного кровотока в зоне ишемии, а использование КТ- и МР-ангиографии более информативно, чем прямая ангиография. Также метод КТ может быть использован для выявления геморрагического пропитывания при ишемическом инсульте.

Вопросы диагностики геморрагических инсультов, в частности внутримозговых кровоизлияний, обсуждались в докладе к. м. н. В.В. Болюха. Была рассмотрена информативность различных режимов МРТ для диагностики геморрагических инсультов. Режим T2 используется для выявления острых геморрагий, геморрагических осложнений после тромбозиса, отложений гемосидерина в ишемическом очаге, а также для установления характера атеросклеротических бляшек при МР-ангиографии. Так, выявление накопления в бляшках макрофагов свидетельствует о наличии воспаления

внутри бляшки. В режиме FLAIR (подавление сигнала воды) может быть выявлена геморрагическая трансформация ишемического очага (кровь имеет более высокий сигнал). Режим DWI используют для выявления отека, подтверждения ишемии мозга. Новый метод МРТ — нейроваскуляризация катушка — позволяет представить кровоснабжение мозга от дуги аорты до виллизиевого круга (объемная ангиография).

В докладе проф. В.В. Гнездицкого представлен метод количественной оценки функционального состояния структур мозга и его пластичности при нарушении речи, когнитивных нарушениях. Компьютерная ЭЭГ и вызванные потенциалы являются доступными методами, а некоторые их характеристики остаются важными для объективной неинвазивной оценки функционального состояния мозга при очаговых поражениях, особенно при многократном обследовании. У больных с корковой постинсультной афазией в 78 % случаев в левом полушарии выявляется отчетливый очаг патологической медленной активности (дельта-очаг) различной выраженности по сравнению с подкорковой афазией, при которой очаговые изменения выявлены только в 20 % случаев.

Ряд докладов был посвящен ультразвуковым методам диагностики в неврологии. В своем докладе на тему «Ультразвуковая диагностика патологической извитости брахиоцефальных артерий» к. м. н. Е.В. Лисовский показал, что в основе классифицирования патологической извитости должна лежать оценка ее гемодинамической значимости. Гемодинамически незначимая извитость может быть охарактеризована как деформация артерии, если можно отчетливо определить форму извитости (С- или S-образная). Гемодинамически незначимой петлеобразной деформации не встречается в связи с тем, что эта форма извитости всегда вызывает стенозирование просвета артерии. В том случае, если определить форму гемодинамически незначимой извитости отчетливо не удастся, ее следует обозначить как нарушение хода артерии.

К. м. н. В.И. Калашников осветил проблему синдрома позвоночной артерии — комплекса церебральных, сосудистых, вегетативных синдромов, возникающих вследствие поражения симпатического сплетения позвоночной артерии, деформации ее стенки или изменения просвета. Эффективность лечения синдрома позвоночной артерии не-

разрывно связана с качеством и своевременностью диагностики данной патологии. Необходимо ввести в амбулаторную неврологическую и ортопедическую практику стандарты комплексного лучевого обследования (функциональная рентгенография, магнитно-резонансная и спиральная компьютерная томография, ультразвуковая диагностика) всех пациентов с вертебральными жалобами и клиническими проявлениями синдрома позвоночной артерии.

В докладе Ю.О. Сагильдиной показано, что интраоперационное транскраниальное доплерографическое мониторирование средней мозговой артерии играет существенную роль при проведении операций на сонных артериях и позволяет своевременно выявить эпизоды микроэмболии, гипоперфузии, что улучшает исход и уменьшает количество осложнений оперативного лечения.

Во время работы конференции был проведен ряд спутанных симпозиумов: компании USB на тему «Головокружение и когнитивные расстройства. Современные представления и принципы лечения»; компании «Сервь» — «Депрессивные и когнитивные нарушения в практике врача-невролога: диагностика и принципы терапии»; компании «Олфа» — «Нейрометаболическая терапия при заболеваниях центральной и периферической нервной системы»; компании «Никомед» — «Новые перспективы в лечении рассеянного склероза»; компании «Фармак» — «Боль»; компании «Здорово» — «Нейропротекция — роль и место в клинической неврологии»; компании «Фармасофт» — «Актуальность оксидантного стресса в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. Современные тенденции лечения больных с нарушениями мозгового кровообращения»; компании «Мегаком» — «Актуальные вопросы витаминотерапии в неврологии».

26 апреля в рамках работы конференции было проведено общее собрание членов Международной ассоциации неврологии и нейронаук, а также круглые столы на темы «Перспективы сотрудничества по проблеме цереброваскулярных заболеваний», «Перспективы сотрудничества по проблеме нейродегенеративных заболеваний», «Перспективы сотрудничества по проблеме боли в неврологии», «Перспективы сотрудничества в сфере образования». По итогам собрания была принята резолюция о продолжении сотрудничества неврологов стран СНГ.

*Подготовила д. мед. н., проф. С.М. Кузнецова  
ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев*

**Шановні читачі!**

Якщо ви бажаєте отримувати «Український неврологічний журнал» у 2010 році, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 156, передплатний індекс 96474; вартість одного номера 21 гривня 76 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, 8а  
 Редакція «Українського неврологічного журналу».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.



Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач		Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																									
Код:		Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																			
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	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:						МФО банку:																			
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Заява на переказ готівки

Квитанція

# Український неврологічний журнал

## Анкета читача

Прізвище, ім'я, по батькові \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Спеціальність \_\_\_\_\_

Спеціалізація \_\_\_\_\_

Науковий ступінь та звання \_\_\_\_\_

Категорія \_\_\_\_\_

Місце роботи \_\_\_\_\_

Посада \_\_\_\_\_

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Домашня адреса \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Службовий телефон \_\_\_\_\_

Домашній телефон \_\_\_\_\_

Адреса електронної пошти (e-mail) \_\_\_\_\_

Чи зацікавлені ви у публікуванні своїх статей  
в «Українському неврологічному журналі»? \_\_\_\_\_

Підпис \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**Заповнену анкету відправте поштою на адресу:  
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а  
Редакція «Українського неврологічного журналу»**



## 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 напрямі.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідні 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 ідентичними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

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