

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 2 (23)
2012

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку
наукових фахових видань України

Додаток до постанови президії ВАК України
від 26 травня 2010 р. № 1-05/4

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2012

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. І. Боброва (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

І. З. Самосюк (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

В. В. Кузнєцов (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. М. Дзюба (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Т. І. Нєгрич (Львів)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 7-ВР від 30.05.2012 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. 12,56
Замовлення № 0212N
Наклад – 2100 прим.
Формат 60 × 84/8
Папір крейдований, друк офсетний
Підписано до друку 15.06.2012 р.

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

(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 знаками © та □ друкуються на правах реклами

© Український неврологічний журнал, 2012 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2012

Передплатний індекс 96474

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

7 **Останні досягнення у діагностиці та лікуванні герпесвірусних нейроінфекцій людини**

Д.В. МАЛЬЦЕВ

*Recent advances in human herpesvirus neuroinfections
diagnostics and treatment*
D.V. MALTSEV

ОГЛЯДИ

22 **Нейроспецифічні білки у пацієнтів з мозговим інсультом**

А.Е. БЕРЕЗИН

*Neurospecific proteins
in patients with cerebral stroke*
A.Ye. BEREZIN

28 **Когнітивна дисфункція в патогенезі розсіяного склерозу**

С.Я. КИРИЛЮК

Cognitive impairment in pathogenesis of multiple sclerosis
S.Ya. KYRYLIUK

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

37 **Корекція остеодіфіцитних змін у осіб, які перенесли ішемічний півкульний інсульт**

М.С. МИСУЛА, С.І. ШКРОБОТ

*Osteodeficiency changes correction
in patients sustained ischemic hemispheric stroke*
M.S. MYSULA, S.I. SHKROBOT

42 **Влияние холина альфосцерата на некоторые звенья патогенеза отека-набухания головного мозга у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой и мозговим інсультом**

Т.В. ЧЕРНИЙ, Г.А. ГОРОДНИК, В.І. ЧЕРНИЙ, І.А. АНДРОНОВА

*Effect of choline alfoscerate on some pathogenesis links
of brain edema and swelling in patients
with severe traumatic brain injury and stroke*
T.V. CHERNII, G.A. GORODNIK, V.I. CHERNII, I.A. ANDRONOVA

55 **Методологічні підходи до клінічного трактування результатів електроміографічної діагностики шийної радикулопатії**

А.І. ТРЕТЬЯКОВА

*Methodological approaches to clinical interpretation
of the cervical radiculopathy electromyographic diagnosis results*
A.I. TRET'YAKOVA

62 **Взаємозв'язок симптому Хвостека III і рефлексу Россолімо—Вендеровича з патологічними змінами у шийному відділі хребта при вертебробазиллярній недостатності мозкового кровообігу**

О.М. КОЗАР-ГУРИНА

*The relationship of Chvostek III symptoms
and Rossolimo–Venderovich reflex
with pathological changes in the cervical spine
with vertebral basilar vascular insufficiency*
O.M. KOZAR-GURINA

- 66 Чувствительность метода мультифокальных вызванных потенциалов, связанных с событием, в оценке когнитивных функций, объективизации ремиссии и ранней диагностике обострений у больных рассеянным склерозом**

A.B. МОРОЗОВА

Sensitivity of the method multifocal event-related potentials in evaluation of cognitive functions, objective remission and early diagnosis of acute exacerbations patients with multiple sclerosis
A.V. MOROZOVA

- 72 Застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти та комплексу вітамінів групи В у лікуванні хворих на розсіяний склероз**

Л.І. СОКОЛОВА, Г.В. ГУДЗЕНКО, І.С. ЛОБАНОВА,
Т.О. КОБИСЬ, В.Ю. ГОРБЕНКО

Alfa-lipoic acid and vitamin B complex in patients with multiple sclerosis
L.I. SOKOLOVA, G.V. GUDZENKO, I.S. LOBANOVA,
T.O. KOBYS, V.Yu. GORBENKO

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 79 Поліпшення функціонального відновлення та регенерації нервів, зменшення зони рубцювання після операцій на периферичних нервах у щурів на тлі застосування цитиколіну**

R. OZAY, A. BEKAR, H. KOCAELI, N. KARLI, G. FILIZ, H. ULUS

Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats
R. OZAY, A. BEKAR, H. KOCAELI, N. KARLI, G. FILIZ, H. ULUS

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

- 84 Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов**

С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Sleep disturbances in depression: new possibilities of antidepressants
S.G. BURCHINSKII

- 90 Вплив Цераксону (цитиколіну) на моторні та немоторні вияви хвороби Паркінсона**

Я.Є. САНОЦЬКИЙ, С.Я. КИРИЛЮК, Н.М. ОСТРОВСЬКА,
М.Б. ФЕДЕВИЧ, Л.В. ФЕДОРІШИН

Ceraxon (cytocoline) impact on motor and nonmotor Parkinson's disease manifestations
Ya.Ye. SANOTSKYI, S.Ya. KYRYLIUK, N.M. OSTROVSKA, M.B. FEDEVYCH, L.V. FEDORYSHYN

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- 95 Диагностика и хирургическое лечение спинальных гемангиобластом**

Е.И. СЛЫНЬКО, А.Н. ХОНДА

Diagnosis and surgical treatment of spinal hemangioblastomas
Ye.I. SLYNKO, A.N. KHONDA

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

- 104 За матеріалами зарубіжних видань**

Підготувала К.В. АНТОНЕНКО

By the foreign publications
Prepared by K.V. ANTONENKO

- 106 Захист дисертацій**

- 107 До уваги передплатників**

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



Д.В. МАЛЬЦЕВ

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

Останні досягнення у діагностиці та лікуванні герпесвірусних нейроінфекцій людини

Розглянуто клінічну гетерогенність герпесвірусних нейроінфекцій людини, специфічні і рідкісні неврологічні вияви, зумовлені різними видами герпесвірусів, особливості інструментальної і лабораторної діагностики залежно від виду вірусу для уникнення хибнонегативних результатів. Описано терапевтичні підходи з позицій доказової медицини. Обговорено аспекти застосування хірургічних втручань, ациклічних нуклеозидів, імунотерапії, стероїдів та симптоматичного лікування. Показано місце фамцикловіру у сучасному протівірусному лікуванні герпесвірусних нейроінфекцій. Впровадження наведених рекомендацій у клінічну практику сприятиме поліпшенню клінічних наслідків герпесвірусних нейроінфекцій в Україні.

Ключові слова: герпесвіруси, нейроінфекції, діагностика, лікування, фамцикловір.

Герпесвірусні нейроінфекції — це група гетерогенних захворювань нервової системи зі складним патогенезом, асоційованих з вірусами родини *Herpesviridae*. Відомо 8 видів герпесвірусів людини, які володіють деякими спільними властивостями: убіквітарністю, опортуністичністю і пантропізмом. Розрізняють α - (HSV-1, HSV-2, VZV), β - (CMV, HHV-6, HHV-7) та γ -герпесвіруси (EBV, HHV-8). Неврологічні ураження є типовими для всіх герпетичних агентів, причому найчастіше патологічний процес розвивається саме у центральній, а не у периферичній нервовій системі, як це вважалося раніше. Хоча частота таких ускладнень велика і є багато повідомлень, присвячених цій проблемі, досі у діагностиці і лікуванні герпесвірусних нейроінфекцій трапляється чимало помилок. Тому в представленій публікації наведено сучасні погляди на раціональну клінічну і лабораторну діагностику неврологічних хвороб, спричинених різними видами герпесвірусів, та описано терапевтичні втручання, впровадження яких у клінічну практику дасть змогу оптимізувати виявлення і лікування герпесвірусних нейроінфекцій людини.

HSV-1-нейроінфекція

HSV-1 — нейротропний α -герпесвірус, який перебуває в латентному стані у сенсорних гангліях

периферичних нервів, переважно — у гасеровому вузлі, та нейронах глибинних відділів скроневих часток і відомий як збудник так званого лабіально-го герпесу. До ЦНС потрапляє периферичним шляхом, через нюхові та трійчасті нерви [25]. Типова клінічна форма — спорадичний скроневий некротично-геморагічний енцефаліт — зумовлена саме шляхами міграції вірусу [15]. Уражаються темпоральні частки великих півкуль, переважно — їхні медіанні і передні відділи, та базальні зони фронтальних часток з одного чи обох боків. Описаний у пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом, дефіцитом окремих субкласів IgG, дефіцитом CD19-клітин, недиференційованою Т-лімфоцитопенією та дефіцитом природних кілеців [3]. Відомо, що основною причиною нейроінфекції є низка первинних селективних імунодефіцитів до вірусу на рівні природженого імунітету, пов'язаних з порушенням реалізації ранньої фази протівірусного захисту. Найчастіше трапляється автосомно-домінантний або рецесивний дефіцит молекул TLR-3, які розпізнають вірусну ДНК і запускають синтез інтерферонів 1-го типу, а саме α -, β - та λ -інтерферонів [38]. Описано мутації деяких білків внутрішньоклітинного каскаду, асоційованого з TLR-3, зокрема — UNC-93B, TRAF-3 і TRIF, за яких аналогічним чином порушується інтерферено-

генез [74]. Відомо також, що скроневи HSV-1-енцефаліт може розвиватися у контексті вторинного імунodefіциту, спричиненого СНІДом, злоякісними новоутвореннями, лейкомією, множинною мієломою, апластичною анемією, мієлодиспластичним синдромом, тяжкими опіками та ятрогенними чинниками, здебільшого — застосуванням цитостатиків, стероїдів та променевої терапії. Є одне повідомлення про розвиток HSV-1-енцефаліту в період прийому наталізумабу у хворого з розсіяним склерозом, хоча типовіше ускладнення — це прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, спричинена JC-вірусом. Також повідомлялося про розвиток HSV-1-нейроінфекції у пацієнта, який приймав інфліксимаб. Окремо слід виділити нейрохірургічні втручання як провокатори скроневого енцефаліту HSV-1. Існує низка повідомлень про розвиток нейроінфекції в імунокomпетентних осіб, однак у таких випадках зазвичай не проводили діагностику селективних імунodefіцитів.

Особливість клінічної картини — переважання психічних порушень над руховими, що може спричинити діагностичні помилки. Пригнічення свідомості варіює від приглушення до коми; іноді зберігається ясна свідомість або має місце лише сомноленція і дезорієнтація. Може виникнути шизоафективний розлад з параноїдальними виявами, дуже подібний до такого при шизофренії, або делірій з виразним психомоторним збудженням і потьмаренням свідомості, що нагадує білу гарячку. Можливі нюхові, смакові або слухові галюцинації. Типове порушення вищих кіркових функцій — сенсорна або сенсомоторна афазія, а також ретроградна амнезія, яка може супроводжуватися менш виразним антероградним порушенням пам'яті. Є кілька повідомлень про HSV-1-енцефаліт, який виявлявся виключно у вигляді транзиторної глобальної амнезії [56]. Іноді має місце сомнамбулізм [43]. Епілептичний синдром у вигляді складних парціальних припадків, які можуть зазнавати вторинної генералізації, полегшує клінічну діагностику, однак спостерігається лише у 40 % хворих. Описано випадки, коли єдиним клінічним виявом енцефаліту був тривалий безсудомний епілептичний статус, який помилково вважали коматозним станом або ністагмом, зумовленим ураженням мозочкових шляхів. Частота симптомів ураження пірамідних шляхів не перевищує 25 %. М'які та атипові форми енцефаліту формуються у кожного п'ятого хворого і здебільшого пов'язані з одnobічним обмеженим ураженням недомінантної скроневої частки.

Якщо раніше цю форму нейроінфекції розглядали виключно як однофазовий гострий процес, то сьогодні є багато повідомлень про пролонгований перебіг хвороби на тлі противірусного лікування, рецидиви нейроінфекції, які частіше трапляються у строки від 1 до 26 міс після первинного епізоду і можуть бути як клінічними, так і виключно радіоло-

гічними, та хронічний перебіг зі збереженням або наростанням симптомів, або появою нових клінічних феноменів, причому найдовший випадок з описаних перманентних форм нейроінфекції тривав 12 років [89]. Існує повідомлення про розвиток повільно прогресуючого синдрому Foix — Chavany — Marie у пацієнта з хронічним енцефалітом, спричиненим HSV-1 [75].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) позитивна лише на 3-тю добу захворювання, причому інформативнішими є знімки у режимах T2, FLAIR та дифузійно-зваженої візуалізації, на яких виявляють гіперінтенсивні вогнища, що виповнюють усю скроневу частку з одного чи двох боків і поширюються на фронтальні частки (рис. 1). Комп'ютерна томографія (КТ) позитивна лише починаючи з другого тижня. З її допомогою виявляють вогнища зниженої щільності з мас-ефектом і периферичним накопиченням контрасту. Найбільш ранній маркер — ЕЕГ, яка дає змогу виявити латералізовані періодичні епілептиформні розряди у відведеннях від лобно-скроневи часток уже протягом першої доби захворювання [30].

Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT) із застосуванням цистеїнового димеру техніцію-пертехнетату (^{99m}Tc-ECD) виявляє великі вогнища гіпоперфузії в лобно-скроневи відділах, а при використанні N-ізопропил-p-[123I]-йодоамфетаміну — зони посилення зворотного захвату, зумовлені зниженою естеразною активністю [16]. Позитронна емісійна томографія з флуоридеоксиглюкозою демонструє фокальний гіперметаболізм в корі ураженої скроневої частки і гіпокампі, однак вже через 1 міс після нейроінфекції спостерігають виразний гіпометаболізм у зазначених зонах [59]. Ці методи можна застосовувати у разі хибнонегативних результатів КТ і МРТ, які у деяких випадках отримують протягом усього періоду захворювання.

Дослідження ліквору дає змогу виявити незначний лімфоцитарний плеоцитоз та непропорційне підвищення рівня білка (клітинно-білкову дисоціацію), а в деяких випадках — гіпоглікорахію та ксантохромію. У багатьох пацієнтів показники ліквору не відрізняються від норми, що може бути перешкодою для правильної діагностики. Смертність сягає 70 %, причому в деяких випадках летальний наслідок розвивається вже протягом перших 48—72 год захворювання від транстеноторіального вклинення скроневи часток. В цьому випадку йдеться про фульмінантну форму захворювання. Застосування ациклічних нуклеозидів зменшує смертність до 30 %.

Диференційний діагноз слід проводити з пухлинами мозку скроневої локалізації, наприклад, гліобластомою, гранулоцитарною саркомою, первинною лімфомою ЦНС та олігодендрогліомою, а також з туберкульозним менінгоенцефалітом, нейролістеріозом, нейросифілісом, актиномікоз-

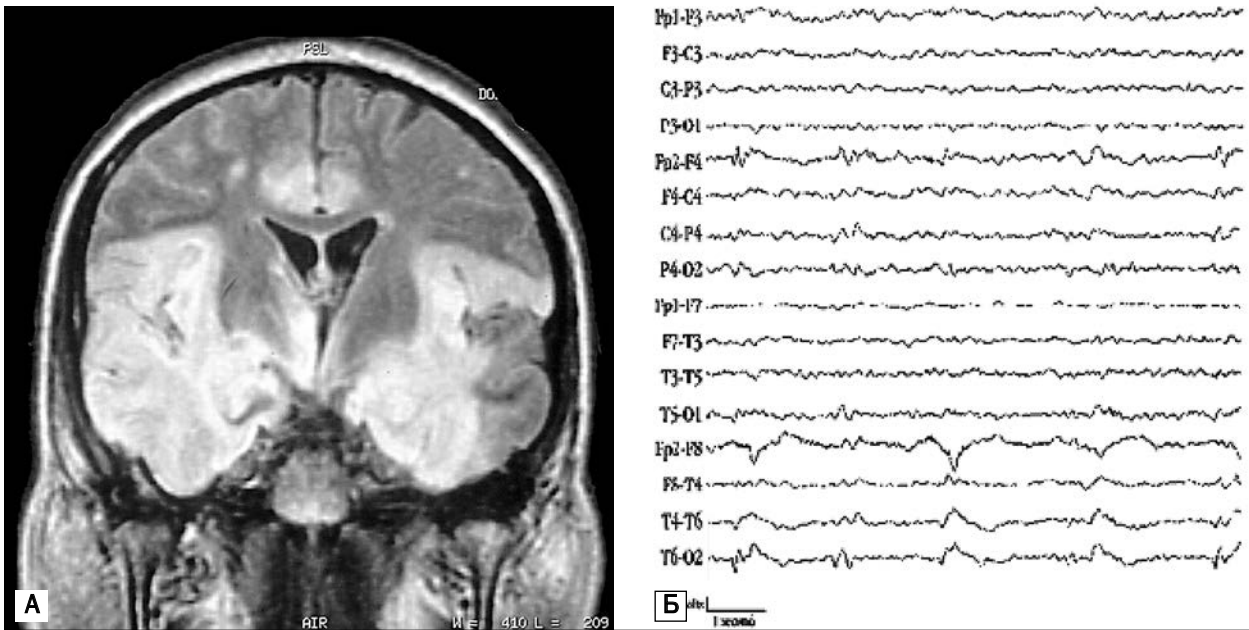


Рис. 1. МРТ головного мозку пацієнта з білатеральним скроневим HSV-1-енцефалітом, за даними Robin S. Howard (2003) (А), і латералізовані періодичні розряди на EEG (Б)

ним абсцесом, неврологічними формами хвороби Бехчета, лихоманкою Ку, системним червоним вовчаком, деякими іншими енцефалітами, зокрема японським та ентеровірусним енцефалітом, енцефалітом західного Нілу, Murray—Valley, Powassan і LaCross енцефалітами. Є кілька повідомлень про те, що синдром MELAS може маскуватися під HSV-1-енцефаліт, однак в одному випадку в пацієнта з цією генетичною хворобою розвинувся вторинний скроневий герпесвірусний енцефаліт.

До ускладнень скроневого енцефаліту належить гострий ретинальний некроз, який може виникнути як під час нейроінфекції, так і у найближчій та віддаленій період після неї [78]. Найбільший описаний термін між епізодом HSV-1-енцефаліту і некрозом сітківки сягає 20 років. Також до частих ускладнень відносять внутрішньочерепну кровотечу та паренхіматозну гематому, рідше спостерігається субарахноїдальний крововилив. У деяких пацієнтів виникають ішемічні інсульти, іноді — множинні інфаркти мозку. Аутизм описано як наслідок герпесвірусного енцефаліту у дітей та дорослих [33]. Є також описання артропатії Шарко. В одному повідомленні йдеться про розвиток синдрому Gerstmann's відразу за гострою фазою HSV-1-енцефаліту. Автоімунні ускладнення у вигляді синдрому Гійєна — Барре та стовбурового енцефаліту Бікерстаффа, зумовлені вірус-індукованим синтезом анти-CQ1b IgG, іноді виникають у таких пацієнтів, однак рідше, ніж у разі EBV-інфекції. Аневризматичну дилатацію мозкової судини описано у новонародженого з природженою ВІЛ-інфекцією, який переніс HSV-1-енцефаліт, хоча це ускладнення типовіше для VZV-інфекції. З-поміж

екстрацеребральних ускладнень слід виділити блокаду синусового вузла, атріовентрикулярну блокаду і поліморфну шлуночкову тахікардію, а також симпатотонічну ортостатичну гіпотензію, які розвиваються у деяких пацієнтів [76, 79].

До залишкових явищ після перенесеного скроневого HSV-1-енцефаліту належать нейропсихологічні порушення, особливо — в семантичній сфері [64]. Описано втрату професійних навиків у осіб, які займаються інтелектуальною або творчою діяльністю [32]. Персистуюча рефрактерна депресія та епілептичний синдром, який може бути асоційованим зі скроневим медіанним склерозом, — це також типові наслідки нейроінфекції. Рідкісним, але тяжким наслідком HSV-1-інфекції є синдром Ключера — Бюсі з феноменом гепероралізму, булімії та розладами емоційної поведінки [23]. Можливий розвиток аносії, аерофагії. У дітей може тривало зберігатися слухова агнозія. Іноді у пацієнтів відзначають вогнища кальцифікації в паренхімі мозку. Мультикістозна енцефалопатія належить до тяжких наслідків нейроінфекції [21].

Серозний лімфоцитарний HSV-1-менінгіт — також типовий вияв нейроінфекції, хоча в деяких випадках відзначають лише менінгізм. Існує повідомлення про ізольоване ураження фронтальних часток без залучення скроневої [80]. Також є публікації про лімбічний енцефаліт HSV-1-етіології, хоча ця форма характерніша для HHV-6-інфекції. До рідкісних форм нейроінфекції відносять також геморагічний лейкоенцефаліт, дієнцефальний енцефаліт з ураженням гіпоталамусу і розвитком синдрому неадекватної продукції антидіуретичного гормону або нецукрового діабету і ще рідше — картини пангіпо-

пітуїтаризму або недостатності переднього відділу гіпофіза з гіпотермією та гіпотензією [17], а також підкірковий енцефаліт з переважним залученням неостріатуму і розвитком хореоатетозу. Отримано лише три повідомлення про розвиток доведених таламічних енцефалітів HSV-1-етіології, причому в одному випадку мав місце білатеральний балізм, а в решті — унілатеральний нейропатичний больовий синдром на тлі низької концентрації IgG1 та IgG3 у сироватці крові [9]. У дітей описано хронічний гранулематозний HSV-1-енцефаліт, який виявляється прогресуючим геміпарезом і рефрактерним епілептичним синдромом з парціальними або генералізованими нападами. При біопсії зафіксовано гранулематозне запалення з вогнищами некрозу і мінералізації переважно у скроневих частках і острівці [53]. Існує кілька повідомлень про мультифокальний лейкоенцефаліт HSV-1-етіології, який нагадував гострий розсіяний енцефаломієліт. Є лише одне повідомлення про HSV-1-енцефаліт з ізолюваним мультифокальним ураженням сірої речовини півкуль. До рідкісних можна віднести також симетричне ураження зовнішньої капсули великих півкуль, описане S. Kimura та співавт.

Стовбуровий HSV-1-енцефаліт раніше вважали раритетною формою цієї нейроінфекції, однак нині є 24 повідомлення про поодинокі чи серійні випадки стовбурового енцефаліту, спричиненого HSV-1. Здебільшого уражається вароліїв міст, оскільки там міститься сенсорне ядро трійчастого нерва, вздовж волокон якого вірус потрапляє до стовбура мозку. Розрізняють ромбенцефаліт, коли має місце одночасне ураження мосту, довгастого мозку і мозочка, тобто структур, які походять із *rhombencephalon*, мезенромбенцефаліт, при якому додатково уражується середній мозок, переважно передній оперкулярний синдром, церебеліт, що є ізолюваним пошкодженням мозочка, бульбїт, коли залучений лише довгастий мозок з розвитком класичного бульбарного синдрому або синдрому Валленберга [77]. Існує кілька повідомлень щодо ізолюваного ураження середнього мозку. В деяких випадках при такій формі нейроінфекції формується тяжкий синдром перехресного мозочкового дішизу, пов'язаний з антероградним порушенням зв'язків через кортикопонтocereбелярні тракти і ретроградною деаферентацією по дентатоталамокортикальних проєкціях [81]. Частота квадриплегії при стовбуровому HSV-1-енцефаліті не перевищує 19 %. Смертність при стовбуровому енцефаліті сягає 41 %, а своєчасне застосування ациклічних нуклеозидів знижує частоту летальних наслідків до 22 % [52].

Якщо говорити про ураження спинного мозку, то можливий розвиток фокального, поперечного і так званого висхідного мієліту HSV-1-етіології, однак рідше, ніж при HSV-2- та VZV-нейроінфекціях [58]. Існує кілька описань вестибулярного нейроні-

ту, асоційованого з HSV-1, який може бути пов'язаний як з ураженням вестибулярного ганглію, так і лабіринту внутрішнього вуха. Кохлеовестибулярний неврит HSV-1-етіології з втратою слуху належить до рідкісних форм; до типових — неврит лицьового нерва. Немає повідомлень про ураження периферичних нервів у разі реактивованої HSV-1-інфекції.

Хоча вірусологічний метод залишається золотим стандартом у діагностиці HSV-1-нейроінфекції, на практиці його застосування обмежене у зв'язку з відтермінованістю результатів та низькою чутливістю, яка не перевищує 60 %. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) ліквору є надійним і швидким методом верифікації діагнозу, однак позитивні результати отримують лише у половини хворих [1]. У разі хибнонегативних результатів ПЛР застосовують порівняльні серологічні дослідження для ідентифікації феномену інтрацелюлярного синтезу протівірусних антитіл [24]. Як альтернативний метод запропоновано визначати олігоклональні смуги імуноглобулінів у спинномозковій рідині. Проте в деяких випадках всі тести є хибнонегативними, і діагноз можна підтвердити лише у разі виявлення вірусної ДНК у біоптатах мозку [28].

HSV-2-нейроінфекція

HSV-2 — нейротропний агент, відомий як збудник генітального герпесу. Класичною формою нейроінфекції є неонатальний енцефаліт, який розвивається у немовлят, коли період пологів збігається із загостренням генітального герпесу в матері. У дорослих HSV-2, як і HSV-1, може викликати аналогічні форми нейроінфекції із залученням головного мозку, однак набагато рідше. Специфічна форма нейроінфекції — доброякісний рецидивний серозний менінгіт Молларе. Встановлено, що однією з причин такого менінгіту є первинний дефіцит TLR-3, а другою — селективний дефіцит субкласу IgG1. Експресія молекули гістосумісності HLA-DRB1*01 є чинником ризику розвитку менінгіту Молларе HSV-2-етіології [48]. Цікавим є повідомлення Y. Audin та співавт. про HSV-2-енцефаліт, який імітував діабетичний кетоацидоз [8].

Ураження спинного мозку і периферичної нервової системи виникають частіше, ніж у разі HSV-1-інфекції. Типовим є синдром Елсберга, який включає сакральний радикуліт або радикуломієліт, і є наслідком доцентрового поширення вірусу із сакральних сенсорних гангліїв, де раніше патоген перебував у латентному стані. Описано кілька випадків поперечного мієліту на грудному рівні HSV-2-етіології [35]. Також повідомлено про низку висхідних мієлітів або радикуломієлітів у разі цієї інфекції.

VZV-нейроінфекція

VZV — нейротропний агент, відомий як збудник вітряної віспи під час первинної інфекції і оперізу-

вального герпесу у разі вторинної. Тяжкі неврологічні ускладнення розвиваються як після вітряної віспи, так і після гострого гангліоневриту. VZV-вірус може спричинити синдром Рамсая—Ханта, серозний менінгіт, мультифокальний лейкоенцефаліт, церебральні васкуліти, церебеліт або гостру мозочкову атаксію, оптичний неврит, ішемічний інсульт та синдром вогнищевої рухової слабкості внаслідок ураження моторних нейронів деяких периферичних нервів. Найтяжча форма цієї нейроінфекції — менінгоенцефаломієліт. S. Park та співавт. описали VZV-менінгіт, який за цитологічними даними нагадував лімфому [67]. Васкуліт церебральних судин — одна з найтипівіших форм VZV-нейроінфекції [66]. Розрізняють два варіанти захворювання — одновогнищевий гранулематозний ангіїт великих судин, який за клінікою нагадує ішемічний інсульт атеротромботичного генезу, та багатовогнищевий васкуліт дрібних судин, при якому переважають когнітивні порушення, розлади поведінки та епілептичний синдром. В останньому випадку на МРТ головного мозку в субкортикальних відділах білої речовини великих півкуль візуалізуються множинні невеликі вогнища гіперінтенсивного сигналу, що є за природою лакунарними інсультами (рис. 2). На відміну від розсіяного склерозу, немає вогнищ в субependимальних і перивентрикулярних зонах. Ангіїт великих судин часто призводить до формування аневризм та дисекцій. Мультифокальний некротичний лейкоенцефаліт VZV-етіології описано у пацієнтів зі СНІДом. Він нагадує демієлінізуючі захворювання ЦНС. Існують поодинокі повідомлення про ураження гіпоталамуса з формуванням синдрому неадекватної продукції антидіуретичного гормону. Якщо мати переносить вітряну віспу під час вагітності, то можливий

розвиток тяжкої VZV-нейроінфекції плоду. *Herpes zoster ophthalmicus* може бути причиною синдрому верхньої орбітальної щілини [49].

Поява типової екзантеми або хронологічний зв'язок з перенесеним оперізувальним герпесом полегшує діагностику, однак можливі епізоди реактивації VZV-вірусу у вигляді *herpes sine herpette*, а термін від моменту висипань на шкірі до наступної екзацербції може подовжуватися до 6 міс [44]. Типове неврологічне ускладнення — поперечний або фокальний мієліт на грудному рівні, що анатомічно відповідає дерматомеру, в якому раніше мав місце оперізувальний герпес. У разі поперечного мієліту виникає нижній спастичний парез, що може досягати плегії, парагіпестезія з рівня, який на два дерматомери нижче за зону ураження, та порушення функції тазових органів. При фокальному мієліті розвивається неповний або повний синдром Броун—Секара [90]. Описано менінгомієлорадикуліти і менінгополірадикуліти VZV-етіології, переважно в імуноскомпрометованих осіб. З первинних імунодефіцитів найтипівішою є асоціація з дефіцитом природних кілерів, а із вторинних — зі СНІДом. Описано тяжкі форми VZV-нейроінфекції у хворих із синдромом Луї—Барр. Серед уражень периферичної нервової системи, поряд з типовим гострим гангліоневритом, слід виділити плечовий плексит з переважним ураженням волокон, які формують променевий нерв [46]. Оптичний неврит може бути одно- і двобічним, перебігати з ураженням сітківки або за типом ретробульбарного невриту [51]. В деяких випадках спостерігають картину оптикомієліту. Впровадження вакцинації живою атенуваною вакциною для контролю над вітряною віспою призвело до появи VZV-нейроінфекцій, спричинен-

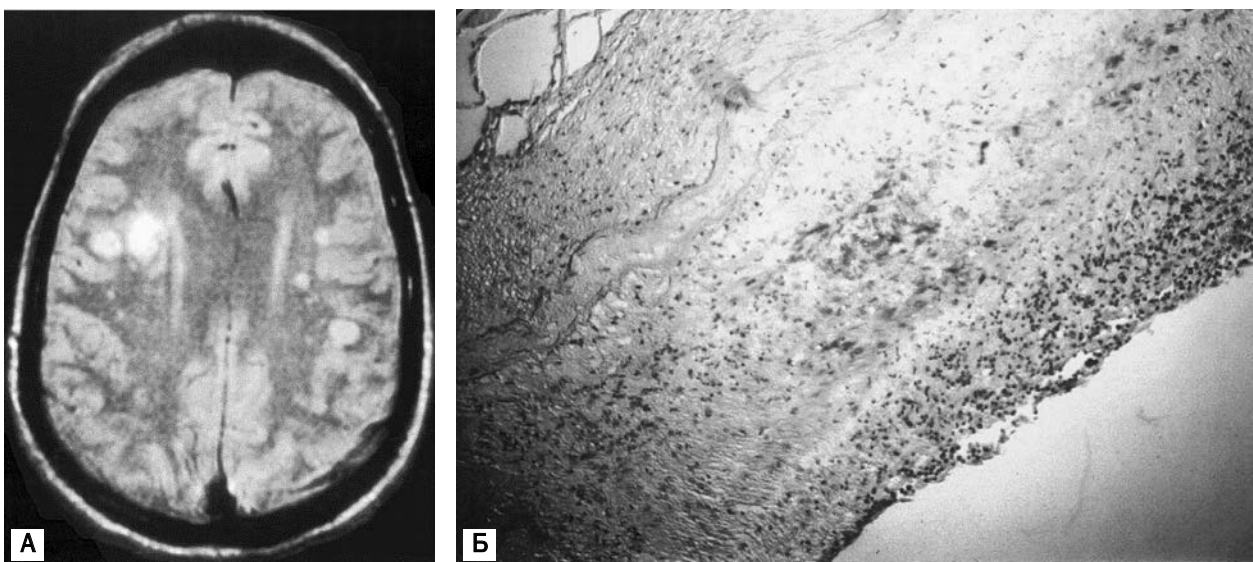


Рис. 2. МРТ-картина церебрального VZV-васкуліту (А) і дані імуногістохімічного дослідження біоптату ураженої артерії (Б) після додавання мічених специфічних імуноглобулінів до VZV (за даними Donald H. Gilden та співавт.)

них вакцинним штамом, переважно у пацієнтів з недиагностованим дефіцитом природних кілерів [31]. Постгерпетична невралгія — найпоширеніший больовий феномен, асоційований з герпесвірусною інфекцією [62].

EBV-нейроінфекція

EBV — лімфотропний агент, який уражає переважно В-лімфоцити і відомий як збудник інфекційного мононуклеозу. Нейроінфекції цей патоген спричиняє рідше, ніж α -герпесвіруси. Специфічна форма — первинна лімфома ЦНС, яка може локалізуватися у різних відділах головного мозку, а у разі скроневої локалізації нагадує HSV-1-енцефаліт [91]. У таких пацієнтів слід виключити дві форми Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому. Перша форма селективного імунodefіциту відома як синдром Дункана і пов'язана з дефіцитом SLAM-асоційованого протеїну, другу описано недавно. Вона зумовлена дефіцитом інгібітора апоптозу XIAP. Лімфоми можуть також розвиватися у хворих зі СНІДом та загальним варіабельним імунodefіцитом. Ще одна типова форма — післятрансплантаційний лімфопроліферативний синдром EBV-етіології із залученням ЦНС. Лімфогістіоцитарний гемофагоцитарний синдром з ураженням нервової системи, асоційований з EBV-інфекцією, описано у пацієнтів із синдромами Віскотта — Олдрича, Луї — Барр, Чедіака — Хігасі, Грісцелі, Ді Джорджи, а також з тяжким комбінованим імунodefіцитом. EBV-енцефаліт трапляється порівняно рідко. Вірус проникає до ЦНС гематогенним, а не трансневральним шляхом, тому уражаються переважно не скроневі частки, а ті відділи, які мають найкраще кровопостачання. Типовою є реплікація вірусу у зоні

підкіркових ядер і таламусу з розвитком так званого підкіркового енцефаліту, який за нейровізуалізаційними даними може нагадувати японський енцефаліт (рис. 3). Найчастіше уражується саме палеостріатум з маніфестацією у вигляді транзиторного або постійного синдрому паркінсонізму [72]. Ще одна специфічна форма EBV-нейроінфекції — синдром «Аліси в країні чудес» з тяжким порушенням функції сприйняття [69]. Є лише одне повідомлення про розвиток скроневого EBV-енцефаліту, який за клінічними та інструментальними ознаками імітував HSV-1-нейроінфекцію. Можливий також лімбічний енцефаліт з переважним порушенням функції пам'яті, однак найчастіше цю форму нейроінфекції спричиняє HHV-6. Кілька публікацій присвячені опису мультифокального геморагічного лейкоенцефаліту EBV-етіології з тяжким клінічним перебігом, який також відомий як хвороба Хьорста [10]. В одному з випадків мультифокального лейкоенцефаліту зафіксовано первинний вибірковий дефіцит γ -інтерферону [5]. Описано також стовбуровий EBV-енцефаліт і його сегментарну форму — церебеліт, причому такі нейроінфекції трапляються частіше, ніж у разі β -герпесвірусів. М. Khalil та співавт. повідомили про пухлиноподібну форму EBV-енцефаліту в зоні зорового тракту у реципієнта аlogenної нирки і підшлункової залози. Отримано також повідомлення про нейроінфекцію, спричинену EBV, яка нагадувала підгострий склерозуючий паненцефаліт, котрий зазвичай асоціюють з вірусом кори [42]. Найтяжча форма EBV-нейроінфекції — гострий менінгоенцефаломієлорадикуліт. У багатьох випадках МРТ і КТ не виявляють патологічні симптоми навіть при тяжких формах EBV-нейроінфекції, тому виникає потреба у проведенні позит-

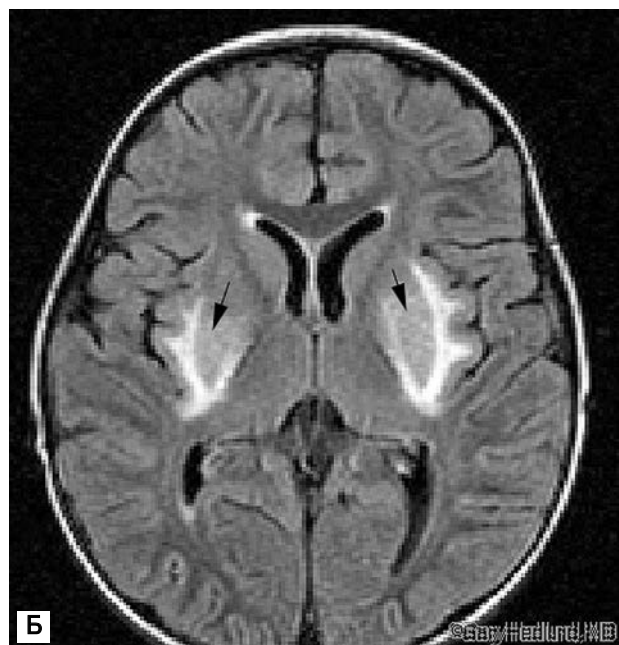


Рис. 3. Первинна лімфома ЦНС (А) і підкірковий енцефаліт (Б) EBV-етіології (за даними Red Book Online Visual Library)

ронно-емісійної томографії або радіосцинтиграфії мозку. Це часто не враховують клініцисти при веденні таких пацієнтів.

Типове тяжке автоімунне ускладнення хронічного мононуклеозу — синдром Гійсна — Барре і стовбуровий енцефаліт Бікерстаффа [4]. Є повідомлення про поперечні мієліти, спричинені EBV-інфекцією, однак такі форми нейроінфекції розвиваються рідше, ніж у разі α -герпесвірусів. Периферична нервова система при EBV-інфекції вражається рідше, ніж центральна. Описано плечовий плексит, вестибулярний нейроніт, неврит окорухового нерва та оптичний неврит EBV-етіології [4, 26, 27]. Існують лише поодинокі повідомлення про неврит лицьового нерва, асоційований з EBV-інфекцією. S. Visonіс та співавт. описали шийно-плечову радикулоплексопатію з блоками проведення EBV-етіології. У разі EBV-нейроінфекції часто позитивна ПЛР не лише ліквору, а й сироватки крові, що пов'язано з гематогенною дисемінацією патогену. У разі лімфом та інших лімфопроліферативних розладів ДНК EBV-вірусу можна виявити лише при дослідженні біоптатів, наприклад за допомогою ДНК-гібридизації *in situ*. Виявлення підвищених титрів IgG до раннього антигену вірусу допомагає при неінвазивній діагностиці.

CMV-нейроінфекція

CMV — лімфотропний агент, який належить до β -герпесвірусів і є збудником мононуклеозоподібного синдрому. Володіє вираженими опортуністичними властивостями і на відміну від інших герпесвірусів дуже рідко реактивується в імунокомпетентних осіб. Основна причина імуносупресії у разі CMV-нейроінфекції — СНІД та прийом цитостатиків у реципієнтів органів і тканин. CMV-енцефаліти описано у хворих з гіпер-IgM-синдромом, загальним варіабельним імунodefіцитом, дефіцитом аденозиндезамінази, синдромом Гуда, причому у таких пацієнтів часто розвиваються міоклонічні гіперкінези, а також із синдромами Віскотта — Олдрича та Луї — Барр. Розрізняють дві форми енцефаліту, спричинені CMV, а саме вентрикуліт і дифузний мікронодулярний енцефаліт. Вентрикуліт може бути розділений на хоріодит, хоріоependиміт, субependиміт, перивентрикуліт [6]. У клініці переважають симптоми внутрішньочерепної гіпертензії, гіперрефлексія, епілептичний синдром, що може досягати рівня горметонії, а також недостатність черепно-мозкових нервів компресійного генезу. Дифузний мікронодулярний енцефаліт характеризується хронічним перебігом з повільним прогресуванням і клінічно нагадує ВІЛ-енцефалопатію з переважними когнітивними та поведінковими порушеннями аж до деменції на початкових етапах і розвитком симптомів ураження пірамідних та екстрапірамідних шляхів, псевдобульбарного синдрому і порушення функції тазових органів у термінальну ста-

дію захворювання [37]. V. Jay та співавт. описали хронічний CMV-енцефаліт з рефрактерним епілептичним синдромом, що відповідав за клінічними та інструментальними виявами енцефаліту Расмусена [45]. У пацієнтів зі СНІДом описано м'які форми хронічного CMV-енцефаліту з розвитком корсаківського синдрому з типовими порушеннями функції короткочасної пам'яті. В інших пацієнтів цієї групи, навпаки, формуються великі пухлиноподібні вогнища в зоні великих півкуль з виразним масефектом і загрозливими клінічними симптомами, які можуть нагадувати церебральний токсоплазмоз або лімфому ЦНС [84]. Енцефаліт часто поєднується з ретинітом, що є ще однією специфічною ознакою CMV-нейроінфекції [68]. Описано автоімунні ускладнення реактивованої CMV-інфекції у вигляді синдрому Гійсна — Барре та енцефаліту Бікерстаффа, однак трапляються вони набагато рідше, ніж у разі реактивації EBV-інфекції. A. Kanzaki та S. Yabuki описали інше автоімунне ускладнення — гострий розсіяний енцефаломієліт.

CMV — основна причина природженої герпесвірусної нейроінфекції у людей. Інфікування ембріона або плода відбувається контактним шляхом крізь оболонки у зв'язку з персистенцією вірусу в статевих та сечовивідних шляхах матері. Вірус здатен чинити ембріотоксичний ефект, індукуючи спонтанний аборт протягом першого триместру вагітності, а також реалізовувати тератогенні впливи з розвитком різноманітних вад розвитку мозку, церебральних судин, венозних синусів та кісток черепа. Типовими є дисгенезія мозку, гідроцефалія та множинні перивентрикулярні кальцинати, однак можливі і глибші порушення аж до аненцефалії. V. Jay та співавт. повідомили про розвиток хронічного CMV-енцефаліту у 5-місячного немовляти з гемімегалоенцефалією як результат природженої форми нейроінфекції. Вентрикуломегалія при ультрасонографії в третій триместр вагітності — це інформативний скринінговий тест на природжену CMV-інфекцію. У немовлят CMV може бути причиною інфантильних спазмів.

Описано цитомегаловірусний мієліт, який може бути як моно-, так і мультифокальним з одночасним ураженням кількох рівнів спинного мозку. S. Kabins та співавт. описали висхідний радикуломієліт з тяжкою гіпоглікорахією CMV-етіології. Часто уражується периферична нервова система, що є особливістю цього герпесвірусу. Із краніальних нервів найчастіше уражується VIII пара. Типовим є залучення деяких периферичних нервів, здебільшого променевого, ліктьового та малогомілкового, у вигляді мононевриту або множинного мононевриту. Останній може поєднуватися із синдромом Горнера [39]. Існують повідомлення про поліневрити CMV-етіології [47]. Ізольований полірадикулярний синдром є специфічним для CMV-інфекції і дуже рідко спричиняється іншими герпесвіру-

сами [92]. Описано ретробульбарний оптичний неврит CMV-етіології, хоча ця форма нейроінфекції трапляється рідше, ніж у разі реактивації VZV-вірусу [68].

HHV-6-нейроінфекція

HHV-6 — лімфотропний агент, який уражає переважно Т-лімфоцити і відомий як збудник раптової екзантеми немовлят. Цей вірус — причина фебрильних судом у дітей. За результатами епідеміологічних досліджень, у таких пацієнтів підвищений ризик розвитку епілепсії в майбутньому [65]. Центральна нервова система уражається HHV-6 частіше, ніж периферична. HHV-6-вірус часто спричиняє нейроінфекції в імунокомпетентних осіб, що є особливістю цього патогену, а також фактором прогресування СНІДу. Реактивовані форми інфекції описано при синдромі Грісцелі та недиференційованих Т-лімфоцитопеніях. Можливий гематогенний шлях проникнення патогену до ЦНС, однак останнім часом продемонстровано ольфакторний механізм міграції вірусу, що пояснює високу частоту гіпокампульних уражень [40]. Типова клінічна форма нейроінфекції — двобічний лімбічний енцефаліт у реципієнтів алогенного кісткового мозку або стовбурових клітин пуповинної крові, рідше — у реципієнтів внутрішніх органів, наприклад, легень, серця та печінки [29]. Вірус репродукується переважно у гіпокампі, парагіпокампульних звивинах, мигдалеподібних тілах і острівцях. Виникають субфебрилітет, ажитація, дезорієнтація, фармакорезистентна інсомнія з ЕЕГ-картиною сну, галюцинації, переважно нюхові і смакові, рідше — слухові, порушення функції короткочасної пам'яті зі збереженням тривалої, епілептичний синдром, переважно у вигляді складних парціальних припадків з патерном скроневої медіанної епілепсії [36]. Типовими є вегетативні епілептичні напади. Можлива вторинна генералізація епілептичних пароксизмів; у деяких пацієнтів спостерігається епілептичний статус. Когнітивний дефіцит здебільшого стосується лише короткочасної пам'яті на відміну від скроневого HSV-1-енцефаліту, за якого часто втрачаються автобіографічні дані. В деяких пацієнтів формуються розлади за типом синдрому Верніке — Корсакова. Іноді амнезія — це єдиний вияв HHV-6-енцефаліту. В окремих випадках має місце синдром делірію, що зближує лімбічний HHV-6-енцефаліт зі скроневою формою HSV-1-нейроінфекції. Для того щоб візуалізувати одно- або двобічне ураження глибинних відділів скроневої частки при лімбічному HHV-6-енцефаліті, слід використовувати МР-томографи з величиною магнітної індукції не менше ніж 3 Тс, оскільки вірус має обмежену цитопатичну дію [36]. Необхідно проводити диференційний діагноз з лімбічним паранеопластичним енцефалітом. Останнім часом описано низку випадків лімбічного HHV-6-енцефаліту у пацієнтів

із синдромом гіперчутливості до медикаментів, зокрема до антиконвульсантів, алопуринолу і сульфаметоксазол-триметоприму [55]. J.R. Crawford та співавт. описали серію HHV-6-ромбенцефалітів у дітей з ураженням мозочка, варолієвого мосту та довгастого мозку і поодинокими вогнищами у великих півкулях. У клінічній картині типовими були епілептичний синдром, мозочкова атаксія, опсоклонус-міоклонус, симптоми ураження краніальних нервів, іноді — гемі- або квадриплегія [22]. Описано також мультифокальний лейкоенцефаліт з множинними вогнищами демієлінізації у білій речовині півкуль, який нагадує розсіяний склероз, або прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію [11]. Іноді хвороба має підгострий перебіг [18]. Проведення диференційного діагнозу є складним завданням, оскільки HHV-6-вірус відомий як тригер розсіяного склерозу і коінфекційний агент у деяких випадках JCV-нейроінфекції. Також складно ідентифікувати енцефалітичні епізоди у пацієнтів з розсіяним склерозом [57]. Можливі монофокальні форми лейкоенцефаліту, що імітують ішемічні інсульти. Термін «HHV-6-енцефалопатія» застосовують для позначення таких форм нейроінфекції, за яких має місце картина багатовогнищового ураження мозку, однак відсутні вияви загальноінфекційного і загальномозкового синдромів, а результати дослідження ліквору — у межах норми [63].

T. Nagasawa та співавт. описали особливу HHV-6-енцефалопатію з кластерними епілептичними пароксизмами під час загострення. HHV-6-вірус може бути тригером гострої некротичної енцефалопатії у генетично схильних осіб. Існують дві публікації, присвячені опису дієнцезального енцефаліту, спричиненого HHV-6, з розвитком синдрому неадекватної продукції антидіуретичного гормону. S. Yoshinari та співавт. описали HHV-6-енцефаліт з ураженням виключно фронтальних часток великих півкуль. Гострий церебеліт — рідкісна форма HHV-6-нейроінфекції. У дітей першого року життя HHV-6 може бути причиною інфантильних спазмів, причому частіше, ніж у разі CMV-інфекції. Як автономне ускладнення цієї інфекції у деяких пацієнтів розвивається гострий розсіяний енцефаломієліт.

Кілька публікацій присвячені мієлітам, спричиненим HHV-6-вірусом, зокрема поперечному мієліту. Існує повідомлення про неврит блокоподібного нерва HHV-6-етіології [82]. HHV-6-вірус також може спричинити оптичний неврит і неврит лицьового нерва [70]. Можливий також краніальний поліневрит [13]. Доступне лише одне повідомлення щодо менінгоорадикуліту HHV-6-етіології. Ураження спінальних нервів не характерне.

ПЛР ліквору часто дає хибнонегативні результати у разі захворювань нервової системи HHV-6-етіології, оскільки вірус формує малопродуктивні форми інфекції. Інформативнішими є олігоклональні смуги імуноглобулінів або порівняльні серо-

логічні дослідження для ідентифікації феномену інтрацелюлярного синтезу антитіл. Результати ПЛР сироватки крові часто негативні, оскільки вірус може використовувати трансневрально-лінійний шлях проникнення до ЦНС.

HHV-7-нейроінфекція

ДНК HHV-7 принаймні на 60 % гомологічна тій, що зумовлює подібність клініко-інструментальних симптомів нейроінфекцій, спричинених цими близькоспорідненими вірусами. Існує мало повідомлень щодо доведених HHV-7-нейроінфекцій, хоча наш практичний досвід свідчить про порівняно високу частоту таких ускладнень. HHV-7 відомий як найтипівший збудник синдрому хронічної втоми у людей. Може спричиняти такі ж форми нейроінфекції, як і HHV-6, однак найчастіше зумовлює менінгіт та лейкоенцефаліт, а не лімбічний енцефаліт. K.N. Ward та співавт. описали енцефаліт HHV-7-етіології з млявим парезом у імунотривалого 19-річного пацієнта у разі відтермінованої первинної інфекції [86]. Існує повідомлення про гострий HHV-7-мієліт, який виник через 11 міс після трансплантації алогенного кісткового мозку. P.K. Chan та співавт. описали фатальний стовбуровий енцефаліт HHV-7-етіології з множинними мікроскопічними геморагічними вогнищами і нейрональною дегенерацією у 8-річної пацієнтки на 11-ту добу інтрацелюлярної хіміотерапії після трансплантації кісткового мозку з приводу лімфобластичної лейкемії [19]. Є відомості про поєднання серозного менінгіту з тяжкою блювотою та оптичного невриту, спричинених HHV-7-вірусом, у дитини в післятрансплантаційний період. Існує повідомлення про енцефаломієлоадикуліт, зумовлений коінфекцією HHV-7 і CMV, у імунотривалого особи [34]. У разі HHV-7-інфекції на відміну від HHV-6 зазвичай інформативнішими є результати ПЛР ліквору і сироватки крові.

HHV-8-нейроінфекція

HHV-8 — це лімфотропний агент, відомий як збудник саркоми Капоші, хвороби Кастлемана і лімфоми первинного ексудату. Ним інфіковано 15—20 % населення. Володіє найвираженішими опортуністичними властивостями серед герпесвірусів, тому реактивується виключно у пацієнтів з тяжкою імуносупресією. За цією ознакою подібний до CMV. Ще однією особливістю вірусу є онкогенні властивості, що зближує його з іншим γ -герпесвірусом — EBV. Нейроінфекція у разі реактивації HHV-8-вірусу формується рідко. Описано неврологічні ускладнення саркоми Капоші, наприклад, пухлинне ураження мозочка з появою симптомів атаксії. Також відомо, що HHV-8-інфекція є мінорною причиною первинної лімфоми ЦНС у хворих на СНІД. Описано кілька випадків HHV-8-нейроінфекції, яка за клінікою нагадувала боковий аміотрофічний

склероз. HHV-8-вірус відомий також як фактор прогресії комплексу СНІД — деменція у гомосексуалістів. У нашій практиці був випадок однофазного енцефаломієліту HHV-8-етіології, який нагадував розсіяний склероз, у пацієнта з недиференційованою Т-лімфоцитопенією.

Сучасні лікувальні підходи при герпесвірусних нейроінфекціях

При гострих герпесвірусних нейроінфекціях принципово важливий якомога раніший початок специфічної терапії, що зумовлює необхідність своєчасного встановлення діагнозу. При хронічних нейроінфекціях необхідний тривалий курс лікування із застосуванням адекватних доз протівірусних хіміопрепаратів. У разі фульмінантного скроневого HSV-1-енцефаліту для запобігання транстензоріальному вклиненню проводять декомпресивну краніотомію, користь від якої продемонстровано в низці досліджень і клінічних спостережень [54]. У деяких випадках доводиться виконувати темпоральну лобектомію [73].

Протівірусні препарати з групи ациклічних нуклеозидів складають основу сучасної терапії герпесвірусних нейроінфекцій. До ацикловіру чутливі лише α -герпесвіруси, причому цей препарат ефективний не при всіх формах нейроінфекцій, спричинених такими агентами. Наприклад, у разі васкуліту VZV-етіології застосовувати ацикловір недоцільно, хоча в цілому VZV-вірус чутливий до цього ациклічного аналога гуанозину. За чутливістю до ацикловіру герпесвіруси можна розташувати у такому порядку: HSV-1, HSV-2, VZV > EBV, CMV > HHV-6, HHV-7, HHV-8. Ацикловір широко застосовують у разі скроневого HSV-1-енцефаліту або неонатального енцефаліту HSV-2-етіології. В першому випадку препарат призначають внутрішньовенно краплинно в два-три прийоми у дозі 10—15 мг/кг маси тіла на один прийом курсом 10—14 діб під контролем ПЛР ліквору, в другому — в дозі 250 мг/м² кожні 8 год протягом 10—14 діб. У подальшому необхідна тривала супресивна терапія пероральними формами ацикловіру, яку часто необгрунтовано ігнорують клініцисти.

Останім часом з'явилася багато повідомлень щодо резистентності α -герпесвірусів до ацикловіру, яка виявляється прогресуванням енцефаліту, незважаючи на призначення адекватної протівірусної терапії. Одна із причин такої стійкості — безконтрольне застосування препарату хворими до моменту неврологічного ускладнення, наприклад для лікування лабіального герпесу. Пізнє призначення препарату також є причиною резистентності. Рецидиви у ранній і віддалений період після перенесеного гострого епізоду нейроінфекції зазвичай є наслідком передчасної відміни протівірусного препарату або ігнорування оцінки імунного статусу пацієнта. Ацикловір може спричинити фор-

мування везикулярних висипань на шкірі, які можна сплутати з герпетичними, що часто буває підставою для помилкового діагностування резистентності до препарату [14].

У разі резистентності до ацикловіру в гострий період застосовують ганцикловір у дозі 5—10 мг/кг маси тіла на прийом в два-три прийоми протягом 10—14 діб з переходом на валацикловір у дозі 1000 мг/добу у разі HSV-1- і HSV-2-нейроінфекцій і 1500 мг/добу у разі VZV-інфекції. При церебральних васкулітах, індукованих VZV-вірусом, слід застосовувати дозу 3 г/добу. У разі герпесвірусних нейроінфекцій, спричинених β - і γ -герпесвірусами, стартовим препаратом при тяжкому гострому процесі є ганцикловір, який застосовують у дозі 10 мг/кг маси тіла на прийом у два-три прийоми протягом 10—14 діб під контролем ПЛР ліквору з переходом на прийом таблетованих форм ганцикловіру або валганцикловіру. Оскільки пероральних форм цього хіміопрепарату на ринку України немає, ми рекомендуємо застосування валацикловіру у дозі 3 г/добу протягом щонайменше 1 міс з подальшим прийомом препарату у підтримувальній дозі 1000 мг/добу протягом ще 1—2 міс. У разі резистентності до ганцикловіру, про яку неодноразово повідомляли у науковій літературі [7], призначають фоскарнет внутрішньовенно краплинно повільно в дозі 60 мг/кг на прийом в три прийоми протягом 10—14 діб [41]. Цей препарат може викликати дизелектролітемію і пов'язану з цим полінейропатію, яку часто плутають з прогресуванням герпесвірусної нейроінфекції [61]. Завжди слід відрізнати нейротоксичні ефекти ациклічних нуклеозидів і протисудомних медикаментів, призначених для пригнічення епілептиформної активності, від симптомів герпесвірусної нейроінфекції. У разі хронічних герпесвірусних нейроінфекцій доцільно обмежитися пероральною терапією валацикловіром [20].

Останнім часом на ринку України з'явився фамцикловір, який може бути альтернативою валацикловіру, оскільки він характеризується вищою селективністю щодо вірусної тимідинкінази і пов'язаною з цим меншою токсичністю, а також кращою біодоступністю і тривалішим періодом дії, ніж ацикловір і його валіновий ефір. Так, період внутрішньоклітинного напівжиття фамцикловіру становить 7—20 год, ацикловіру — лише 0,7—1 год, тому ефективність терапії у разі застосування фамцикловіру менше залежить від концентрації препарату в сироватці крові. При оперізувальному герпесі фамцикловір застосовують у дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 7—14 діб. У разі легких і помірних нейроінфекцій з ураженням ЦНС у дорослих доцільно застосовувати препарат у дозі 1000 мг на добу при HSV-1- і HSV-2, 1500 мг — при VZV, 3 г/добу — при EBV, CMV і 3—4 г/добу — при HHV-6, HHV-7 курсом не менше ніж 1 міс з подальшим зас-

тосуванням препарату в підтримувальних дозах 1000—1500 мг/добу протягом 1—2 міс [60].

Імуноглобулін у дозі 400—600 мг/кг маси тіла внутрішньовенно продемонстрував протівірусний ефект у низці невеликих досліджень. Особливо ефективний препарат при гематогенній дисемінації вірусу. Його слід застосовувати як додаткову терапію до ациклічних аналогів гуанозину. Останнім часом при герпесвірусних нейроінфекціях продемонстровано також антизапальну активність препарату, яка полягає в індукції синтезу ІЛ-10 у нервовій тканині, що забезпечує органопротекторний ефект. У хворих з демієлінізуючими захворюваннями показана здатність імуноглобуліну, введеного внутрішньовенно, стимулювати ремієлінізацію нервових волокон. Існує лише одне повідомлення про ефективність внутрішньом'язової специфічної імуноглобулінотерапії при герпесвірусних нейроінфекціях. Внутрішньовенна імуноглобулінотерапія показана при гіпо- і дисімуноглобулінеміях, які є типовою причиною реактивації зазначених вірусів. Йдеться про базисну терапію імунодефіцитного захворювання.

Препарати α -інтерферонів у дозі 1—3 млн МО внутрішньом'язово 1 раз на 2 доби продемонстрували ефективність при герпесвірусних інфекціях у низці невеликих досліджень [50]. Проведено два дослідження доцільності застосування β -інтерферонів як додаткової терапії при герпесвірусних нейроінфекціях. В обох випадках додаткова користь від призначення β -інтерферонів не продемонстрована, однак в одному з досліджень у підгрупі тяжких нейроінфекцій показано здатність препаратів поліпшувати клінічні наслідки захворювання [87]. Препарати γ -інтерферону продемонстрували ефективність у разі первинного дефіциту цього цитокіну.

Глюкокортикоїди виявилися ефективними для реалізації протизапального та протинабрякового ефекту в пацієнтів з герпесвірусними нейроінфекціями. Препарати призначають у дозі 30—60 мг за преднізолоном коротким курсом. Однак стероїди шляхом імуносупресії можуть потенціювати репродукцію опортуністичних герпесвірусів, погіршуючи клінічні наслідки захворювання, тому призначення таких препаратів має бути обґрунтовано [88]. З метою протинабрякового ефекту успішно апробовано штучне дихання у режимі гіпервентиляції та керовану гіпотермію [85]. Осмотичні та петльові діуретики мають обмежену ефективність. У разі епілептичного синдрому застосовують антиконвульсанти. Лише одне дослідження продемонструвало користь від застосування карбамазепіну при епілептичному синдромі у разі скроневого HSV-1-енцефаліту [83]. Однак є повідомлення про карбамазепін-індуковану гіпоімуноглобулінемію, яка негативно впливає на наслідки інфекції у зв'язку з ослабленням імунного нагляду над опортуністичним

патогеном [71]. Ламотриджин у разі ННВ-6-нейроінфекції продемонстрував в одному невеликому дослідженні не лише протисудомну активність, а й помірний протівірусний ефект, тому може вважатися препаратом вибору для купірування ННВ-6-індукованих епілептичних синдромів. Є кілька повідомлень про ефективність у разі герпесвірусних нейроінфекцій тимічних препаратів у режимі додаткової терапії, переважно — у хворих з клітинними порушеннями імунітету [2]. При EBV-нейроінфекції в одному з досліджень показано ефективність ронколейкіну — препарату рекомбінантного ІЛ-2 (фактора росту Т-лімфоцитів), а у разі вірус-індукованих лімфопроліферативних пухлин — ритуксимабу (моноклональних антитіл до молекул CD20 В-лімфоцитів). Не слід забувати, що велике значення має базисна терапія імунodefіцитного захворювання, яка неможлива без грамотної імунодіагностики.

Клінічний приклад

Хворий З., 56 років. Госпіталізований до Київської обласної психіатричної лікарні з психотичними виявами у вигляді симптомів параної, у зв'язку з чим встановлено попередній діагноз первинної психіатричної патології. Однак згодом у хворого розвинувся фебрилитет і епілептичний синдром зі складними парціальними нападами, які зазнавали вторинної генералізації, що змусило переглянути діагноз. Із симптомами потьмарення свідомості у вигляді делірію хворого переведено до відділення нейрохірургії, проведено МРТ головного мозку і люмбальну пункцію. На МРТ у T2-зваженому режимі та режимі FLAIR візуалізовано унілатеральне ураження скроневої частки мозку у вигляді поши-

реної зони гіперінтенсивного сигналу з перифокальним набряком і мас-ефектом (рис. 4). У спинномозковій рідині виявлено лімфоцитарний плейоцитоз (200 клітин/мкл) і незначне підвищення рівня білка. ПЛР ліквору ідентифікувала ДНК HSV-1. Стан хворого погіршився, і він перебував у комі. Установлено діагноз скроневого HSV-1-енцефаліту і негайно розпочато терапію ацикловіром у дозі 10 мг/кг маси тіла внутрішньовенно краплинно протягом 7 діб з подальшим застосуванням фамцикловіру у дозі 3 г/добу протягом 1 міс. Свідомість прояснилася на 3-тю добу лікування. Негативні результати ПЛР спинномозкової рідини отримано на 5-ту добу від початку терапії. В цей період явними стали розлади вищих психічних функцій у вигляді елементів сенсомоторної афазії і ретроградної амнезії. Крім того, мав місце легкий контралатеральний геміпарез, вияви якого зникли наприкінці першого місяця після захворювання. Розлади мови усунуто на третьому тижні.

Після курсу стаціонарного лікування хворого направлено до Інституту імунології та алергології для проведення імунодіагностики. На підставі імунологічного обстеження встановлено діагноз загального варіабельного імунодефіциту (Т-залежної гіпоімуноглобулінемії), який був причиною реактивації опортуністичного вірусу з розвитком тяжкої нейроінфекції. Виявлено такі сироваткові концентрації імуноглобулінів: IgM — 0,6 г/л, IgG — 5,0 г/л, IgA — 0,4 г/л, IgE — 5,2 МО/мл. Хворому призначено замісну внутрішньовенну імуноглобулінотерапію у дозі 600 мг/кг маси тіла на місяць протягом 1 року. Результати дослідження через 6 міс (IgM — 0,8 г/л, IgG — 12,0 г/л, IgA — 0,9 г/л, IgE — 5,0 МО/мл) і один рік (IgM — 0,8 г/л, IgG — 13,5 г/л,

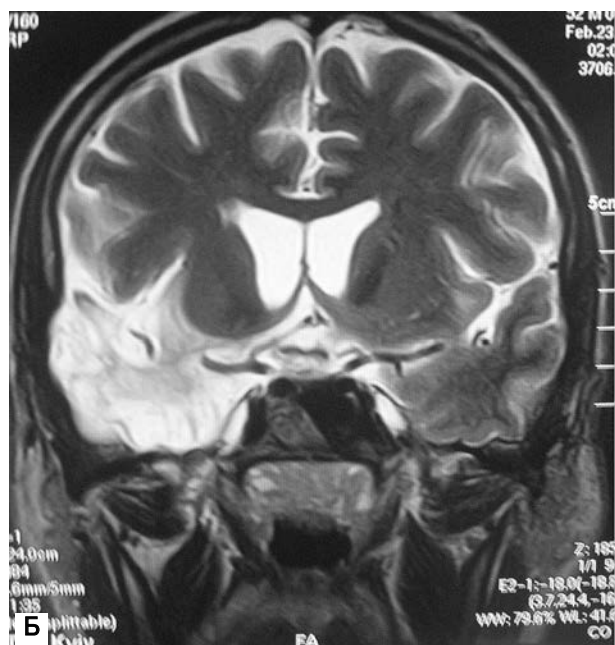


Рис. 4. МРТ головного мозку хворого З. в аксіальній (А) і фронтальній (Б) проекціях

IgA — 0,7 г/л, IgE — 4,3 МО/мл) після початку імуно-терапії продемонстрували нормальні рівні імуноглобулінів у сироватці крові, крім IgE, що свідчило про майже повну компенсацію імунодефіциту. Результати тестів через 6 міс після завершення лікування засвідчили збереження медикамент-індукованої компенсації імунної недостатності (IgM — 0,9 г/л, IgG — 11,6 г/л, IgA — 0,9 г/л, IgE — 12,3 МО/мл).

Згідно з останніми дослідженнями, внутрішньовенна імуноглобулінотерапія — це не лише замісне лікування, а й терапія, яка сприяє виликовуванню від загального варіабельного імунодефіциту, оскільки екзогенні імуноглобуліни стимулюють В-клітинні клони шляхом впливу на їхні Fc-рецептори, що було продемонстровано у нашого пацієнта. Через півтора року після перенесеного енцефаліту у хворого зберігалися лише помірні когнітивні розлади, особливо у семантичній сфері, а також порушення поведінки та анозмія.

Був також обстежений син хворого З., віком 24 роки, який звернувся до Інституту імунології та алергології з приводу невпинно рецидивуючого протягом останніх трьох років резистентного до лікування папіломатозу статевих органів. Методом ПЛР ідентифіковано 18-й тип вірусу папіломи людини. При імунологічному дослідженні також ідентифіковано гіпоімуноглобулінемію (IgM — 0,3 г/л, IgG — 2,6 г/л, IgA — 0,5 г/л, IgE — 2,3 МО/мл), на підставі чого встановлено діагноз загального варіабельного імунодефіциту і призначено внутрішньовенну імуноглобулінотерапію. Отже, хвороба імунної системи мала сімейний характер. З анамнезу встановлено, що у сина в дитинстві мав місце хронічний бронхіт з обструктивним компонентом і

серія двобічних бронхопневмоній, однак у пубертатному віці симптоми респіраторного ураження зазнали спонтанного регресу. Як відомо, загальний варіабельний імунодефіцит найяскравіше виявляється у віці до 3 років, від 15 до 25 років і в 55—60 років, що продемонстровано на прикладі цих споріднених пацієнтів. Про аналогічну асоціацію скроневого HSV-1-енцефаліту і загального варіабельного імунодефіциту раніше повідомляли М.К. Ansari, Jha Sanjeev (2010), а також L. Borish та співавт. (2011) [12].

Висновки

В публікації детально розглянуто клінічну гетерогенність герпесвірусних нейроінфекцій людини і зроблено акцент на специфічні і раритетні прояви, обумовлені різними видами герпесвірусів. Знання цих особливостей дасть змогу здійснювати ранню клінічну діагностику цих нейроінфекцій, що принципово важливо для досягнення сприятливих клінічних наслідків хвороби. Підкреслені нюанси інструментальної і лабораторної діагностики залежно від виду вірусу, врахування яких дозволить уникнути помилок при верифікації діагнозу за допомогою параклінічних методів. У розділі, присвяченому лікуванню, розглянуто сучасні ефективні терапевтичні підходи з акцентом на ациклічні аналоги нуклеозидів і імунотерапію виключно на підставі принципів доказової медицини. Впровадження цих рекомендацій в клінічну практику покращить діагностику та лікування герпесвірусних нейроінфекцій в Україні, які, на жаль, залишаються невідомими через брак ґрунтовних знань у клініцистів з цієї проблеми.

Література

- Adler A.C., Kadimi S., Apaloo C., Marcu C. Herpes simplex encephalitis with two false-negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting // *Case Rep. Neurol.*— 2011.— Vol. 3 (2).— P. 172—178.
- Aiuti F., Sirianni M.C., Fiorilli M. et al. A placebo-controlled trial of thymic hormone treatment of recurrent herpes simplex labialis infection in immunodeficient host: results after a 1-year follow-up // *Clin. Immunol. Immunopathol.*— 1984.— Vol. 30 (1).— P. 11—18.
- Almerigogna F., Fassio F., Giudizi M.G. et al. Natural killer cell deficiencies in a consecutive series of children with herpetic encephalitis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 24 (1).— P. 231—238.
- An J.Y., Yoon B., Kim J.S. et al. Guillain-Barre syndrome with optic neuritis and a focal lesion in the central white matter following Epstein-Barr virus infection // *Intern. Med.*— 2008.— Vol. 47 (17).— P. 1539—1542.
- Andersson J., Isberg B., Christensson B. et al. Interferon gamma (IFN-gamma) deficiency in generalized Epstein-Barr virus infection with interstitial lymphoid and granulomatous pneumonia., focal cerebral lesions, and genital ulcers: remission following IFN-gamma substitution therapy // *Clin. Infect. Dis.*— 1999.— Vol. 28 (5).— P. 1036—1042.
- Ando T., Mitani N., Yamashita K. et al. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in a reduced-intensity conditioning cord blood transplant recipient // *Transpl. Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 12 (5).— P. 441—445.
- Arslan F., Tabak F., Avsar E. et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus encephalitis in a hematopoietic stem cell transplant recipient // *J. Neurovirol.*— 2010.— Vol. 16 (2).— P. 174—178.
- Aydin Y., Ustun I., Erol K. et al. Herpes simplex type-2 encephalitis masked by diabetic ketoacidosis // *J. Natl. Med. Assoc.*— 2005.— Vol. 97 (5).— P. 722—724.
- Baik J.S., You S.J., Lee M.S. Bilateral ballism after herpes encephalitis with thalamic lesion // *Parkinsonism. Relat. Disord.*— 2010.— Vol. 16 (4).— P. 303—304.
- Befort P., Gaillard N., Roubille C., Quellec A.L. Hemorrhagic leukoencephalitis linked to Epstein-Barr virus in an adult patient // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2010.— Vol. 112 (9).— P. 829—831.
- Beovic B., Pecaric-Meglic N., Marin J. et al. Fatal human herpesvirus 6-associated multifocal meningoencephalitis in an adult female patient // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 33 (12).— P. 942—944.
- Borish L., Ayars A.G., Kirkpatrick C.H. Common variable immunodeficiency presenting as herpes simplex virus encephalitis // *J. Allergy. Clin. Immunol.*— 2011.— Vol. 127 (2).— P. 541—543.
- Brustia D., Uglietti A., Garavelli P.L. Polyneuritis cranialis HHV-6 infection associated // *Recenti. Prog. Med.*— 2004.— Vol. 95 (5).— P. 257—258.
- Buck M.L., Vittone S.B., Zaglul H.F. Vesicular eruptions following acyclovir administration // *Ann. Pharmacother.*— 1993.— Vol. 27 (12).— P. 1458—1459.
- Buron Mediavilla F.J., Rodriguez Borregan J.C., Minambres E. et al. Herpetic encephalitis in adults: 23 cases // *An. Med. Interna.*— 2005.— Vol. 22 (10).— P. 473—477.

16. Campos Villarino L., Serena Puig A., Romero Lopez J. et al. 99mTc-HMPAO brain SPECT in a case of HSV encephalitis // *Rev. Esp. Med. Nucl.*— 2005.— Vol. 24 (3).— P. 199—203.
17. Canton A., Simo R., Mesa J. et al. Central diabetes insipidus: a complication of herpes simplex encephalitis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 61 (3).— P. 325—326.
18. Carrigan D.R., Harrington D., Knox K.K. Subacute leukoencephalitis caused by CNS infection with human herpesvirus-6 manifesting as acute multiple sclerosis // *Neurology.*— 1996.— Vol. 47 (1).— P. 145—148.
19. Chan P.K., Chik K.W., To K.F. et al. Case report: human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient // *J. Med. Virol.*— 2002.— Vol. 66 (4).— P. 493—496.
20. Chan P.K., Chow P.C., Peiris J.S. et al. Use of oral valaciclovir in a 12-year-old boy with herpes simplex encephalitis // *Hong Kong Med. J.*— 2000.— Vol. 6 (1).— P. 119—121.
21. Chang Y., Soffer D., Horoupian D.S., Weiss L.M. Evolution of post-natal herpes simplex virus encephalitis to multicystic encephalopathy // *Acta Neuropathol.*— 1990.— Vol. 80 (6).— P. 666—670.
22. Crawford J.R., Kadom N., Santi M.R. et al. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children // *J. Child. Neurol.*— 2007.— Vol. 22 (11).— P. 1260—1268.
23. D Ku B., Sang Yoon S. Relapsing herpes simplex encephalitis resulting in Klüver-Bucy syndrome // *Intern. Med.*— 2011.— Vol. 50 (7).— P. 763—766.
24. Denes E., Labach C., Durox H. et al. Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR // *Swiss. Med. Wkly.*— 2010.— Vol. 140.— P. 13107.
25. Dinn J.J. Transolfactory spread of virus in herpes simplex encephalitis // *Br Med. J.*— 1980.— Vol. 281 (6252).— P. 1392.
26. Dodig D., Ngo M., Bailey D., Bril V. Brachial plexopathy complicating Epstein-Barr virus infection in an adult // *Acta Myol.*— 2010.— Vol. 29 (2).— P. 357—359.
27. Erben Y., Gonzalez Hofmann C. et al. Isolated neuritis of the oculomotor nerve in infectious mononucleosis // *Nervenarzt.*— 2008.— Bd. 79 (4).— S. 462—464.
28. Fishman M.A. Brain biopsy in herpes simplex encephalitis // *Acta Paediatr. Jpn.*— 1992.— Vol. 34 (3).— P. 344—349.
29. Forest F., Duband S., Pillet S. et al. Lethal human herpesvirus-6 encephalitis after cord blood transplant // *Transpl. Infect. Dis.*— 2011.— Vol. 13 (6).— P. 646—649.
30. Funakawa I., Katoh H., Hara K. et al. A case of herpes simplex encephalitis with periodic lateralized epileptiform discharges // *Rinsho Shinkeigaku.*— 1991.— Vol. 31 (6).— P. 669—673.
31. Fusco D., Krawitz P., LaRussa P. et al. VZV meningitis following varicella vaccine // *J. Clin. Virol.*— 2010.— Vol. 48 (4).— P. 275—277.
32. Geffen G., Isles R., Preece M., Geffen L. Memory systems involved in professional skills: a case of dense amnesia due to herpes simplex viral encephalitis // *Neuropsychol. Rehabil.*— 2008.— Vol. 18 (1).— P. 89—108.
33. Gillberg I.C. Autistic syndrome with onset at age 31 years: herpes encephalitis as a possible model for childhood autism // *Dev. Med. Child. Neurol.*— 1991.— Vol. 10.— P. 920—924.
34. Ginanneschi F., Donati D., Moschetti D. et al. Encephaloradiculomyelitis associated to HHV-7 and CMV co-infection in immunocompetent host // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2007.— Vol. 109 (3).— P. 272—276.
35. Gobbi C., Tosi C., Stadler C. et al. Recurrent myelitis associated with herpes simplex virus type 2 // *Eur. Neurol.*— 2001.— Vol. 46 (4).— P. 215—218.
36. Gorniak R.J., Young G.S., Wiese D.E. et al. MR imaging of human herpesvirus-6-associated encephalitis in 4 patients with anterograde amnesia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*— 2006.— Vol. 27 (4).— P. 887—891.
37. Grassi M.P., Clerici F., Perin C. et al. Microglial nodular encephalitis and ventriculoencephalitis due to cytomegalovirus infection in patients with AIDS: two distinct clinical patterns // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 27 (3).— P. 504—508.
38. Guo Y., Audry M., Ciancanelli M. et al. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity // *J. Exp. Med.*— 2011.— Vol. 208 (10).— P. 2083—2098.
39. Harada H., Tamaoka A., Yoshida H. et al. Horner's syndrome associated with mononeuritis multiplex due to cytomegalovirus as the initial manifestation in a patient with AIDS // *J. Neurol. Sci.*— 1998.— Vol. 154 (1).— P. 91—93.
40. Harberts E., Yao K., Wohler J.E. et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*— 2011.— Vol. 108 (33).— P. 13734—13739.
41. Hengge U.R., Brockmeyer N.H., Malessa R. et al. Foscarnet penetrates the blood-brain barrier: rationale for therapy of cytomegalovirus encephalitis // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1993.— Vol. 37 (5).— P. 1010—1014.
42. Hochberg F.H., Lehrich J.R., Richardson E.P. Jr. Mononucleosis-associated subacute sclerosing panencephalitis // *Acta Neuropathol.*— 1976.— Vol. 34 (1).— P. 33—40.
43. Hori T., Suzuki T., Terashima Y. et al. Chronic herpes simplex encephalitis with somnambulism: CT, MR and SPECT findings // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*— 1990.— Vol. 44 (4).— P. 735—739.
44. Jacobs A., Bamborschke S., Szelies B. et al. Varicella-zoster-virus myelitis without herpes. An important differential diagnosis of the radicular syndrome // *Dtsch. Med. Wochenschr.*— 1996.— Bd. 121 (11).— S. 331—335.
45. Jay V., Becker L.E., Otsubo H. et al. Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's encephalitis): detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction and in situ hybridization // *Neurology.*— 1995.— Vol. 45 (1).— P. 108—117.
46. Jeevarethinam A., Ihuoma A., Ahmad N. et al. Herpes zoster brachial plexopathy with predominant radial nerve palsy // *Clin. Med.*— 2009.— Vol. 9 (5).— P. 500—501.
47. Kabins S., Keller R., Peitchel R., Ali M.A. Acute idiopathic polyneuritis caused by cytomegalovirus // *Arch. Intern. Med.*— 1976.— Vol. 136 (1).— P. 100—101.
48. Kallio-Laine K., Seppanen M., Aittoniemi J. et al. HLA-DRB1*01 allele and low plasma immunoglobulin G1 concentration may predispose to herpes-associated recurrent lymphocytic meningitis // *Hum. Immunol.*— 2010.— Vol. 71 (2).— P. 179—181.
49. Kirwan R.P., Abdalla M., Hogan A. et al. Superior orbital fissure syndrome in herpes zoster ophthalmicus // *Ir. J. Med. Sci.*— 2009.— Vol. 78 (3).— P. 355—358.
50. Levin S., Hahn T., Rosenberg H., Bino T. Treatment of life-threatening viral infections with interferon alpha: pharmacokinetic studies in a clinical trial // *Isr. J. Med. Sci.*— 1982.— Vol. 18 (4).— P. 439—446.
51. Liu J.Z., Brown P., Tselis A. Unilateral retrobulbar optic neuritis due to varicella zoster virus in a patient with AIDS: a case report and review of the literature // *J. Neurol. Sci.*— 2005.— Vol. 237 (1—2).— P. 97—101.
52. Livorsi D., Anderson E., Qureshi S. et al. Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection // *J. Neurol.*— 2010.— Vol. 257 (9).— P. 1432—1437.
53. Love S., Koch P., Urbach H., Dawson T.P. Chronic granulomatous herpes simplex encephalitis in children // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*— 2004.— Vol. 63 (11).— P. 1173—1181.
54. Maraitte N., Maigne F., Pieri V. et al. Early decompressive hemi-craniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis // *Bull. Soc. Sci. Med. Grand. Duche. Luxemb.*— 2010.— Vol. (2).— P. 279—282.
55. Masaki T., Fukunaga A., Tohyama M. et al. Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome // *Acta Derm. Venereol.*— 2003.— Vol. 83 (2).— P. 128—131.
56. McCorry D.J., Crowley P. Transient global amnesia secondary to herpes simplex viral encephalitis // *QJM.*— 2005.— Vol. 98 (2).— P. 154—155.
57. Merelli E., Sola P., Barozzi P., Torelli G. An encephalitic episode in a multiple sclerosis patient with human herpesvirus 6 latent infection // *J. Neurol. Sci.*— 1996.— Vol. 137 (1).— P. 42—46.
58. Mewasingh L.D., Christiaens F.J., Dachy B. et al. Cervical myelitis from herpes simplex virus type 1 // *Pediatr. Neurol.*— 2004.— Vol. 30 (1).— P. 54—56.
59. Meyer M.A., Hubner K.F., Raja S. et al. Sequential positron emission tomographic evaluations of brain metabolism in acute herpesencephalitis // *J. Neuroimaging.*— 1994.— Vol. 4 (2).— P. 104—105.
60. Mubareka S., Leung V., Aoki F.Y., Vinh D.C. Fanciclovir: a focus on efficacy and safety // *Expert. Opin. Drug. Saf.*— 2010.— Vol. 9 (4).— P. 643—658.
61. Najima Y., Ohashi K., Ando M. et al. Salt-wasting nephropathy induced by foscarnet treatment for HHV-6 encephalitis in a hematopoietic stem cell transplant // *Rinsho Ketsueki.*— 2008.— Vol. 49 (1).— P. 40—45.
62. Niv D., Maltsman-Tseikhin A. Postherpetic neuralgia: the never-ending challenge // *Pain Pract.*— 2005.— Vol. 5 (4).— P. 327—340.
63. Noguchi T., Yoshiura T., Hiwatashi A. et al. CT and MRI findings of human herpesvirus 6-associated encephalopathy: comparison with findings of herpes simplex virus encephalitis // *AJR Am. J. Roentgenol.*— 2010.— Vol. 194 (3).— P. 754—760.

64. Noppeney U., Patterson K., Tyler L.K. et al. Temporal lobe lesions and semantic impairment: a comparison of herpes simplex virusencephalitis and semantic dementia // *Brain*.— 2007.— Vol. 130 (4).— P. 1138—1147.
65. Osman H. Human Herpesvirus 6 and Febrile Convulsions // *Herpes*.— 2000.— Vol. 7 (2).— P. 33—37.
66. Outteryck O., Senechal O., Berteloot D. et al. Cerebral vasculitis secondary to Varicella-Zoster virus infection // *Rev. Neurol. (Paris)*.— 2005.— Vol. 161 (8—9).— P. 836—839.
67. Park S., Leymarie V., Agbaliika F. et al. Varicella-zoster viral meningitis mimicking lymphoma // *Leuk. Lymphoma*.— 2003.— Vol. 44 (10).— P. 1793.— 1795.
68. Perren B.A., Raisanen J., Good W.V., Crawford J.B. Cytomegalovirus retinitis and optic neuritis in a child with severe combined immunodeficiency syndrome // *Retina*.— 1996.— Vol. 16 (2).— P. 117—121.
69. Piessens P., Indesteeghe F., Lemkens P. Alice in Wonderland syndrome and upper airway obstruction in infectious mononucleosis // *B-ENT*.— 2011.— Vol. 7 (1).— P. 51—54.
70. Pitkaranta A., Piiparinen H., Mannonen L. et al. Detection of human herpesvirus 6 and varicella-zoster virus in tear fluid of patients with Bell's palsy by PCR // *J. Clin. Microbiol.*— 2000.— Vol. 38 (7).— P. 2753—2755.
71. Rice C.M., Johnston S.L., Unsworth D.J. et al. Recurrent herpes simplex virus encephalitis secondary to carbamazepine induced hypogammaglobulinaemia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2007.— Vol. 78 (9).— P. 1011—1012.
72. Roselli F., Russo I., Fraddosio A. et al. Reversible Parkinsonian syndrome associated with anti-neuronal antibodies in acute EBVencephalitis: a case report // *Parkinsonism Relat. Disord.*— 2006.— Vol. 12 (4).— P. 257—260.
73. Sanchez-Carpintero R., Aguilera S., Idoate M., Bejarano B. Temporal lobectomy in acute complicated herpes simplex encephalitis: technical case report // *Neurosurg.*— 2008.— Vol. 62 (5).— P. 1174—1175.
74. Sancho-Shimizu V., Perez de Diego R., Lorenzo L. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency // *J. Clin. Invest.*— 2011.— Vol. 121 (12).— P. 4889—4902.
75. Sasaguri H., Sodeyama N., Maejima Y. et al. Slowly progressive Foix-Chavany-Marie syndrome associated with chronic herpes simplex encephalitis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2002.— Vol. 73 (2).— P. 203—204.
76. Smith B.K., Cook M.J., Prior D.L. Sinus node arrest secondary to HSV encephalitis // *J. Clin. Neurosci.*— 2008.— Vol. 15 (9).— P. 1053—1056.
77. Soo M.S., Tien R.D., Gray L. et al. Mesenrhombencephalitis: MR findings in nine patients // *Am. J. Roentgenol.*— 1993.— Vol. 160 (5).— P. 1089—1093.
78. Sugitani K., Hirano Y., Yasukawa T. et al. Unilateral acute retinal necrosis 2 months after Herpes simplex encephalitis // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*.— 2010.— [Epub ahead of print].
79. Tamura N., Shimazu K., Yamamoto T. et al. A case of sympathotonic orthostatic hypotension following herpes simplex encephalitis // *Rinsho Shinkeigaku*.— 1996.— Vol. 36 (10).— P. 1161—1165.
80. Taylor S.W., Lee D.H., Jackson A.C. Herpes simplex encephalitis presenting with exclusively frontal lobe involvement // *J. Neurovirol.*— 2007.— Vol. 13 (5).— P. 477—481.
81. Thajeb P., Shih B.F., Wu M.C. Crossed cerebellar diaschisis in herpes simplex encephalitis // *Eur. J. Radiol.*— 2001.— Vol. 38 (1).— P. 55—58.
82. Thierfelder S., Pfennigsdorf S., Grehn F. Trochlear paralysis within the scope of acute herpes hominis virus (HHV) 6 subtype B infection // *Klin. Monbl. Augenheilkd.*— 1997.— Vol. 211 (6).— P. 403—405.
83. Vallini A.D., Burns R.L. Carbamazepine as therapy for psychiatric sequelae of herpes simplex encephalitis // *South Med J.*— 1987.— Vol. 80 (12).— P. 1590—1592.
84. Vidal J.E., Dauar R.F., Penalva de Oliveira A.C. et al. Cerebral mass lesion due to cytomegalovirus in a patient with AIDS: case report and literature review // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*.— 2003.— Vol. 45 (6).— P. 333—337.
85. Wagner I., Staykov D., Volbers B. et al. Therapeutic hypothermia for space-occupying Herpes simplex virus encephalitis // *Minerva Anesthesiol.*— 2011.— Vol. 77 (3).— P. 371—374.
86. Ward K.N., Kalima P., MacLeod K.M., Riordan T. Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and flaccid paralysis // *J. Med. Virol.*— 2002.— Vol. 67 (4).— P. 538—541.
87. Wintergerst U., Belohradsky B.H. Acyclovir monotherapy versus acyclovir plus beta-interferon in focal viral encephalitis in children // *Infection*.— 1992.— Vol. 20 (4).— P. 207—212.
88. Wittles K.N., Goold L.A., Gilhotra J.S. Herpes simplex encephalitis presenting after steroid treatment of panuveitis // *Med. J. Aust.*— 2011.— Vol. 195 (2).— P. 87—88.
89. Yamada S., Kameyama T., Nagaya S. et al. Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2003.— Vol. 74 (2).— P. 262—264.
90. Young-Barbee C., Hall D.A., LoPresti J.J. et al. Brown-Sequard syndrome after herpes zoster // *Neurology*.— 2009.— Vol. 72 (7).— P. 670—671.
91. Yu G.H., Montone K.T., Frias-Hidvegi D. et al. Cytomorphology of primary CNS lymphoma: review of 23 cases and evidence for the role of EBV // *Diagn. Cytopathol.*— 1996.— Vol. 14 (2).— P. 114—120.
92. Zeiser R., Grulich C., Bertz H. et al. Late cytomegalovirus polyradiculopathy following haploidentical CD34⁺-selected hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.*— 2004.— Vol. 33 (2).— P. 243—245.

Д.В. МАЛЬЦЕВ

Последние достижения в диагностике и лечении герпесвирусных нейроинфекций человека

Рассмотрены клиническая гетерогенность герпесвирусных нейроинфекций человека, специфические и редкие неврологические проявления, обусловленные разными видами герпесвирусов, особенности инструментальной и лабораторной диагностики в зависимости от вида вируса для того, чтобы избежать ложнонегативных результатов. Описаны терапевтические подходы с позиций доказательной медицины. Обсуждены аспекты применения хирургических вмешательств, ациклических нуклеозидов, иммунотерапии, стероидов и симптоматического лечения. Показано место фамцикловира в современном противовирусном лечении герпесвирусных нейроинфекций. Внедрение приведенных рекомендаций в клиническую практику будет способствовать улучшению клинических последствий герпесвирусных нейроинфекций в Украине.

Ключевые слова: герпесвирусы, нейроинфекции, диагностика, лечение, фамцикловир.

D.V. MALTSEV

Recent advances in human herpesvirus neuroinfections diagnostics and treatment

The article deals with clinical heterogeneity of human herpesvirus neuroinfections, specific and rare neurological manifestations caused by different types of herpes virus, peculiarities of instrumental and laboratory diagnostics subjected to virus type in order to avoid false results. Therapeutic approaches are described in terms of evidence-based medicine. Main aspects of surgery, acyclic nucleosides, immunotherapy, steroids and symptomatic treatment are discussed. The famciclovir role in modern antiviral treatment of human herpesvirus neuroinfections is considered. The implementation of mentioned recommendations into medical practice will improve the results of human herpesvirus neuroinfections diagnostics and treatment.

Key words: herpesvirus, neuroinfections, diagnostics, treatment, famciclovir.



А.Е. БЕРЕЗИН

Запорожский государственный медицинский университет

Нейроспецифические белки у пациентов с мозговым инсультом

Обсуждаются диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров, отражающих степень дисфункции гематоэнцефалического барьера у пациентов с мозговым инсультом, а также перспективы использования биологических маркеров как индикаторов риска наступления цереброваскулярных событий у пациентов с мозговым инсультом в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: биологические маркеры, дисфункция гематоэнцефалического барьера, цереброваскулярный риск, мозговой инсульт, прогноз, клинические исходы.

Потребность в биомаркерной диагностике мозговых инсультов возникла после того, как появились доказательства недостаточной чувствительности, специфичности и прогностической ценности большинства рутинно используемых процедур визуализации в ранние часы после манифестации события [14]. Оказалось, что изменение содержания некоторых биологических маркеров, отражающих выраженность дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), позволяет повысить точность оценки вероятности наступления неблагоприятных клинических исходов и частоты возникновения вторичных конечных точек, а также стратифицировать больных в группы риска развития различных видов мозгового инсульта [43, 46]. К наиболее активно изучаемым биомаркерам дисфункции ГЭБ относятся протеин S-100 β , глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), нейрональная специфическая эндолаза (НСЭ), основной протеин миелина (BMP).

Протеин S-100 β

Протеин S-100 β является низкомолекулярным глиальным протеином (молекулярная масса — 10 кДа), принадлежащим к семейству кальций-зависимых белков. Представители семейства S100-протеинов отличаются составом и комбинацией α - и β -субъединиц (α - α , α - β и β - β), что обусло-

вило появление гетеро- и гомодимерных форм. S-100 β содержит β - β - и α - β -формы субъединиц, проявляя высокую специфичность к нервной ткани. Этот протеин обнаружен в астроцитах, клетках глии, периферических шванновских клетках, а также экстранейрональных меланоцитах, адипоцитах и хондроцитах. Он высвобождается при нарушении клеточной проницаемости [6]. В физиологических условиях S-100 β в крови и ликворе отсутствует либо определяется в крайне низких концентрациях. На содержание этого биомаркера не оказывает влияния сопутствующий гемолиз [22].

S-100 β обнаруживается в ликворе и крови пациентов, перенесших мозговой инсульт или черепно-мозговую травму в течение первых суток после возникновения события [8]. Оказалось, что содержание S-100 β в крови больных с мозговым инсультом прогрессивно возрастает, достигая пиковых концентраций к 48-му часу [1, 8]. В этой связи предполагается, что S-100 β можно рассматривать в качестве маркера генерализованного повреждения ГЭБ [23]. При этом концентрация S-100 β в ликворе почти в 40 раз выше, чем в плазме/сыворотке. S-100 β идентифицируется в ликворе еще до структурного нейронального повреждения, хотя механизмы этого процесса до конца не установлены [22].

Существуют данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между содержанием циркулирующего S-100 β и тяжестью мозгового инсульта/

размерами области инфарктирования [8, 20, 21]. Так, J.W. Elting и соавт. (2000) сообщили, что у пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) независимо от выраженности неврологического дефицита содержание S-100 β достоверно ниже, чем у больных с подтвержденным инсультом кортикальной или полушарной локализации [8]. Однако ограничивает широкое использование мониторинга плазменной концентрации S-100 β у больных с остро возникшим неврологическим дефицитом с диагностической целью отсроченный характер нарастания концентрации данного протеина, что существенно снижает чувствительность теста, особенно в ранние часы формирования инсульта. Обнаружена устойчивая корреляция между выраженностью неврологического дефицита, вероятностью краткосрочного выживания и уровнем S-100 β в крови [1, 18]. Однако специфичность повышения уровня S-100 β в плазме крови в отношении ишемического инсульта остается достаточно низкой. Необходимо принять во внимание, что циркулирующий S-100 β обнаруживается не только у пациентов с черепно-мозговыми травмами, но и у лиц с опухолями экстракраниальной локализации, что существенно усложняет интерпретацию результатов измерения уровня протеина [6, 35]. Клиническое значение S-100 β как маркера мозгового инсульта продолжают изучать, хотя у многих исследователей существуют сомнения в целесообразности подобного подхода вообще, поскольку традиционные шкалы риска, клинические шкалы и ставшие в настоящее время более доступными методы нейровизуализации повысили надежность и диагностическую точность идентификации мозгового инсульта [1].

Многие исследователи надеялись, что S-100 β позволит повысить надежность ранней дифференциальной диагностики ишемических и геморрагических инсультов, однако последнее предположение нуждается в уточнении. Специфичность повышения уровня S-100 β при мозговых ишемических инсультах остается достаточно низкой, поскольку источником продукции данного протеина могут быть клетки, локализованные вне зоны пенумбры [3]. С целью преодоления этих трудностей создана и апробирована специальная мультимаркерная тест-система Triage Stroke Panel, позволяющая одновременно определять уровни S-100 β , D-димера, мозгового натрийуретического пептида и ММП-9 [41]. В ургентной ситуации в случае положительных результатов теста для всех указанных маркеров точность оценки этой системы в отношении верификации мозгового инсульта составляет 70 %, чувствительность — 94 %, специфичность — 24 %. Недостатком является полуколичественный анализ результатов теста. Однако на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи данный тест может быть вполне приемлемым [41].

Глиальный фибриллярный кислый протеин

Глиальный фибриллярный кислый протеин (Glial fibrillary acidic protein — GFAP) является специфичным для астроцитов протеином с мономерной филаментной структурой [9]. Несмотря на то, что патогенетическая роль GFAP в формировании и прогрессировании мозговых инсультов четко не установлена, многие исследователи полагают, что этот протеин можно использовать в качестве индикатора дисфункции ГЭБ. Так, в ряде исследований продемонстрировано повышение плазменной концентрации GFAP у больных с ишемическим мозговым инсультом в течение 48—96 ч после возникновения первых признаков неврологического дефицита [11, 17]. Особенностью динамики GFAP при ишемическом инсульте является пролонгированное высвобождение из астроцитов, что дало основание для гипотезы о возможном использовании GFAP с диагностической целью при различных видах инсультов, в том числе и у детей [40]. Это предположение базируется на том, что при интракраниальном кровоизлиянии быстро возникающее повреждение астроцитов приводит к массивному высвобождению GFAP, определение которого в плазме или сыворотке позволяет дифференцировать геморрагическое событие от ишемического. Эта гипотеза была проверена в специально спланированном исследовании С. Foerch и соавт. (2006) [10]. Исследователи установили, что в первые часы после возникновения признаков неврологического дефицита сывороточный GFAP определялся у 81 % пациентов с подтвержденным методами визуализации геморрагическим инсультом, тогда как при ишемическом инсульте этот показатель составлял всего 5 %. Более того, среднее содержание GFAP в сыворотке крови больных с геморрагическим инсультом было достоверно выше, чем у больных с ишемическим инсультом (111,6 и 0,4 нг/л соответственно, $p < 0,001$). При использовании в качестве точки разделения 2,9 нг/л чувствительность и специфичность повышения уровня GFAP в сыворотке крови в отношении определения геморрагического инсульта составили 79 и 98 % соответственно. В последующем F. Dvorak и соавт. (2009) установили, что оптимальное временное «окно», позволяющее определить ишемический или геморрагический характер мозгового инсульта с помощью GFAP составляет 2—6 ч после возникновения первых признаков неврологического дефицита [7]. Диагностическая точность этого метода составляет 83—88 %. Вместе с тем, GFAP демонстрирует достаточно низкую диагностическую чувствительность в пределах первых 2 ч после манифестации симптомов неврологического дефицита. Тем не менее, многие исследователи полагают, что этот факт не сыграет решающей роли для ограничения использования метода, поскольку большинство пациентов поступают в приемное

отделение через 2 ч после начала мозговой катастрофы, а процедуры визуализации проводят еще позже [3]. Темпы нарастания уровня GFAP при ишемических инсультах не столь высоки, как при внутримозговых кровоизлияниях. Все это свидетельствует о перспективности GFAP как биологического маркера геморрагического инсульта особенно в ранние (менее 4,5 ч) часы его возникновения. При проведении многоцентрового проспективного исследования BE FAST (Biomarker for Rapid Diagnosis of Hemispheric Stroke) установлено, что концентрация GFAP у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в первые 4 ч достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у больных с ишемическим инсультом, — 1,91 мкг/л (95 % ДИ — 0,41—17,66 мкг/л) и 0,08 мкг/л (95 % ДИ — 0,02—0,14 мкг/л) соответственно [12]. При этом диагностическая достоверность GFAP в отношении внутримозгового кровоизлияния была достаточно высокой (91,5 %, $p < 0,001$) при чувствительности и специфичности 84,2 и 96,3 % соответственно. По мнению исследователей, повышение точки разделения концентрации GFAP до 1 мкг/л прогностическая ценность последнего становится близкой к 100 %, однако чувствительность этого теста не является оптимальной [12].

Предпринимаются попытки повысить диагностическую точность увеличения уровня GFAP с целью идентификации геморрагического инсульта путем измерения дополнительных биологических маркеров, таких как протеин S100 β , HСЭ, активированный комплекс протеин С — ингибитор протеина С (protein C-protein C inhibitor complex — APC-PCI). Чувствительность GFAP в отношении детекции геморрагического интракраниального события существенно и достоверно ($p < 0,005$) возрастает при ассоциации повышения уровня GFAP с S-100 β , HСЭ или APC-PCI [48]. Однако достигаемая при этом почти 100 % прогностическая ценность отрицательного результата позволяет лишь исключить наличие геморрагического инсульта в ранние часы после возникновения неврологического дефицита и принять своевременное решение о проведении тромболитической терапии. В целом GFAP представляется перспективным биомаркером геморрагического инсульта, однако ценность его изолированной детекции невысока и требует использования мультимаркерного подхода [39].

Матриксная металлопротеиназа-9

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, основной биологической ролью которых является деградация внеклеточного матрикса. ММП принимают активное участие в регулировании и обеспечении процессов ангиогенеза, неоваскуляризации, опухолевого роста и метастазирования, атеросклеротического повреждения ар-

терий, воспалении и репарации [34, 52]. ММП секретируются как зимогены (pro-ММП), впоследствии активируемые различными протеиназами, активность которых, в свою очередь, регулируется тканевыми ингибиторами ММП и β_2 -макроглобулином. В церебральной ткани экспрессируются различные виды ММП. К наиболее изученным в диагностическом и прогностическом отношении относят ММП-9 и ММП-13 [37, 39].

В физиологических условиях экспрессия ММП-9 в церебральной ткани минимальна и часто не детектируется вообще [24]. Однако при мозговом ишемическом инсульте обнаруживается прогрессивное возрастание как тканевой экспрессии ММП-9, так и увеличение циркулирующей фракции последней [4, 5]. Многие исследователи предполагают, что ММП-9, играя важную роль в формировании ишемического очага повреждения мозговой ткани, может быть не только индикатором дисфункции ГЭБ, но и предиктором выживаемости зоны «пенумбры» [33]. Неконтролируемая экспрессия ММП-9 в клетках мозговой ткани вокруг ишемического очага во многом обуславливает нарушение проницаемости ГЭБ не только за счет деградации внеклеточного матрикса, но и путем модулирования процессов апоптоза и некроза [27]. С другой стороны, увеличение циркулирующей фракции ММП-9 описано как для ишемического, так и для геморрагического мозгового инсульта в первые часы после возникновения признаков неврологического дефицита [29—31]. При этом концентрация циркулирующей ММП-9 тесно коррелирует с размером очага инфаркта мозга, выраженностью неврологического дефицита, а также с риском возникновения неблагоприятных клинических исходов, в частности с частотой возникновения геморрагической трансформации [29—31]. Были предприняты попытки использовать мультимаркерный планшет, детектирующий содержание ММП-9, вазкулярной молекулы клеточной адгезии и фактора Виллебранда, суммарные диагностическая чувствительность и специфичность которого в отношении мозгового ишемического инсульта превышают 90 и 90 % соответственно [50].

Негативное влияние ММП-9 в отношении отдаленного прогноза сохраняется даже после выполнения процедуры тромболитика [19, 37]. Интересно, что у пациентов с мозговым ишемическим инсультом, подвергшихся тромболитической терапии, плазменный уровень ММП-9 существенно выше, чем у больных, в лечении которых тромболитик не использовали вообще [32]. По мнению некоторых исследователей, этот феномен объясняет потенциально негативное влияние тканевых активаторов плазминогена в отношении риска геморрагической трансформации ишемического очага [31].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ММП-9,

вероятно, можно рассматривать как неспецифический маркер дисфункции ГЭБ, индикатор риска нейрональной смерти, геморрагической трансформации ишемического очага, регенерации глии и васкулярного ремоделирования в первые сутки после возникновения острого неврологического дефицита [24]. Повышение уровня циркулирующей ММП-9 и васкулярного эндотелиального фактора роста-1/2 в ранний период формирования фокальной ишемии мозговой ткани действительно опосредует нарушение проницаемости ГЭБ и модулирует прогрессирование ишемического повреждения. Напротив, в отдаленный период ММП-9 в большей мере опосредует интенсивность процессов репарации и неоваскуляризации. Все это усложняет интерпретацию полученных данных, требуя соотнесения последних с фазовым характером эволюции инсульта. Таким образом, прогностическое значение увеличения циркулирующей фракции ММП-9 при мозговом инсульте на разных стадиях его эволюции требует проведения дополнительных исследований [39].

Нейрональная специфическая энтолаза

НСЭ является цитозольным гликолитическим ферментом нейронов головного мозга и периферической нервной системы, эритроцитов, эритробластов, мегалобластов, а также клеток нейроэктодермального происхождения [15]. Повышение уровня НСЭ обычно отражает выраженность дисфункции ГЭБ и демонстрирует высокую прогностическую ценность в отношении возникновения мозгового ишемического инсульта. Кроме того, существует возможность измерения НСЭ в слюне, поскольку выявлена тесная корреляция между уровнями НСЭ в слюне и плазме крови [2]. В последнем случае диагностический уровень, оцененный по точке разделения, свидетельствующий о высокой вероятности развития мозгового инсульта (диагностическая точность 80 %), составляет 3,7 мкг/л. Более выраженное повышение уровня НСЭ (20—25 нг/мл) встречается при доброкачественных опухолях легких и нейробластоме. Уровень НСЭ, превышающий 25 нг/мл, является диагностической точкой разделения для не-

мелкоклеточного рака легкого, 70 нг/мл — для мелкоклеточного рака легкого.

НСЭ рассматривают не только как один из наиболее перспективных и ранних (в первые часы) индикаторов возникновения мозгового ишемического инсульта [2], но и как маркер нейронального повреждения вследствие воспалительного процесса любой этиологии, включая демиелинизирующие заболевания, системные васкулиты и диффузные заболевания соединительной ткани [16]. Кроме того, прогностический потенциал НСЭ сохраняется у пациентов с ТИА, черепно-мозговой травмой и ассоциированной формой мигрени [44, 51]. Однако уровень повышения содержания НСЭ при указанных клинических ситуациях достоверно меньше, чем при мозговом ишемическом инсульте [51]. Тем не менее, во всех случаях, в отличие от S-100B и BDNF, концентрация НСЭ прямо пропорционально коррелирует с тяжестью нейронального повреждения и/или объемом церебральной фокальной ишемии [15]. Эти данные послужили основанием для формирования мнения о НСЭ как о неспецифическом маркере нейротравмы. Некоторые исследователи полагают, что прогностическую ценность НСЭ, равно как и других биологических маркеров, в отношении возникновения мозгового ишемического инсульта можно повысить путем последовательного измерения их концентрации в лонгитюде с определенным интервалом, например, 12—24—72 ч [42] (таблица). Однако это утверждение справедливо не для всех биомаркеров ишемического инсульта. Вероятно, мультимаркерный подход (исключая НСЭ) позволит повысить достоверность через 24—72 ч после возникновения фокальной церебральной ишемии [42].

Таким образом, НСЭ является одним из наиболее ранних маркеров нейронального повреждения, хотя и с достаточно низкой специфичностью в отношении ишемического инсульта. По мнению ряда исследователей, такие нейробиохимические маркеры, как НСЭ, не способны продемонстрировать существенных преимуществ перед традиционными факторами риска, клиническими шкалами, методами визуализации в отношении стратифика-

Т а б л и ц а

Прогностическая ценность увеличения содержания некоторых биологических маркеров у пациентов с мозговым ишемическим инсультом ((42) с модификациями)

Биологический маркер	Период наблюдения								
	12 ч			24 ч			72 ч		
	ОР	95 % ДИ	p	ОР	95 % ДИ	p	ОР	95 % ДИ	p
S-100β	1,7	0,5—7,0	0,007	10,2	2,4—43,2	0,0007	10,2	2,3—45,0	0,0001
НСЭ	2,4	0,7—8,1	0,037	—	—	—	—	—	—
C-РП	—	—	—	—	—	—	8,3	1,5—45,4	0,009

ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

ции пациентов с мозговым инсультом в группы риска неблагоприятного исхода [45]. Необходимо проведение дополнительных исследований в этом направлении, позволяющих получить новые аргументы для поддержки или отказа от концепции нейробиохимической оценки цереброваскулярно-го риска в данной популяции пациентов.

Основной протеин миелина

ВМР является нейрональным протеином, продуцируемым олигодендроглией, который входит в состав монослоя клеточной мембраны и внеклеточного миелинового компонента [28]. В физиологических условиях основная роль ВМР заключается в аксональном росте и нейрорегенерации [26, 49]. Однако большинство исследований, посвященных этому вопросу, изучали антенатальный период [38]. Интерес к изучению ВМР возрос после того, как были получены данные о корреляции между уровнем IgG/IgM-содержащих антител к ВМР и риском возникновения цереброваскулярных событий [13]. Значение IgG/IgM-содержащих

антител к ВМР наиболее велико для пациентов с документированным демиелинизирующим заболеванием [47]. При недостатке сведений о роли ВМР в формировании дисфункции ГЭБ трудно оценить вклад последнего в цереброваскулярный риск у больных с демиелинизирующими заболеваниями и гемобластомами [25, 36]. Еще один компонент миелина — TPPP/p25 (Tubulin Polymerization Promoting Protein/p25) — рассматривают как биологический маркер именно рассеянного склероза, хотя повышение его уровня в ликворе коррелирует с риском возникновения ТИА в этой когорте пациентов [25].

Таким образом, к настоящему времени среди биологических маркеров дисфункции ГЭБ наиболее перспективными для применения в условиях клинической практики являются GFAP и ММП-9. Вместе с тем, чувствительность этих тестов — не оптимальна, что, вероятно, требует оценки диагностической ценности мультимаркерного подхода, основанного на определении нескольких компонентов, отражающих проницаемость ГЭБ.

Литература

1. Abraha H.D., Butterworth R.J., Bath P.M. et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke // *Ann. Clin. Biochem.*— 1997.— N 34.— P. 366—370.
2. Al-Rawi N.H., Atiyah K.M. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2009.— N 47 (12).— P. 1519—1524.
3. Angles-Cano E., Vivien D. Cellular microparticles, potential useful biomarkers in the identification of cerebrovascular accidents // *Med. Sci. (Paris)*.— 2009.— N 25 (10).— P. 843—846.
4. Anthony D.C., Ferguson B., Matyzak M.K. et al. Differential matrix metalloproteinases expression in cases of multiple sclerosis and stroke // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*— 1997.— N 23.— P. 406—415.
5. Clark A.W., Krekoski C.A., Bou S.-S. et al. Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia // *Neurosci. Lett.*— 1997.— N 238.— P. 53—56.
6. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*— 2001.— N 33.— P. 637—668.
7. Dvorak F., Haberer I., Sitzer M., Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.*— 2009.— N 27.— P. 37—41.
8. Elting J.W., de Jager A.E., Teelken A.W. et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury // *J. Neurol. Sci.*— 2000.— N 181.— P. 104—110.
9. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP thirty-one years (1969—2000) // *Neurochem. Res.*— 2000.— N 25.— P. 1439—1451.
10. Foerch C., Curdt I., Yan B. et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*.— 2006.— N 77.— P. 181—184.
11. Foerch C., Singer O., Neumann-Haefelin T. et al. Utility of serum GFAP in monitoring acute MCA territorial infarction // *Cerebrovasc. Dis.*— 2003.— N 16.— P. 45.
12. Foerch C., Steinmetz H., Sitzer M. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) for the differentiation between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke // *International Stroke Conference*, 8—11 February 2012, New Orleans, USA. Abstract 82.
13. Gori F., Mulinacci B., Massai L. et al. IgG and IgM antibodies to the refolded MOG (1—125) extracellular domain in humans // *J. Neuroimmunol.*— 2011.— N 233 (1—2).— P. 216—220.
14. Grysiewicz R.A., Thomas K., Pandey D.K. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors // *Neurol. Clin.*— 2008.— N 26.— P. 871—895.
15. Gyorgy A., Ling G., Wingo D. et al. Time-dependent changes in serum biomarker levels after blast traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*.— 2011.— N 28 (6).— P. 1121—1126.
16. Hamed S.A., Selim Z.I., Elattar A.M. et al. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.*— 2011, Jun 22. [Epub ahead of print]
17. Herrmann M., Vos P., Wunderlich M.T. et al. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100 α and glial fibrillary acidic protein // *Stroke*.— 2000.— N 31.— P. 2670—2677.
18. Hill M.D., Jackowski G., Bayer N. et al. Biochemical markers in acute ischemic stroke // *CMAJ*.— 2000.— N 162.— P. 1139—1140.
19. Horstmann S., Kalb P., Koziol J. et al. Profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies // *Stroke*.— 2003.— N 34.— P. 2165—2170.
20. Jauch E.C., Lindsay C., Broderick J. et al. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study // *Stroke*.— 2006.— N 37.— P. 2508—2513.
21. Jonsson H., Johnsson P., Birch-lensen M. et al. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.*— 2001.— N 71.— P. 1433—1437.
22. Kanner A.A., Marchi N., Fazio V. et al. Serum S100beta: a non-invasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions // *Cancer*.— 2003.— N 97.— P. 2806—2813.
23. Kapural M., Krizanac-Bengez L., Barnett G. et al. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption // *Brain Res.*— 2002.— N 940.— P. 102—104.
24. Kitagawa K. Cerebral vessel disease and inflammatory process // *Brain Nerve*.— 2009.— N 61 (9).— P. 1061—1068.
25. Kuerten S., Pauly R., Rottlaender A. et al. Myelin-reactive antibodies mediate the pathology of MBP-PLP fusion protein MP4-induced EAE // *Clin. Immunol.*— 2011.— N 140 (1).— P. 54—62.

26. Kvist M., Sondell M., Kanje M., Dahlin L.B. Regeneration in, and properties of, extracted peripheral nerve allografts and xenografts // *J. Plast. Surg. Hand. Surg.*— 2011.— N 45 (3).— P. 122—128.
27. Lo E.H., Wang X., Cuzner M.L. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases // *J. Neurosci. Res.*— 2002.— N 69.— P. 1—9.
28. Min Y., Alig T.F., Lee D.W. et al. Critical and off-critical miscibility transitions in model extracellular and cytoplasmic myelin lipid monolayers // *Biophys. J.*— 2011.— N 100 (6).— P. 1490—1498.
29. Montaner J., Alvarez-Sabin J., Molina C. et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment // *Stroke.*— 2001.— N 32.— P. 1759—1766.
30. Montaner J., Alvarez-Sabin J., Molina C.A. et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke // *Stroke.*— 2001.— N 32.— P. 2762—2767.
31. Montaner J., Molina C.A., Monasterio J. et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke // *Circulation.*— 2003.— N 107.— P. 598—603.
32. Ning M., Furie K.L., Koroshetz W.J. et al. Association between tPA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke // *Neurology.*— 2006.— N 66.— P. 1550—1555.
33. Park K.P., Rosell A., Foerch C. et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats // *Stroke.*— 2009.— N 40 (8).— P. 2836—2842.
34. Parks W.C., Wilson C.L., Lopez-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.*— 2004.— N 4.— P. 617—629.
35. Raabe A., Grolms C., Keller M. et al. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury // *Acta Neurochir.*— 1998.— N 140.— P. 791—792.
36. Rajabally Y.A. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association // *Eur. J. Neurol.*— 2011, Mar 21. [Epub ahead of print].
37. Rosell A., Alvarez-Sabin J., Arenillas J.F. et al. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke // *Stroke.*— 2005.— N 36.— P. 1415—1420.
38. Rowland J.W., Lee J.J., Salewski R.P. et al. Generation of neural stem cells from embryonic stem cells using the default mechanism: in vitro and in vivo characterization // *Stem Cells Dev.*— 2011, May 23. [Epub ahead of print].
39. Saenger A.K., Christenson R.H. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment // *Clin. Chem.*— 2010.— N 56 (1).— P. 21—33.
40. Savage W.J., Everett A.D., Casella J.F. Plasma glial fibrillary acidic protein levels in a child with sickle cell disease and stroke // *Acta Haematol.*— 2011.— N 125 (3).— P. 103—106.
41. Sibon L., Rouanet F., Meissner W., Orgogozo J.M. Use of the Triage Stroke Panel in a neurologic emergency service // *Am. J. Emerg. Med.*— 2009.— N 27 (5).— P. 558—562.
42. Sienkiewicz-Jarosz H., Galecka-Wolska M. et al. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients // *Neurol. Neurochir. Pol.*— 2009.— N 43 (2).— P. 126—133.
43. Silva G., Furie K. Biomarkers in neurology // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2009.— N 25.— P. 55—61.
44. Stein D.M., Kufera J.A., Lindell A. et al. Association of CSF biomarkers and secondary insults following severe traumatic brain injury // *Neurocrit. Care.*— 2011.— N 14 (2).— P. 200—207.
45. Stevens H., Jakobs C., de Jager A.E. et al. Neuron-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischemic stroke // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1999.— N 29.— P. 6—11.
46. Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics — 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.*— 2006.— N 113.— P. e85—151.
47. Tourdias T., Hiba B., Raffard G. et al. Adapted focal experimental autoimmune encephalomyelitis to allow MRI exploration of multiple sclerosis features // *Exp. Neurol.*— 2011.— N 230 (2).— P. 248—257.
48. Uden J., Strandberg K., Malm J. et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation // *J. Neurol.*— 2009.— N 256.— P. 72—77.
49. Viljetić B., Degmecić I.V., Krajina V. et al. Distribution of major brain gangliosides in olfactory tract of frogs // *Coll. Antropol.*— 2011.— N 35, Suppl 1.— P. 121—126.
50. Whiteley W., Tseng M.-C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review // *Stroke.*— 2008.— N 39.— P. 2902—2909.
51. Yilmaz N., Karaali K., Ozdem S. et al. Elevated S100B and neuron specific enolase levels in patients with migraine-without aura: evidence for neurodegeneration? // *Cell. Mol. Neurobiol.*— 2011.— N 31 (4).— P. 579—585.
52. Yong V.W. Metalloproteinases: mediators of pathology and regeneration in the CNS // *Nat. Rev. Neurosci.*— 2005.— N 6.— P. 931—944.

О.Є. БЕРЕЗІН

Нейроспецифічні білки у пацієнтів з мозковим інсультом

Обговорюються діагностична та прогностична цінність біологічних маркерів, які віддзеркалюють ступінь дисфункції гематоенцефалічного бар'єра, а також перспективи використання біологічних маркерів як індикаторів ризику виникнення цереброваскулярних подій у пацієнтів з мозковим інсультом у рутинній клінічній практиці.

Ключові слова: біологічні маркери, дисфункція гематоенцефалічного бар'єра, цереброваскулярний ризик, мозковий інсульт, прогноз, клінічні наслідки.

A.Ye. BEREZIN

Neurospecific proteins in patients with cerebral stroke

The review deals with both diagnostic and prognostic values for biological markers of blood-brain barrier dysfunction in patients with symptoms of acute stroke. Approaches toward biological markers as indicators of cerebrovascular events in subjects with stroke in routine clinical practice are discussed.

Key words: biological markers, blood-brain barrier dysfunction, cerebrovascular risk, stroke, prognosis, clinical outcomes.



С.Я. КИРИЛЮК

Львівська обласна клінічна лікарня

Когнітивна дисфункція в патогенезі розсіяного склерозу

Наведено найновіші дані щодо когнітивних порушень при розсіяному склерозі, зокрема щодо кореляції когнітивних порушень з депресією, втотою, якістю життя. Особливу увагу приділено діагностиці та прогнозу когнітивних порушень за допомогою методів нейровізуалізації. Представлено дані щодо корекції когнітивної дисфункції при розсіяному склерозі.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні порушення, нейровізуалізація, імунологічні показники, депресія, втотома, якість життя, лікування.

Крім рухових, чутливих, мозочкових та інших вогнищевих неврологічних порушень, на працездатність, якість життя, адаптацію до хронічного захворювання, процес реабілітації хворих на розсіяний склероз (РС) значною мірою впливають зміни вищих кіркових функцій, що в деяких випадках може бути першим та/або домінуючим симптомом цього захворювання [4]. Дослідження стану когнітивних функцій (КФ) при РС має важливе значення, оскільки дані щодо порушення пізнавальних функцій використовують для диференційної діагностики ступеня тяжкості захворювання, вони дають змогу об'єктивізувати оцінку загального стану хворих, який необхідно враховувати при проведенні лікувально-реабілітаційних заходів та визначенні ступеня соціальної адаптації [7, 10].

Починаючи з 1980-х, у низці досліджень установлено, що ураження когнітивної сфери часто супроводжують РС (від 43 до 70 % випадків) [21] як на ранніх, так і на пізніх стадіях захворювання [24, 33, 34]. Виявляють порушення пам'яті, ефективності обробки інформації, виконавчих функцій, швидкості обробки інформації, тривалої пам'яті [24], робочої пам'яті, уваги, когнітивної гнучкості, виконавчого дефіциту, збіднення мови, певні проблеми з агнозією і апраксією, дефіцит абстрактних можливостей [28], здатності до узагальнення і класифікації, підвищення стомлюваності і виснаженості психічних процесів. Найчастіше порушуються

швидкість обробки інформації, здатність до навчання і пам'ять [24]. Хоча більшість дослідників вказують на інтактність загального інтелекту у пацієнтів з РС, у низці досліджень виявлено статистично достовірне його зниження [24].

Когнітивні порушення (КП) при РС залишаються недостатньо вивченими. Не відомо, яким чином патологічний процес, що спричинює РС, призводить до змін КФ, які методи потрібно застосовувати при дослідженні КП і як ці порушення корелюють з фізичною неспроможністю.

Вираженість порушень КФ не завжди прямо пропорційно корелює із зростанням неврологічного дефіциту [19], хоча у разі тяжкого стану хворих ці зміни зазвичай більш виражені [1]. КП можуть розвиватися незалежно від фізичної функціональної неспроможності, що ускладнює їх виявлення та діагностику [24]. Немає можливості визначити, в яких хворих виникнуть КП, а в яких ні, оскільки ці розлади з'являються на різних етапах перебігу захворювання, навіть при дебюті РС із клінічно ізольованим синдромом, а також на ранніх стадіях вірогідного РС [17].

Запальну демієлінізацію розглядають як основний патологічний процес, що лежить в основі РС [20]. Виявилось, що патологія кори відіграє більшу роль при РС, ніж очікувалося. Останні дослідження доводять, що ураження білої і сірої речовини головного мозку можуть спричинити КП, подібні до

таких у хворих на РС. Існує кореляція між збереженістю тканин мозку і станом КФ. Аксональне ураження, яке розвивається при РС, руйнує нервові зв'язки в ЦНС, пошкоджує кортико-кортикальні зв'язки, як наслідок, — страждають КФ. При РС спостерігають атрофію кори, кортикальні ураження, втрату синапсів, атрофію головного мозку в цілому. В цьому процесі беруть участь гуморальні фактори та В-лімфоцити, а також глутаматна ексайтотоксичність [21].

Проведено посмертні дослідження сірої і білої речовини головного мозку при РС. Guerts та співавт. установили, що у посмертних зрізах гіпокампа пацієнтів, у яких був когнітивний дефіцит, мали місце зміни, котрі нагадували такі у разі хвороби Альцгеймера або ознаки судинної деменції, які, ймовірно, спричинили ці зміни. Виявлено демієлінізуючі вогнища в гіпокампі, які переважали у пацієнтів з КП [21].

Останні дослідження демонструють втрату 30—35 % нейронів таламуса в пацієнтів з РС. Ці дані підтвердили, що об'єм таламуса може бути показником нейродегенеративного процесу при РС і корелює з КП [21]. Атрофія таламуса розвивається паралельно з прогресуванням РС і є предиктором розвитку КП, хоча ця ознака не інформативніша, ніж такі магнітно-резонансні ознаки, як ширина III шлуночка чи атрофія головного мозку в цілому. У хворих на РС з КП виявлено ураження кортикальних і субкортикальних ділянок. Вважається, що ліва фронтальна атрофія асоціюється з порушенням вербальної епізодичної пам'яті, а права — з погіршенням зорової епізодичної і робочої пам'яті [2].

За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) можна виявити атрофію, яка задіює головний мозок у цілому [35], атрофію кори та обсяг ураження головного мозку бляшками [24]. Дослідження показали, що у пацієнтів з великим обсягом ураження головного мозку КФ порушені більше, ніж в осіб з меншим обсягом ураження, ці дані є статистично значущими [2]. Визначення ступеня атрофії головного мозку особливо чутливе до виявлення взаємозв'язку збереженості тканин головного мозку і стану КФ, а прогресування церебральної атрофії на ранній стадії захворювання може бути прогностичною ознакою розвитку КП через п'ять років. Атрофія головного мозку виявляється збільшенням розміру шлуночків, стоншенням мозолистого тіла через втрату аксонів і мієліну в білій речовині. Тому така ознака атрофії в ЦНС, як обсяг ураження головного мозку, може бути кориснішою, ніж традиційні ознаки, які відображують поширеність церебральних змін при РС. Ширина III шлуночка також дає змогу достовірно прогнозувати стан КФ [24].

Субкортикальна атрофія більшою мірою корелює з КП, ніж атрофія головного мозку в цілому чи сумарний обсяг його ураження. Обсяг *neocortex*

корелює з когнітивними виявами в широкому діапазоні нейропсихологічних критеріїв і є відмінною ознакою у хворих на РС з КП та без них [24].

Магнітно-резонансна спектроскопія є методом, чутливим до змін когнітивного функціонування при РС [2]. За допомогою багатопараметричної ехопластичної спектроскопічної візуалізації можна визначити загально мозкові метаболічні показники, які дають змогу розрізнити хворих на РС з КП та без них. Порушення уваги і робочої пам'яті у хворих на РС корелюють з наявністю вогнищ у лобній і тім'яній ділянках [21]. 8,5-річне дослідження 12 пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом РС виявило, що скроневі, потиличні, лобні вогнища і атрофія кори корелюють з порушенням виконання завдань на увагу і пам'ять. Тривала пам'ять корелювала з наявністю перивентрикулярних вогнищ та вогнищ у білій речовині лобної частки. Дослідження також продемонструвало, що збільшення кількості вогнищ у білій речовині не корелювало з еволюцією когнітивного дефіциту з часом [21].

Перші роботи з використанням методів функціональної візуалізації [30] виявили зниження утилізації кисню тканинами головного мозку і церебрального кровообігу у хворих на РС, ці зміни корелювали з КП. Зниження метаболізму глюкози в головному мозку, особливо у лівій півкулі і лобно-скроневих частках, асоціюється зі зниженням КФ. Ці дослідження вивчали переважно робочу пам'ять, увагу, виконавчі функції. Встановлено, що орієнтування на сенсорні стимули активує прецентральну звивину лобної частки, пильність асоціюється з активацією правих лобної і тім'яної ділянок, виконавча увага задіює передню поясну закрутку і додаткові моторні зони, орбітофронтальну кору, задньобочкову префронтальну кору та частину базальних ядер і таламуса. Робоча пам'ять з використанням зорової інформації задіює праву префронтальну, тім'яну та потиличну кору. Використання слухової інформації задіює білатеральні лобні та скронево-тім'яні ділянки [21].

За допомогою функціональної МРТ виявили, що мозок пацієнтів з РС з легкими порушеннями демонструє поширену активність, коли виконує прості завдання на увагу, порівняно з контрольною групою, в пацієнтів якої були активовані лише моторна кора та додаткові моторні ділянки [2]. Це означає, що головний мозок хворих з легким когнітивним ураженням використовує додаткові ділянки мозку, переважно у фронтальній корі і задній тім'яній корі з метою компенсації втрат у ділянках, які зазвичай беруть участь у цій діяльності. У пацієнтів з тяжким ураженням не було змоги компенсувати втрату через значне ураження головного мозку. Подібні результати отримано при дослідженні робочої пам'яті [21].

Порушення балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами, нейротрансмітерами,

гормонами та іншими хімічними медіаторами в ЦНС впливає на когніцію, пам'ять та нейропсихіатричні симптоми і по-різному відображається при рецидивуючо-ремітуючому та вторинно-прогресуючому типах перебігу РС.

Інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) та ІЛ-6 мозкового походження потрібні для функції пам'яті у дорослих [27]. Установлено, що зниження чи збільшення рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 призводить до порушення пам'яті.

Припускають, що гіперпродукція ІЛ-18 і фактора некрозу пухлин (ФНП- α) має негативний вплив на пам'ять. Дефіцит ІЛ-10 та підвищення рівня ІЛ-12p40 також відіграє певну роль у розвитку КП при РС [21]. Таким чином, підвищення рівня прозапальних цитокінів негативно впливає на когніцію, а протизапальних — позитивно.

Гіпокампальний нейротрофічний фактор мозкового походження (BDNF), який продукується периферичними Т-клітинами і моноцитами, є важливим компонентом когнітивного функціонування і настрою. При рецидивуючо-ремітуючому перебігу РС рівень BDNF є вищим під час рецидивів, а при вторинно-прогресуючому перебігу РС — нижчим. Зниження його вмісту також погіршує когніцію [27]. Рівень нейротрофіну BDNF субнормальний при депресивних симптомах. Підвищений рівень ФНП- α та адренкортикостерону пригнічує BDNF-експресію в гіпокампі і впливає на процес навчання [21].

Серотонін відіграє значну роль у формуванні тривалої пам'яті. При дефіциті цього медіатора розвивається депресія. Попередником серотоніну є амінокислота триптофан. Зниження вмісту триптофану посилюється під дією інтерферону- γ (ІФН- γ). Крім цього, ІФН- γ активує серотоніновий транспорт, що також знижує рівень серотоніну. Ця здатність ІФН- γ потенціюється ІЛ-1 β і ФНП- α , які беруть участь у патогенезі РС. У пацієнтів з депресією також виявлено гіперкортизолізм, адренальну гіперплазію. Високий рівень кортизолу відіграє провідну роль у порушенні КФ при РС [21].

Дисфункція периферичної нервової системи спостерігається у пацієнтів з вторинно-прогресуючим перебігом РС і впливає на імунологічні показники. Таким чином, порушення балансу між нервовою та імунною системою може впливати на запалення, когніцію і настрій [21].

При РС необхідно розпізнавати порушення первинних когнітивних процесів, які можуть у майбутньому негативно впливати на інші сфери, наприклад, на виконавчі функції, засвоєння і запам'ятовування інформації, а також порушувати повсякденну діяльність пацієнтів. Більша частина хворих на РС протягом перших 3—5 років захворювання скаржаться на стійкі порушення нейропсихологічних функцій [1].

Формування когнітивного дефіциту у хворих на РС починається зі зменшення обсягу довільної уваги, зниження швидкісних характеристик розу-

мових операцій, з легких мнестичних розладів у вигляді зменшення обсягу запам'ятовування, легких дефектів динамічного праксису та акустичного гнозису. Пізніше виникають не лише ускладнення зазначених порушень, а й нові КП: порушення тривалої вербальної і зорової пам'яті, дефекти селективності мнестичних процесів, зниження рівня продуктивності розумової діяльності, порушення процесів концентрації, розподілу та переключення довільної уваги, поглиблюються існуючі перцептивно-гностичні розлади з розвитком синдрому когнітивного зниження і деменції. Темп формування порушень КФ залежить від клінічної активності захворювання: когнітивний дефіцит у стадії загострення є вираженішим і формується за коротший термін. При ремісії або стабілізації когнітивний дефіцит зменшується переважно завдяки зменшенню нейродинамічних порушень психічної діяльності [10]. Під час загострення найчастіше змінюються показники вербальної короткочасної, семантичної та невербальної пам'яті, швидкість сенсомоторних реакцій з наступним відносним відновленням протягом місяця та стабілізацією в період ремісії.

При РС виявляють порушення пам'яті у вигляді зменшення обсягу і стійкості запам'ятовування від легкого до вираженого ступеня тяжкості. Спостерігають порушення здатності до короткочасного і тривалого, мимовільного та довільного запам'ятовування [16]. Розлади функцій зорової пам'яті відзначають у 83 % хворих, а порушення вербальної пам'яті — у 74 % пацієнтів. Зниження тривалої пам'яті має місце у 40—50 % пацієнтів. Порушення засвоєння нової інформації призводить до погіршення здатності приймати рішення і, можливо, погіршує проспективну пам'ять [24]. Зниження здатності до засвоєння інформації пов'язане з декількома чинниками: з низькою швидкістю обробки інформації, сприйнятливостю до ініціації стимулів (тобто труднощами у відхиленнях від відповідних стимулів), порушенням виконавчих функцій і сприйняття інформації.

Зниження швидкості обробки інформації — це найпоширеніший тип КП при РС [4, 28, 29]. Перевірку швидкості обробки інформації можна використовувати для прогнозу розвитку когнітивного зниження у віддаленій перспективі. Таке порушення швидкості обробки інформації зазвичай спостерігається разом з такими КП, характерними для РС, як зниження робочої і тривалої пам'яті. Порушення робочої пам'яті і швидкості обробки інформації у пацієнтів з РС впливають один на одного: якщо зростають вимоги до робочої пам'яті, то обидва порушення стають більш вираженими. Зміни робочої пам'яті та швидкості обробки інформації виявляють вже на початку розвитку захворювання [8, 26].

У 88—93 % хворих на РС відзначають порушення довільної уваги у вигляді звуження обсягу і розладів процесів концентрації, розподілу та переми-

кання, нестабільність уваги при тривалому навантаженні [8, 32].

Порушення виконавчих функцій, таких як абстрактне і концептуальне мислення, плинність виконання завдань, здатність до планування та організації, трапляються у пацієнтів з РС рідше, ніж порушення пам'яті та ефективності обробки інформації [1, 4, 24]. У групі хворих на РС спостерігали також загальний низький рівень конструктивного мислення, зниження здатності до узагальнення, вираженість категоричного мислення, яка свідчить про тенденцію до ригідності процесів мислення. Henry і Beatty [24] указали на суттєві порушення фонематичної і семантичної плинності у пацієнтів з РС.

У хворих на РС має місце порушення складних форм довільної рухової активності та перцептивних операцій від легкого до вираженого ступеня. Перцептивні порушення найчастіше виявляються розладами акустичного і тактильного гнозису, менше страждають зоровий та просторовий види гнозису [9].

КП можуть спостерігатися незалежно від тривалості захворювання і, за деякими даними, слабко пов'язані зі ступенем фізичної неспроможності. Однак тип перебігу захворювання впливає на особливості КП при РС. Прогресуючий перебіг РС зазвичай призводить до тяжчих КП, ніж рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу [16, 17]. У декількох дослідженнях пацієнтів розподілили на дві групи: з первинно-прогресуючим і вторинно-прогресуючим РС. Вірогідно вираженіші КП спостерігали у хворих із вторинно-прогресуючим перебігом [24]. За іншими даними, при первинно-прогресивному типі перебігу мають місце тяжчі КП, ніж при вторинно-прогресивному [23].

Характеристики когнітивного дефіциту при РС за весь період захворювання оцінювали у невеликій кількості досліджень. В одному з досліджень [24] таку оцінку проводили при наборі в групи дослідження, а також через 4 і 10 років. Оскільки захворювання прогресувало, то частка пацієнтів з КП мала тенденцію до збільшення.

У клінічній картині РС, поряд з неврологічними симптомами, спостерігають психічні порушення, розвиток яких має певну динаміку та прямо пропорційно залежить від ступеня тяжкості захворювання, виявляють афективні порушення — депресивний синдром або неврозоподібні вияви, панічні розлади, астеничні, істеричні та істериформні реакції, obsесивні порушення [21]. Дослідження емоційної сфери виявило високий рівень тривоги у сфері соціальних контактів, емоційну напруженість, незадоволеність життєвою ситуацією [24], ейфорію (у близько 10 % пацієнтів з РС, зазвичай на пізніх стадіях хвороби), емоційну нестійкість [21].

Депресія — це достатньо поширене явище при РС. Вважають, що вона значною мірою порушує як когнітивну, так і некогнітивну діяльність. Близько

40—60 % пацієнтів мають депресивні розлади [3, 22]. Депресія у пацієнтів розвивається на ранніх етапах захворювання, близько 30 % з них відзначають симптоми депресії до встановлення діагнозу РС. Виявлено високий рівень схильності до суїциду (28,6 %) та спроб суїциду (6,4 %). Депресія — це проблема скоріше рецидивуючо-ремітуючого перебігу, ніж вторинно-прогресуючого. Вона порушує роботу пам'яті, швидкість обробки інформації, функції засвоєння і запам'ятовування, абстрактне мислення і виконавчі функції [24]. Дослідження виявили, що пацієнти з тяжчою депресією мають вищий рівень когнітивних розладів, ніж пацієнти з РС і легкою депресією або особи контрольної групи без депресії [22]. Корекція депресивних порушень у хворих на РС може сприяти поліпшенню нейрофізіологічних показників [3].

Депресія рідше має місце в осіб, у яких вогнища ураження розташовані переважно в спинному мозку, порівняно з тими пацієнтами, в яких вогнища розміщені в головному мозку. Деякі дослідники припускають, що до розвитку депресії може призвести порушення кірково-підкіркових зв'язків при розташуванні вогнищ ураження у лобних, скроневих, тім'яних частках головного мозку, а також атрофія мозку [22, 24]. З розвитком депресії пов'язують також зміни деяких імунологічних показників, наприклад, збільшення кількості Т-хелперів/індукторів [27].

Втома — один із найскладніших та найменш з'ясованих щодо механізму розвитку неврологічних симптомів у хворих на РС (С. Engel та співавт., 2004; L.V. Krupp, 2004), досить часто обмежує їхню соціальну активність, впливає на якість життя, поглиблює інвалідизацію, погіршує перебіг інших симптомів захворювання [13]. Вважають, що втома не пов'язана з афективними порушеннями і неврологічним дефіцитом (А.Дж. Томпсон та співавт., 2001).

Підвищена втомлюваність — один із найпоширеніших симптомів при РС (у 80—90 % пацієнтів). Втома може домінувати навіть за умови мінімальної неврологічної інвалідизації. У значній частині обстежених (47 %) це один із перших симптомів захворювання. У пацієнтів з РС симптом втоми може бути передвісником типового загострення або навіть передувати основним його виявам (G.L. Sheean та співавт., 1997; R. Bakshi, 2003) [6].

У структурі втоми виділяють два компоненти — фізичний і когнітивний, і незважаючи на труднощі, пов'язані з точною оцінкою когнітивного компонента, дослідники намагаються краще зрозуміти взаємозв'язки між втомою і КФ при РС [24]. Деякі дослідження виявили взаємозв'язок між втомою і КФ. У майже половини хворих (45 %) переважала фізична втома, у решти фізична втома поєднувалася з розумовою (32 %) або домінував розумовий компонент втоми (23 %) [6].

Згідно з даними нейропсихологічного обстеження, у хворих на РС із втотою виявлено достовірно нижчі показники уваги, швидкості сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, обсягу негайної та відстроченої пам'яті, плинності мови, робочої пам'яті, швидкості обробки інформації порівняно з пацієнтами без втоти та здоровими особами [21]. Із збільшенням ступеня вираженості симптому втоти посилювався негативний вплив її на стан КФ у хворих на РС.

При вивченні впливу робочого дня на втоту встановлено, що хворі на РС почували себе більш втомленими в кінці робочого дня порівняно з контрольною групою, але це не впливало на виконання тестів на перевірку КФ. Виявлено зв'язок між втотою і депресією у пацієнтів з РС [21].

У декількох роботах встановлено вірогідний зв'язок втоти з віком пацієнтів, типом перебігу РС і тривалістю захворювання, проте відсутній вірогідний зв'язок між вираженістю втоти у пацієнтів з РС та статтю, а також тяжкістю захворювання [5], хоча є дані, що вияви втоти поглиблюють інвалідацію хворих на РС. Втота негативно впливає на якість життя пацієнтів: обмежує виконання роботи у 50 % хворих, повсякденних обов'язків — у 41 %, самообслуговування — у 8,3 % обстежених.

Виявлено, що симптом втоти частіше виникає у разі локалізації демієлінізуючого процесу у перивентрикулярно-субкортикальних ділянках півкуль головного мозку, мозолистому тілі, лобних частках мозку чи мозковому стовбурі, що зумовлює дисфункцію численних провідних шляхів, порушення зв'язків кори півкуль великого мозку з підкіркою, ретикулярною формацією стовбура мозку, відповідальних за активацію кори, реалізацію моторної функції, поведінкову мотивацію, енергетичне та емоційне забезпечення. Встановлено, що механізми розвитку втоти пов'язані з патобіохімічними процесами, зумовленими дисбалансом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що супроводжується гіперпродукцією вільних радикалів та зниженням активності системи антиоксидантного захисту клітин у хворих на РС [5, 14].

Вияви втоти у пацієнтів з РС поглиблюють також супутні чинники: психоемоційні розлади, алгічні, больові відчуття, чутливі порушення, прийом антиконвульсантів та антиспастичних препаратів. Зміни настрою, зокрема, депресія, інколи поєднувалися з виявами втоти у хворих на РС.

Ступінь порушення якості життя у пацієнтів з РС корелює зі ступенем порушення КФ, депресивною симптоматикою, прогресуванням функціональної неспроможності, тяжкістю і прогресивністю захворювання, тривалістю захворювання, порушенням збереженості головного мозку за даними МРТ і зниженням здатності до самостійного виконання дій, необхідних у повсякденному житті. КП знижують якість життя і продуктивність діяльності у пацієнтів з РС [15, 24, 31].

Amato та співавт. установили, що обмеження в працездатності і соціальних активностях корелюють зі зростанням КП [21]. Rao та співавт. [24] виявили, що пацієнти з РС і порушеннями когнітивної сфери менше беруть участь в соціальній і професійній діяльності, у них нижчі шанси на працевлаштування, їм складніше виконувати рутинну хатню роботу, вони більш схильні до розвитку психічних захворювань, ніж особи з лише фізичною неспроможністю. У декількох дослідженнях виявлено, що від 50 до 90 % пацієнтів втрачають роботу протягом 10 років від початку захворювання, при цьому роль КП у порушенні статусу зайнятості вважається більш вагомою, ніж фізична неспроможність і демографічні чинники [24]. Вища освіта і молодший вік пацієнтів сприяють більшій зайнятості [18].

Вплив КП при РС часто недооцінюють через те, що ці симптоми є менш очевидними, ніж фізична неспроможність. Когнітивні проблеми впливають на зайнятість, фізичну незалежність, соціальні функції, керування автомобілем, результат реабілітації, емоційне самопочуття, особисту компетентність, почуття власної гідності та якість життя. Проблеми з підбором слів створюють труднощі в соціальному спілкуванні, порушення пам'яті утруднюють побут, пацієнти відчувають розчарування через свій стан.

Nagy та співавт. зазначають, що у пацієнтів з РС спостерігається зниження здатності до прийняття рішень, яке спричиняє порушення здатності до навчання, що може негативно впливати на повсякденне функціонування. Проблеми виникають через порушення ефективності обробки інформації, розлади пам'яті і порушення виконавчих функцій [15, 19]. Існує зв'язок між швидкістю обробки інформації і показниками повсякденної активності, які потребують швидкого реагування [24]. Порушення виконавчих функцій включають труднощі під час самостійного здійснення покупок, виконання хатньої роботи, дрібного домашнього ремонту, приготування їжі, управління транспортними засобами і використання громадського транспорту. Benedict та співавт. [24] установили, що КП, особливо показники швидкості обробки інформації, вербальної пам'яті та виконавчих функцій, є прогностичними чинниками щодо професійного статусу, навіть з урахуванням впливу КП після таких чинників, як вік, освіта, стать, вираженість депресії і тип перебігу захворювання.

В одному дослідженні виявлено, що більша кількість пацієнтів з РС і КП мають вищий рівень сексуальної дисфункції та більше психопатологій, ніж особи без КП. Нейропсихологічні розлади обернено пропорційно корелюють із задоволенням від життя та якістю життя. Втота і депресія також знижують якість життя [21].

Низька самооцінка, неможливість покластися на себе, зміна характеру також погіршують якість

життя пацієнтів. Хворі на РС з КП мають багато проблем, включаючи проблеми у стосунках, втрату самоповаги. Родичі таких пацієнтів відзначають їхню безпомічність і соціальну відчуженість. Amato та співавт. установили, що 37 % пацієнтів з КП потребували допомоги в особистому житті через 4 роки від початку захворювання, а 72 % — через 10 років, 31 % з них повідомляли про виражену обмеженість соціальних контактів на 4-му році захворювання, а 72 % — на 10-му [21]. Таким чином, РС призводить до значного порушення якості і способу життя, статусу зайнятості і рівня доходу в осіб із цим захворюванням [15, 31], що своєю чергою порушує особистісне, професійне і соціальне функціонування, знижуючи загальну якість життя.

Для боротьби з КП використовують когнітивну реабілітацію та медикаментозне лікування. Когнітивна реабілітація включає комплекс вправ, які допомагають пацієнтам краще справлятися з наявними КП чи поліпшувати специфічні когнітивні вміння. Існуючі програми когнітивної реабілітації спрямовані на поліпшення уваги, здатності до навчання, комунікативних навичок і корекцію порушень пам'яті [24]. Нейропсихологічна реабілітація позитивно впливає на настрій та соціальну поведінку, а відповідно, і на соціальні зв'язки та якість життя [21].

Незважаючи на те, що КП — це одна з основних проблем при РС, їх ефективного лікування досі не

розроблено. Для зменшення когнітивного дефіциту в пацієнтів з РС використовують лікарські засоби, які змінюють перебіг основного захворювання, і лікарські засоби, які покращують когнітивне функціонування. Інтерферон- β позитивно впливає на зорову пам'ять, здатність до навчання, швидкість обробки інформації, робочу пам'ять при рецидивуючо-ремітуючому перебігу РС [21]. Певним позитивним ефектом володіють глатирамеру ацетат [36], наталізумаб, препарати гінкго білоба [21]. В одному дослідженні лікування глатирамеру ацетатом не впливало на когнітивні функції, але зменшувало втому у хворих на РС [24].

Вчені також вивчають ефективність лікарських засобів, специфічно скерованих на поліпшення когнітивних функцій. Найперспективнішими в цьому є інгібітори ацетилхолінерастери, особливо донепезил [21, 24]. При лікуванні втому використовують амантадин, пемолін, 4-амінопіридин, 3—4-амінопіридин [11, 12]. Є повідомлення про ефективність застосування у лікуванні РС антиоксидантно-нейропротективної терапії з використанням еспа-ліпону [14].

Таким чином, поліпшення розуміння механізмів КП, впливу КП на різні сфери життєдіяльності пацієнтів (повсякденна діяльність, статус зайнятості, соціальна активність), чинників, які впливають на когнітивні вияви, і методів, здатних допомогти хворому, є важливим у лікуванні пацієнтів з РС.

Література

1. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2000.— № 11.— С. 15—20.
2. Белова А.Н., Шахов Б.Е., Захарова Е.М., Соколова И.А. Диагностические критерии рассеянного склероза по данным магнитно-резонансной томографии // Неврол. журн.— 2011.— Т. 16, № 1.— С. 47—54.
3. Бойко А.И., Сидоренко Т.В., Шукин И.Ф. и др. Приверженность основной терапии у больных рассеянным склерозом, страдающих депрессией // Неврол. журн.— 2011.— Т. 16, № 5.— С. 41—46.
4. Бучакчийська Н.М., Демченко А.В. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз // Міжнар. неврол. журн.— 2007.— Т. 11, вип. 1.— С. 36—41.
5. Віничук С.М., Колендо О.О. (Копчак О.О.) Патолофізіологічні механізми втому у хворих на розсіяний склероз // Укр. мед. часопис.— 2004.— № 2 (40).— С. 83—87.
6. Віничук С.М., Мяловицька О.А., Колендо О.О. (Копчак О.О.) Втому у хворих на розсіяний склероз: до питання про взаємозв'язок її з неврологічною інвалідизацією та депресією і сучасні методи корекції // Укр. вісн. психоневрол.— 2004.— Т. 12, № 3 (40).— С. 17—20.
7. Волошина Н.П., Грицай Н.Н., Дыкан И.Н. и др. Рассеянный склероз: актуальность проблемы в Украине, современные аспекты иммунопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Украинский междисциплинарный консенсус // Неврология и психиатрия.— 2007.— № 215.— С. 20—24.
8. Гант Е.Е. Нарушения памяти и внимания у больных с различными типами течения рассеянного склероза // Вісн. Харків. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Психологія.— 2004.— № 617.— С. 25—27.
9. Гант Е.Е. Характеристика двигательных и перцептивно-гностических нарушений у больных с различными типами течения рассеянного склероза // Журн. психиатрии и мед. психологии.— 2004.— № 2 (12).— С. 124—126.
10. Гант О.Е. Особливості інтелектуальної продуктивності хворих на розсіяний склероз // Вісн. Харків. нац. пед. ун-ту ім. Г.С. Сковороди. Психологія.— 2004.— Вип. 12.— С. 10—14.
11. Елагіна І.А., Шмидт Т.Е. Влияние амантадина на утомляемость при рассеянном склерозе // Неврол. журн.— 2010.— Т. 15, № 4.— С. 44—49.
12. Елагіна І.А., Шмидт Т.Е. Влияние иммуномодулирующей терапии на утомляемость при рассеянном склерозе // Неврол. журн.— 2009.— Т. 14, № 2.— С. 49—54.
13. Елагіна І.А., Шмидт Т.Е. Утомляемость при рассеянном склерозе // Неврол. журн.— 2008.— Т. 13, № 1.— С. 37—45.
14. Колендо О.О. (Копчак О.О.) Застосування берлітіону та неомідантану в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз з проявами втому // Укр. вісн. психоневрол.— 2004.— Т. 12, № 1 (38).— С. 150—153.
15. Попова Е.В. Факторы, определяющие качество жизни больных ремиттирующей формой рассеянного склероза // Журн. неврологии и психиатрии.— 2008.— № 4.— С. 77—80.
16. Тринитатский Ю.В., Лемешевская А.А. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом и их коррекция // Клин. неврол.— 2007.— № 2.— С. 27—30.
17. Шестопалова Л. Ф., Гант Е.Е. Особенности нарушений когнитивных функций у больных с различными типами течения рассеянного склероза // Мед. психология.— 2009.— № 1.— С. 34—39.
18. Шестопалова Л.Ф., Гапонов І.К., Бородавко О.О. Гендерні особливості порушень особистості та суб'єктивного сприйняття якості життя у хворих на розсіяний склероз // Мед. психологія.— 2012.— № 1.— С. 44—49.

19. Шмідт Т.Е. Обзорение по материалам 26-й конференцииECTRIMS (Европейского комитета по лечению и изучению рассеянного склероза) // Неврол. журн.— 2011.— Т. 16.— С. 50—58.
20. Шмідт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: Рук-во для врачей.— 2-е изд.— М.: Медпресс-информ, 2010.— С. 61—78, 85—101, 112—116.
21. Arnason B., Fredrikson S. Cognition in multiple sclerosis // Proceedings of the MS Forum Modern Management Workshop.— Budapest, 2008.— P. 52.
22. Arnett P.A., Barwick F.H., Beeney J.E. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal // J. Int. Neuropsychol. Soc.— 2008.— Vol. 14.— P. 691—724.
23. Benedict R.H.B., Scucard J.L., Zivadinov R., Scucard D.W. Neuropsychological impairment in systematic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis // Neuropsychol. Rev.— 2008.— Vol. 18.— P. 149—66.
24. Chiaravalotti N.D., DeLuca J. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе // Lancet.— Neurology. Укр. изд.— 2009.— № 2 (11).— С. 34—49.
25. DeSousa E.A., Albert R.H., Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review // Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.— 2002.— Vol. 17.— P. 23—29.
26. Drew M., Tippett L.J., Starkey N.J., Isler R.B. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study // Arch. Clin. Neuropsychol.— 2008.— Vol. 23.— P. 1—19.
27. Dhib-Jalbut S., Mc Farlin D. Immunology of multiple sclerosis: A critical review // Epidemiology.— 1993.— N 4.— P. 464—470.
28. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis // Can. J. Psychiatry.— 2004.— Vol. 49.— P. 157—163.
29. Geysler J.M., Rao S.M., LaRocca N.G., Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis // Arch. Neurol.— 1990.— Vol. 47.— P. 94—97.
30. Inglesse M., Adhya S., Johnson G. et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis // J. Cereb. Blood Flow Metab.— 2008.— Vol. 28.— P. 164—171.
31. Kalmar J.H., Gaudino E.A., Moore N.B. et al. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis // Neuropsychology.— 2008.— Vol. 22.— P. 442—449.
32. Macniven J.A., Ho M.Y., Bradshaw C.M. et al. Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning // J. Int. Neuropsychol. Soc.— 2008.— Vol. 14.— P. 805—814.
33. Piras M.R., Magnano I., Canu E.D. et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2003.— Vol. 74.— P. 878—885.
34. Pelosi L., Geesken J.M., Hooly M. et al. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy // Brain.— 1997.— Vol. 120.— P. 2039—2058.
35. Summers M.M., Fisniku L.K., Anderson V.M. et al. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier // Mult. Scler.— 2008.— Vol. 14.— P. 197—204.
36. Ziemssen T.H.J., Apfel R., Kern S. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis // Health Qual. Life Outcomes.— 2008.— N 6.— P. 1—6.

С.Я. КИРИЛЮК

Когнитивная дисфункция в патогенезе рассеянного склероза

Представлены новейшие данные относительно когнитивных нарушений при рассеянном склерозе, в частности относительно корреляции когнитивных нарушений с депрессией, усталостью, качеством жизни. Особое внимание уделено диагностике и прогнозу когнитивных расстройств с помощью методов нейровизуализации. Приведены данные о коррекции когнитивной дисфункции при рассеянном склерозе.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, нейровизуализация, иммунологические показатели, депрессия, усталость, качество жизни, лечение.

S. Ya. KYRYLIUK

Cognitive impairment in pathogenesis of multiple sclerosis

The paper presents the latest data on cognitive impairment in multiple sclerosis in particular on the correlation of cognitive impairment with depression, fatigue, quality of life. Special attention is paid to the diagnosis and prognosis of cognitive disorders using imaging. The data for the correction of cognitive dysfunction in multiple sclerosis are presented.

Key words: multiple sclerosis, cognitive disorders, imaging, immunological parameters, depression, fatigue, quality of life, treatment.



М.С. МИСУЛА, С.І. ШКРОБОТ

Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

Корекція остеодефіцитних змін у осіб, які перенесли ішемічний півкульний інсульт

Мета — вдосконалити тактику лікування хворих, які перенесли ішемічний півкульний інсульт, за допомогою вивчення стану кісткової тканини.

Матеріали і методи. Обстежено 66 хворих віком від 42 до 73 років, які перенесли ішемічний півкульний інсульт. 45 пацієнтів, у яких виявили остеодефіцитні зміни, розподілили на три групи по 15 осіб: 1-ша група отримувала стандартну терапію, 2-га — комплексну модифіковану терапію, яка включала стандартну терапію, комплексний вітамінно-мінеральний препарат нового покоління Вітрум Остеомаг, 3-тя — стандартну терапію, Вітрум Остеомаг і магнітотерапію. Усім хворим проводили загальноклінічне, детальне неврологічне дослідження та визначення мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою кісткового денситометра.

Результати. Установлено залежність зміни мінеральної щільності кісткової тканини від тривалості післяінсультного періоду, віку, ступеня інвалідизації, тяжкості інсульту та наявності супутньої патології. У 50 (75,8 %) пацієнтів виявлено остеодефіцитні зміни, з них остеопороз — у 15 (22,7 %), остеопенію різного ступеня — у 35 (53,1 %). Оптимізоване комбіноване лікування хворих після перенесеного інсульту із застосуванням кальційвмісного препарату Вітрум Остеомаг та магнітотерапії за наявності остеопенічного синдрому сприяло поліпшенню стану кісткової тканини у 73 % пацієнтів.

Висновки. Хворим, які перенесли ішемічний півкульний інсульт, показане денситометричне дослідження кісткової тканини для раннього виявлення остеопенічного синдрому, а у разі його наявності доцільне поєднання стандартної терапії із застосуванням кальційвмісного препарату Вітрум Остеомаг та магнітотерапію.

Ключові слова: остеопороз, ішемічний інсульт, денситометрія, іммобілізація, магнітотерапія, кальцій.

Цереброваскулярні захворювання головного мозку — одна з провідних проблем сучасної неврології. Інсульти належать до найпоширеніших неврологічних захворювань. Щорічно інсульт розвивається у майже 6 млн осіб, що становить 0,2 % населення земної кулі, в Європі — приблизно в 1 млн, в Україні — у близько 175 тис. осіб. Смертність від інсульту становить 70—78 випадків на 100 тис. населення і посідає друге місце, випереджаючи смертність від онкопатології [6, 7].

Інсульт — одна з основних причин первинної інвалідності (у 25—30 % випадків) і тимчасової непрацездатності [4]. Лише 20 % хворих, які перенесли інсульт, повертаються до роботи, у 40 % залишається глибока, ще у 40 % — легка інвалідизація, 10 % прикуті до ліжка [12].

Відомо, що в осіб, які перенесли інсульт, є ризик зниження кісткової маси внаслідок гіпокінезії, три-

валої іммобілізації хворого [13] та порушень в імунній сфері [15, 19] і як наслідок — дуже високий ризик виникнення переломів. Профілактика остеопорозу має велике значення. Згідно з офіційним висновком Європейського товариства з остеопорозу (EFFO) [16], профілактика має бути головним пріоритетом у розвитку охорони здоров'я. ВООЗ вважає за необхідне розробити глобальну стратегію контролю за захворюваністю на остеопороз за трьома основними напрямками — профілактика, обстеження, лікування [17].

При виявленні нормальних показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) (відхилення від норми, що відповідає максимуму кісткової маси, не більше ніж на 1 стандартне відхилення (SD), або T індекс > 1 SD) необхідно пояснити пацієнтам важливість достатнього споживання кальцію з їжею та адекватних фізичних навантажень,

Т а б л и ц я 1

Сумарні показники денситометрії у ділянці L1—L4 у хворих, які перенесли ішемічний півкульний інсульт

Показник	Стан МЩКТ		
	Норма (n = 7)	Остеодефіцит (n = 50)	Остеосклероз (n = 9)
МЩКТ, г/см ²	1,207 ± 0,084	1,039 ± 0,153*	1,357 ± 0,099**
Young Adult, %	99,429 ± 5,467	85,935 ± 12,523*	112,140 ± 6,945**
T, ум. од.	-0,057 ± 0,555	-1,424 ± 1,244*	1,217 ± 0,711**
Age Matched, %	98,607 ± 4,237	88,840 ± 12,428*	112,080 ± 7,492**
Z, ум. од.	-0,136 ± 0,429	-1,104 ± 1,225*	1,214 ± 0,746**

Різниця достовірна (p < 0,01): * щодо групи хворих з нормальною МЩКТ;

щодо групи хворих з остеодефіцитом.

го синдрому, парестезій, поліпшення пам'яті, сну), 4 (27 %) — помірне поліпшення, 2 (13 %) — незначне поліпшення. У 2 (13 %) пацієнтів лікування було неефективним. У групі, в якій хворі отримували КМТ з включенням препарату Вітрум Остеомаг, зазначені зміни спостерігали відповідно у 8 (53 %), 4 (27 %), 2 (13 %) та 1 (7 %) особи. У групі пацієнтів, які отримували КМТ із включенням препарату Вітрум Остеомаг та магнітотерапію, — у 10 (66 %), 3 (20 %), 1 (7 %), 1 (7 %) особи.

Об'єктивно в 1-й групі виявлено відновлення рухових порушень (у 47 % осіб), зменшення чутливих (у 40 %) та мовних (у 27 %) порушень, поліпшення пам'яті (у 33 %). У пацієнтів 2-ї групи значне покращання відзначили у 53 % хворих, помірне — у 40 %, незначне — у 40 % та відсутність ефекту — у 27 %, у групі пацієнтів, які отримували КМТ з включенням препарату Вітрум Остеомаг та магнітотерапію, — у 67, 47, 40 та 33 % відповідно. При застосуванні Вітрум Остеомаг у хворих не виникало жодних побічних ефектів.

Таким чином, у результаті проведеного лікування частота виявів основного захворювання зменшилася в усіх групах, проте у пацієнтів, які отримували КМТ з включенням препарату Вітрум Остеомаг, відзначено вираженіший позитивний вплив на динаміку клінічної симптоматики, хоча він був дещо меншим порівняно з групою пацієнтів, які отримували Вітрум Остеомаг та магнітотерапію.

Через 3 міс після першого обстеження стану кісткової тканини у хворих зі зниженою кістковою масою провели повторне дослідження МЩКТ. У пацієнтів, які приймали лише СТ, нами було виявлено такі зміни: у 12 (80 %) хворих показники денситометрії поперекової ділянки хребта знизилися, у решти пацієнтів МЩКТ не змінилася. Таким чином, проведене дослідження свідчить, що за умов застосування лише СТ спостерігається подальша достовірна втрата кісткової маси — на 2—3 % за період спостереження (табл. 2).

За умови призначення поряд із СТ комплексного вітамінно-мінерального препарату Вітрум Остеомаг виявлено поліпшення показників стану кіс-

ткової тканини. У 5 (33 %) пацієнтів показники МЩКТ залишилися незмінними, у решти мало місце зростання МЩКТ на 3—4 % (табл. 3).

При призначенні хворим після перенесеного ІІ з попередньо діагностованою остеопенією разом із СТ препарату Вітрум Остеомаг та магнітотерапії у 3 (20 %) пацієнтів показники МЩКТ залишилися незмінними, у решти відбулося зростання МЩКТ на 3,8—4,8 % (табл. 4).

Отже, проведені дослідження продемонстрували, що у хворих, які перенесли півкульний ІІ, після застосування лише СТ прогресування остеодефіциту

Т а б л и ц я 2

Динаміка МЩКТ при застосуванні СТ (M ± m)

Показник	До лікування	Після лікування
МЩКТ, г/см ²	1,087 ± 0,110	1,056 ± 0,080*
Young Adult, %	90,313 ± 8,529	88,688 ± 6,635
T, ум. од.	-0,988 ± 0,838	-1,159 ± 0,661
Age Matched, %	92,656 ± 8,035	90,156 ± 6,361
Z, ум. од.	-0,731 ± 0,801	-1,022 ± 0,633

* Різниця показників до та після лікування достовірна (p < 0,05).

Т а б л и ц я 3

Динаміка МЩКТ при застосуванні КМТ з включенням препарату Вітрум Остеомаг (M ± m)

Показник	До лікування	Після лікування
МЩКТ, г/см ²	0,997 ± 0,196	1,038 ± 0,146*
Young Adult, %	82,136 ± 13,603	84,614 ± 12,728
T, ум. од.	-1,802 ± 1,349	-1,591 ± 1,276
Age Matched, %	83,977 ± 13,559	85,341 ± 13,191
Z, ум. од.	-1,598 ± 1,333	-1,411 ± 1,250

* Різниця показників до та після лікування достовірна (p < 0,05).

Т а б л и ц я 4

Динаміка МЩКТ при застосуванні КМТ із включенням препарату Вітрум Остеомаг та магнітотерапії (М ± m)

Показник	До лікування	Після лікування
МЩКТ, г/см ²	1,073 ± 0,111	1,125 ± 0,106*
Young Adult, %	88,423 ± 8,855	91,500 ± 9,087*
T, ум. од.	-1,181 ± 0,896	-0,860 ± 0,899*
Age Matched, %	90,481 ± 9,283	92,250 ± 8,946
Z, ум. од.	-0,965 ± 0,928	-0,735 ± 0,900

* Різниця показників до та після лікування достовірна (p < 0,05).

не припиняється, тоді як у хворих, які поряд із СТ отримували комплексний вітамінно-мінеральний препарат нового покоління Вітрум Остеомаг, а також

магнітотерапію, мав місце достовірний (p < 0,05) остеотропний ефект.

Висновки

Хворих, які перенесли ішемічний півкульний інсульт у строки 6 міс — 3 роки тому і мають помірний ступінь інвалідації за індексом Бартела та виражений ступінь тяжкості інсульту, слід відносити до групи ризику розвитку остеодіфіцитних змін.

Хворим, які перенесли ішемічний півкульний інсульт, показане денситометричне дослідження кісткової тканини для раннього виявлення остеопенічного синдрому з метою призначення патогенетично обгрунтованої терапії.

У пацієнтів після перенесеного ішемічного півкульного інсульту за наявності остеодіфіцитного синдрому доцільним є поєднання СТ з призначенням кальційвмісного препарату Вітрум Остеомаг та магнітотерапії.

Література

1. Гишинская Н.Ю. Магнитные поля в лечении сосудистых заболеваний головного мозга // Магнитология.— 1991.— № 1.— С. 13—17.
2. Гунько И.И., Берлов Г.А., Величко Л.С., Гунько С.Н. Влияние переменного магнитного поля на остеогенез // Магнитология.— 1992.— № 2.— С. 36—38.
3. Демещкий А.М. Современные представления о механизмах лечебного действия магнитных полей // Магнитология.— 1991.— № 1.— С. 6—11.
4. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у молодых пациентов // Здоров'я України.— 2009.— № 5 (1).— С. 12—15.
5. Диагностика и терапия неврологических проявлений остеопороза у взрослых и детей: Метод. рекомендации.— Донецк, 2001.
6. Мищенко Т.С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний в Украине // Практична ангіоневрологія.— 2009.— № 1/1.— С. 5.
7. Мищенко Т.С. Анализ состояния распространенности, заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине // Судинні захворювання головного мозку.— 2007.— № 3.— С. 24.
8. Никитина В.В., Скоромец А.А., Онищенко Л.С. Сравнительный анализ магнитных полей различных интенсивностей в эксперименте // Вопр. курортол.— 2002.— № 3.— С. 34—35.
9. Общая магнитотерапия / Под ред. Т.В. Кулишовой.— Барнаул, 2007.— С. 51—57.
10. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца.— Харьков: Золотые страницы, 2002.— 647 с.
11. Поворознюк В.В. Кальцій та вітамін D у профілактиці та лікуванні остеопорозу // Здоров'я України.— 2002.— № 8.— С. 5—8.
12. Стан здоров'я та неврологічної допомоги населенню України 1999—2008 рр.: Статистично-аналітичний довідник / АМН України, МОЗ України; Центр медичної статистики МОЗ України; ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України».— Харків, 2009.— 214 с.
13. Трифонова Е.Б. Системный ответ организма на формирование иммобилизационного остеопороза // Вестн. Урал. мед. акад. науки.— 2011.— № 2 (34).— С. 64—66.
14. Холодов Ю.А. Способы использования магнитных полей в медицине и пути воздействия этих полей на организм // Магнитология.— 1991.— № 1.— С. 6—11.
15. Becker K.J. Modulation of the postischemic immune response to improve stroke outcome // Stroke.— 2010.— Vol. 41 (suppl.).— P. 75—78.
16. Compston J.E., Papapoulos S.E., Blanchard F. Report on osteoporosis in the European Community: Current status and recommendation for the future // Osteoporosis Int.— 1998.— Vol. 8.— P. 531—534.
17. Genant H.K., Cooper C., Poor G. et al. Interim report and recommendation of the World Health Organization task-force for osteoporosis // Osteoporosis Int.— 1999.— Vol. 10.— P. 259—265.
18. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis // Bone.— 2008.— Vol. 42.— P. 246—249.
19. Vogelgesang A., Grunvald U., Langner S. et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke // Stroke.— 2008.— Vol. 39.— P. 237—241.

М.С. МИСУЛА, С.И. ШКРОБОТ

Коррекция остеодифицитных изменений у лиц, перенесших ишемический полушарный инсульт

Цель — усовершенствовать тактику лечения больных, перенесших ишемический полушарный инсульт, на основании изучения состояния костной ткани.

Материалы и методы. Обследовано 66 больных в возрасте от 42 до 73 лет, которые перенесли ишемический полушарный инсульт. 45 пациентов, у которых были обнаружены остеодифицитные изменения, распределили на три группы по 15 человек. 1-я группа принимала стандартную терапию, 2-я — комплексную модифицированную терапию, которая включала стандартную терапию, комплексный витаминно-минеральный препарат нового поколения Витрум Остеомаг, 3-я — стандартную терапию, Витрум Остеомаг и магнитотерапию. Всем больным проводили общеклиническое, детальное неврологическое исследование и определение минеральной плотности костной ткани с помощью костного денситометра.

Результаты. Установлена зависимость изменения минеральной плотности костной ткани от длительности послеинсультного периода, возраста, степени инвалидизации, тяжести инсульта и наличия сопутствующей патологии. У 50 (75,8 %) пациентов выявили остеодифицитные изменения, из них остеопороз — у 15 (22,7 %), остеопению разной степени — у 35 (53,1 %). Оптимизированное комбинированное лечение больных после перенесенного инсульта с применением кальцийсодержащего препарата Витрум Остеомаг и магнитотерапии при наличии остеопенического синдрома способствовало улучшению состояния костной ткани у 73 % пациентов.

Выводы. Больным, которые перенесли ишемический полушарный инсульт, показано денситометрическое исследование костной ткани для раннего выявления остеопенического синдрома, а при его наличии целесообразным является сочетание стандартной терапии с приемом кальцийсодержащего препарата Витрум Остеомаг и магнитотерапией.

Ключевые слова: остеопороз, ишемический инсульт, денситометрия, иммобилизация, магнитотерапия, кальций.

M.S. MYSULA, S.I. SHKROBOT

Osteodeficiency changes correction in patients sustained ischemic hemispheric stroke

Objective – to improve patients' treatment who sustained ischemic hemispheric stroke on bone tissue data bases.

Methods and subjects. We conducted the medical examination of 66 patients who suffered from ischemic hemispheric stroke at the age of 42 to 73 years. 45 patients who suffered from osteodeficiency changes were assigned to 3 groups 15 subjects in each one. The 1st group received standard therapy, 2nd – new generation integrated complex therapy which included standard therapy and additional mineral and vitamin complex *Vitrum Osteomag*, 3rd group received standard therapy, *Vitrum Osteomag* medication and magnetotherapy. All patients had general clinical and detailed neurologic examination with bone tissue mineral density estimation using bone densytometrical apparatus.

Results. Bone mineral density changes in 66 patients with ischemic stroke considering the clinical changes were analyzed and the dependence from duration of post stroke period, age, the disability level, stroke complications and the presence of accompanying pathology was determined. We ascertained osteodeficiency changes in 50 (75.8 %) patients, 15 (22.7 %) of them had osteoporosis and 35 (53.1 %) osteopenic changes accordingly. The combination of standard therapy with *Vitrum Osteomag* medication, that contains Calcium, and magnetotherapy for patients with ischemic stroke and osteopenic syndrome were applied which led to recovery of bone tissue in 73 % of patients.

Conclusions. Patients sustained hemispheric ischemic stroke are recommended for densytometric estimation of bone tissue for early diagnosis of osteopenic syndrome. In case of its presence we recommend to combine standard therapy with *Vitrum Osteomag* medication that contains Calcium and magnetotherapy.

Key words: osteoporosis, ischemic stroke, densitometry, immobilization, magnetotherapy, calcium.



Т.В. ЧЕРНИЙ¹, Г.А. ГОРОДНИК²,
В.И. ЧЕРНИЙ¹, И.А. АНДРОНОВА¹

¹Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького

²Донецкое областное клиническое
территориальное медицинское объединение

Влияние холина альфосцерата на некоторые звенья патогенеза отека-набухания головного мозга у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой и мозговым инсультом

Цель — оценить влияние Глиатилина на некоторые звенья патогенеза отека-набухания (ОН) мозга у пациентов с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) различного генеза с помощью КТ и метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов.

Материалы и методы. Обследовано 198 пациентов с ОЦН различного генеза в нейрохирургическом центре ДОКМО: 171 больного с тяжелой черепно-мозговой травмой и 27 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу. При поступлении все находились в коматозном состоянии, глубина которого оценивалась по шкале ком Глазго и колебалась в пределах 3—8 баллов.

Результаты. Применение в комплексе интенсивной терапии Глиатилина давало наибольший положительный эффект при диагностике гиперемии мозга и очага ОН белого вещества. В первом случае не отмечено трансформации гиперемии мозга в ОН белого вещества, во втором наблюдали уменьшение гидратации белого вещества с уменьшением объема зоны отека. В случаях диагностики ОН серого вещества и ОН белого и серого вещества мозга при применении Глиатилина отмечена четкая тенденция к уменьшению гидратации вещества мозга. Применение Глиатилина в комплексе интенсивной терапии у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой с наличием внутримозговой гематомы, очагов ушиба головного мозга и острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу в острый период не приводило к уменьшению объема гематомы или очага ушиба мозга у неоперированных пациентов. Однако во всех случаях отмечена тенденция к уменьшению гидратации белого и серого вещества мозга, снижение объема зоны отека, наиболее выраженные в зоне перифокального ОН белого и серого вещества, вокруг небольших по объему внутримозговых гематом и очагов ушиба головного мозга. При проведении ЭЭГ выявлено, что применение Глиатилина оказывало положительное влияние на нормализацию соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии.

Выводы. Включение в комплекс интенсивной терапии Глиатилина снижает степень выраженности гидратации белого и серого вещества мозга, уменьшая явления ОН головного мозга. Применение препаратов с доказанным холинергическим эффектом обязательно для нормализации соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии у пациентов с ОЦН различного генеза.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, мозговой инсульт, компьютерная томография, отек-набухание мозга, интегральный количественный анализ ЭЭГ, холинергическая недостаточность.

Внедрение в клиническую практику понятия острой церебральной недостаточности (ОЦН), которым обозначают неспособность головного мозга обеспечить центральную регуляцию функций организма, обусловило необходимость пересмот-

ра подходов к диагностике, мониторингу и лечению больных, отвечающих критериям развития этого состояния [4, 22, 24, 25]. По мнению А.А. Белкина и соавт. (2008), на основе теории ОЦН необходимо провести научные исследования по разра-

ботке новых методов интенсивной церебротропной терапии, а также способов нейрорепаляции и нейропротекции как компонентов комплексной патогенетической терапии нейропатологических синдромов, развивающихся в результате формирования патологических систем в ответ на воздействие патологических детерминант [2—4].

Современную интенсивную терапию (ИТ) отличает возрастающая патофизиологическая обоснованность используемых лечебно-тактических подходов, однако пока отсутствует методология оценки состояния головного мозга, являющегося при ОЦН объектом постоянного внимания врача отделения интенсивной терапии. Основными причинами ОЦН являются тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В последнее время ряд авторов отмечают сходство патофизиологических механизмов при ТЧМТ и ОНМК.

В патогенезе любой ОЦН, сопровождающейся аноксией, обязательно имеют место изменения, укладываемые в теорию пенумбры — ишемической полутени [8, 30]. Однако необходимо напомнить, что закономерное следствие ишемии, определяющееся уже на первых стадиях ее развития, — набухание головного мозга (цитотоксический отек), возникающее при увеличении внутриклеточной осмолярности, и отек головного мозга (вазогенный отек), развивающийся при преобладании нарушений функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Поэтому пенумбра является при нейровизуализации не чем иным, как зоной перифокального отека вокруг центрального инфаркта. При этом ишемический инсульт и, например, ушиб головного мозга (УГМ) при ТЧМТ представляют собой модель локальной ишемии, когда степень выраженности перифокального отека и переход его в диффузный зависят от объема и локализации центрального инфаркта или очага ушиба.

В результате полученного первичного повреждения при УГМ в паренхиме мозга появляется популяция пострадавших клеток в состоянии цитотоксического отека из-за нарушенного трансмембранного транспорта электролитов (формируется патологическая детерминанта) [2—4]. Увеличивающиеся в объеме отечные клетки оказывают воздействие на соседние структуры, вызывая масс-эффект и распространение отека на интактные клетки. Это приводит к компрессии капиллярного русла и нарушению микроциркуляции, вызывая гипоксию-ишемию в зонах, непосредственно не связанных с первичным масс-эффектом, и патологическому разобщению разных отделов головного мозга. Между вовлеченными в отек и сохранными структурами возникает разница паренхиматозного давления, что приводит к дислокации в направлении более низкого давления. Результат этого процесса — диффузный отек головного мозга.

Если причиной ОЦН являются состояния, сопровождающиеся тотальной аноксией, то отек-набухание (ОН) мозга носит изначально диффузный характер (постасистолический синдром, странгуляционная асфиксия, тяжелые отравления метаном и угарным газом, диффузное аксональное повреждение при ТЧМТ).

В настоящее время наиболее ранний и достоверный метод нейровизуализации патологических изменений в мозге, обусловленных ишемией и ОН мозга, — диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография. Нарушение баланса химических соединений в мозге (лактат, холин, креатин и т. д.) изучают неинвазивным методом (магнитно-резонансная спектроскопия). При помощи данного метода в области ишемической полутени определяют повышение уровня лактата и величины соотношения лактат/креатин, а также уменьшение содержания N-ацетиласпартата и холина. Исследования по определению концентрации упомянутых метаболитов при инсульте позволили установить, что наиболее информативными маркерами степени поражения мозгового вещества являются концентрация лактата и соотношение лактат/креатин. Эти показатели достоверно ($p < 0,001$) уменьшаются в следующей последовательности: ядро инфаркта, зона ишемической полутени и окружающая интактная нервная ткань [15—17].

До настоящего времени компьютерная томография (КТ) является методом выбора для исследования в острый период ТЧМТ и ОНМК и характеризуется доступностью, быстротой выполнения, совместимостью с аппаратурой для мониторинга и искусственной вентиляции легких [12]. КТ с томоденситометрией считают одним из самых эффективных методов диагностики ОН мозга. На компьютерограммах отечная область мозга отличается от других зон пониженной плотностью (гиподенсивностью).

Для первичной оценки функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) и диагностики ОНМ у пациентов с ОЦН различного генеза нами разработана и усовершенствована методика КТ [26].

Нами выявлена различная степень ОН серого вещества, в частности в хвостатом ядре, в котором происходит активный синтез ацетилхолина как одного из компонентов нейромедиаторного обмена, без которого нормальное восстановление регуляторных функций невозможно.

В большинстве случаев частота проведения КТ головного мозга определяется клинической ситуацией. Для динамического мониторинга функционального состояния ЦНС у пациентов с ОЦН различного генеза нами разработан и усовершенствован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна с применением интегральных коэффициентов [20—22], которые позволяют провести оценку спектральной мощности всех час-

тотных диапазонов ЭЭГ и определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ [21, 27].

Разработанные нами методики до определенной степени улучшают методологию оценки функционального состояния ЦНС при ОЦН.

Недостаточно эффективное лечение ТЧМТ, мозгового инсульта и глобальной ишемии мозга требует пересмотра стратегии нейропротекторной терапии: первичная нейропротекция должна быть направлена, в первую очередь, на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, устранение эндотелиальной дисфункции, улучшение функционального состояния нейроглии и ГЭБ, то есть на участки белого вещества, а не серого. А после этого осуществляется вторичная нейропротекция, оказывающая воздействие в основном на нейронит [5, 28].

Одним из наиболее перспективных направлений метаболической защиты мозга от ишемии считается непосредственное воздействие на системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, нейрональные рецепторы, создание условий для нормализации соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии [5, 6].

Установлено, что в основе когнитивных нарушений при церебральной недостаточности лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетилхолина, нарушением баланса холинергических энзимов, потерей холинергических нейронов [32].

Среди препаратов для вторичной нейропротекции особое место занимает Глиатилин (L-альфа-глицерилфосфорилхолин (α -GPC), или холина альфосцерат) [1]. Глиатилин — это холинергический препарат пресинаптического действия с преимущественным влиянием на ЦНС. В состав препарата входит 40,5 % метаболически защищенного холина [16]. Метаболическая защита обеспечивает высвобождение холина в головном мозге. При попадании в организм холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат: холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) нейронной мембраны [16].

Холинореактивные системы эволюционно призваны обеспечивать физиологическую защиту клеточных кластеров от избыточных адренергических влияний и влияний других деполяризующих систем, в том числе глутаматергических. Уникальностью Глиатилина является транспорт холина и жизненно важных фосфолипидов через ГЭБ.

Поскольку активный синтез ацетилхолина протекает в локусах с высокой плотностью систем холинорецепторов, таких как гиппокамп, стриатум, хвостатое ядро, фронтальная кора, базальные от-

делы переднего мозга, ядра моста, передние рога боковых желудочков, то это обосновывает высокую эффективность назначения Глиатилина, особенно при инфарктах мозга, локализованных в упомянутых зонах [1], а также при сосудистой деменции, в патогенез которой вовлечены подкорковые структуры.

Другой компонент Глиатилина — глицерофосфат — является предшественником важнейшего фосфолипида нейрональных мембран — фосфатидилхолина. Снижение концентрации данного фосфолипида — ведущий механизм дегенерации нейронов при ишемии. Поэтому возможность направленной активации биосинтеза фосфатидилхолина следует назвать специфической и исключительно ценной особенностью Глиатилина в условиях нарушений мозгового кровообращения [1, 16, 29]. Важно подчеркнуть, что упомянутый эффект касается как наружных, так и внутренних (митохондриальных) мембран нейронов, что позволяет обеспечить полноценность функций митохондрий как «энергогенераторов» при ишемии. Благодаря стабилизирующему действию на мембраны и нейро-рецепторы Глиатилин обладает противоотечными свойствами и уменьшает отек мозга.

Проведенные нами экспериментальные и клинические исследования по применению фосфатидилхолина (липина) подтвердили его высокую эффективность при ТЧМТ. Использование липина способствовало нормализации процессов перекисного окисления липидов в крови и поврежденной мозговой ткани и почти полному восстановлению ультраструктуры ГЭБ: эндотелиоцитов, базальной мембраны, перицитов, глиальной оболочки. Возрастало количество митохондрий в плазматической оболочке, значительно активизировался транскапиллярный транспорт метаболитов. Применение липина позволило значительно увеличить количество выживших экспериментальных животных и снизить летальность у пострадавших с ТЧМТ [7, 11].

Таким образом, компоненты Глиатилина обладают рядом уникальных свойств, позволяющих воздействовать на ведущие звенья ишемического каскада и ОН головного мозга.

Цель исследования — оценить влияние Глиатилина на некоторые звенья патогенеза ОН мозга у пациентов с ОЦН различного генеза с помощью КТ и метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов.

Материалы и методы

Обследовано 198 пациентов с ОЦН различного генеза в нейрохирургическом центре ДОКТМО: 171 больного с ТЧМТ (113 мужчин и 58 женщин в возрасте от 18 до 57 лет) и 27 пациентов с ОНМК по геморрагическому типу (20 мужчин и 7 женщин в возрасте от 42 до 65 лет). Средний возраст — 48

лет. При поступлении все пациенты находились в коматозном состоянии — 3—8 баллов по шкале ком Глазго.

В дополнение к комплексу интенсивной терапии ТЧМТ и ОНМК по стандартному алгоритму [25] больные получали Глиатилин в суточной дозе 2000 мг внутривенно капельно.

Исследования проводили до введения препарата, на фоне максимальной концентрации препаратов в плазме (через 0,5 ч после введения препарата) и после завершения курса лечения.

КТ-исследование осуществляли на аппарате СТ-9000 («Дженерал Электрик», США) с матрицей 256×256 и спиральном компьютерном томографе Somatom Emotion Duo (Siemens) с матрицей 512×512. Для измерения плотности вещества мозга использовали систему отсчета, в которой приняты единицы Hounsfield (ед. Н). Нами усовершенствована методика КТ у пострадавших с ТЧМТ и пациентов в острый период ОНМК [7, 23]. Томоденситометрические показатели, характеризующие каждый компонент внутричерепного содержимого в норме, разделены на зоны с четко определенными границами (ЗЛ (зона ликвора): 6—14 ед. Н; ЗО (зона отека): 15—27 ед. Н; ЗБ (зона белого вещества): 28—37 ед. Н; ЗС (зона серого вещества): 38—47 ед. Н; ЗГ (зона гиперемии): 48—60 ед. Н). По полученным эталонным значениям границ зон вещества мозга по плотности впервые в норме определены объемы зон и их процентное отношение к объему всего мозга (табл. 1).

У пострадавших с ТЧМТ, ОНМК и наличием внутричерепных гематом (ВЧГ) нами выделена шестая зона (зона гематомы (ЗГем): 61—72 ед. Н). У этих больных обработку компьютерограмм с расчетом объема каждой из шести зон и ее процентного от-

ношения к объему всего мозга проводили отдельно для правого и левого полушария мозга (табл. 2). Усовершенствована методика количественного определения степени выраженности ОН белого и серого вещества головного мозга с помощью КТ [7, 26].

Регистрацию биопотенциалов мозга осуществляли с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа (Medicor), персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением Brain mapping [20, 21]. Изучали показатели абсолютной мощности ($\text{мкВ} \cdot \sqrt{\text{Гц}}$), относительной мощности (%) для δ - (1—4 Гц), θ - (5—7 Гц), α - (8—12 Гц), α_1 - (9—11 Гц), β_1 - (13—20 Гц), β_2 - (20—30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ.

Для объективизации оценки ЭЭГ использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [20]. Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [21, 23].

Полученные данные обрабатывали с использованием методов математической статистики и корреляционного анализа [14, 18].

Результаты и обсуждение

Обследование 115 пострадавших с ТЧМТ без ВЧГ и очагов ушиба-размозжения ткани мозга показало, что в 34,8 % случаев (40 пациентов) по данным КТ-исследования определялось значительное увеличение объема внеклеточного пространства мозга с равномерной гидратацией серого и белого вещества. Во всех случаях такая динамика течения

Т а б л и ц а 1

Эталонные показатели абсолютных значений объема зон мозга и относительных объемов зон к объему мозга

Показатель	Зона мозга				
	ЗЛ	ЗО	ЗБ	ЗС	ЗГ
Объем зоны, см^3	20,67 ± 1,11	57,048 ± 1,50	333,38 ± 8,60	463,11 ± 6,68	196,89 ± 1,94
Объем зоны относительно объема мозга, %	1,64 ± 0,06	5,28 ± 0,10	30,12 ± 0,34	42,5 ± 0,34	19,2 ± 0,36

Т а б л и ц а 2

Эталонные показатели объема зон мозга обоих полушарий мозга

Показатель	Полушарие	Зона мозга					
		ЗЛ	ЗО	ЗБ	ЗС	ЗГ	ЗГем
Объем зоны, см^3	Правое	9,68 ± 0,65	31,89 ± 1,51	169,73 ± 6,30	234,78 ± 6,67	95,53 ± 1,58	34,62 ± 1,19
	Левое	9,11 ± 0,54	31,95 ± 1,41	164,13 ± 4,04	233,28 ± 4,15	93,39 ± 2,62	34,97 ± 1,07
Объем зоны относительно объема мозга, %	Правое	1,52 ± 0,08	5,45 ± 0,20	29,2 ± 0,51	39,9 ± 0,5	16,2 ± 0,35	6,0 ± 0,3
	Левое	1,52 ± 0,09	5,41 ± 0,28	28,66 ± 0,55	40,1 ± 0,49	16,5 ± 0,44	6,1 ± 0,2

Таблиця 3

Определительная таблица с вариантами диагноза ОН при ЧМТ в зависимости от значения показателя отношения объема зоны к объему мозга

Диагноз	Зона мозга				
	ЗЛ	З0	ЗБ	ЗС	ЗГ
Норма	1,64 ± 0,06	5,28 ± 0,10	30,12 ± 0,34	42,5 ± 0,34	19,2 ± 0,36
ОН серого вещества с редукцией мозгового кровотока		Норма	Повышение	Снижение	Снижение
ОН белого и серого вещества с редукцией мозгового кровотока		Повышение	Повышение	Снижение	Снижение
ОН белого вещества с повышением мозгового кровотока		Повышение	Снижение	Норма	Повышение или норма
Гиперемия головного мозга		Снижение	Снижение	Повышение или норма	Повышение

процесса сопровождалась снижением кровенаполнения мозговой ткани и в подавляющем количестве наблюдений сочеталась с расширением ликворной системы. На основании подобных изменений компонентов внутричерепного содержимого диагностировали ОН белого и серого вещества с редукцией мозгового кровотока.

При проведении КТ у 47 (40,8 %) пострадавших с ТЧМТ отмечено, что объем внеклеточного пространства мозга не увеличивался, однако резко возрастала гидратация серого вещества при отсутствии гидратации белого вещества. Во всех случаях наблюдали снижение кровенаполнения мозговой ткани и в большинстве случаев — сужение ликворной системы. При таком сочетании изменений компонентов внутричерепного содержимого диагностировали ОН серого вещества с редукцией мозгового кровотока.

При проведении КТ у 15 (13,1 %) больных с ТЧМТ определялось увеличение объема внеклеточного пространства мозга со значительной гидратацией белого вещества при отсутствии гидратации серого вещества. Во всех случаях это сопровождалось повышением кровенаполнения мозговой ткани и в большинстве наблюдений — расширением ликворной системы. При таком сочетании изменений компонентов внутричерепного содержимого диагностировали ОН белого вещества с повышением мозгового кровотока.

При проведении КТ у 11 (9,6 %) больных с ТЧМТ отмечено, что объем внеклеточного пространства мозга не увеличивался, отсутствовала гидратация серого и белого вещества. Во всех случаях это сопровождалось повышением кровенаполнения мозговой ткани и в большинстве наблюдений — сужением ликворной системы. При таком сочетании изменений компонентов внутричерепного содержимого диагностировали повышение кровенаполнения и гиперемия головного мозга. У двух (1,7 %) пациентов ОН мозга не выявлены.

Таким образом, разработка нового методического подхода к обработке компьютерограмм у пос-

традавших с ТЧМТ позволила качественно оценить все компоненты внутричерепного содержимого (ликворную систему, ткань мозга, кровенаполнение мозга) и диагностировать изменения функционального состояния головного мозга в виде гипергидратации белого вещества, серого вещества или белого и серого вещества мозга одновременно. Изменение функционального состояния ЦНС у пострадавших с ТЧМТ происходит по пути развития ОН белого и серого вещества, ОН белого вещества или ОН серого вещества на фоне разнонаправленных изменений мозгового кровотока, сужения или расширения ликворной системы. Возможно также повышение мозгового кровотока (гиперемия мозга) с последующим разрешением в ОН или протекающего как самостоятельный процесс (табл. 3).

Применение в комплексе ИТ Глиатилина давало наибольший положительный эффект в случае гиперемии мозга и ОН белого вещества. В первом случае не отмечено трансформации гиперемии мозга в ОН белого вещества, во втором — зафиксировано уменьшение гидратации белого вещества с уменьшением объема З0. В случае ОН серого вещества и белого и серого вещества мозга одновременно при применении Глиатилина отмечена четкая тенденция к уменьшению гидратации вещества мозга.

Обследование 31 пациента с ТЧМТ и наличием ВЧГ, 25 — с очагами УГМ и 27 — с ОНМК по геморагическому типу показало следующее.

У пострадавших с ТЧМТ и ОНМК и наличием больших по объему ВЧГ в поврежденной половине мозга отмечается значительное увеличение зоны гематомы и уменьшение зоны ликвора по сравнению с интактной половиной мозга. Уменьшение зоны ликвора может быть обусловлено как компрессионными, так и дислокационными процессами, и во всех случаях сопровождается выраженной редукцией мозгового кровотока. В противоположной половине мозга чаще диагностируется компенсационная гидроцефалия и в большинстве случаев — редукция мозгового кровотока. В ряде случаев, в

основном при небольшом объеме гематомы, в поврежденном полушарии диагностируется повышение кровенаполнения мозга. В противоположной половине мозга изменения функционального состояния ЦНС могут идти по пути развития ОН белого и серого вещества одновременно, белого или серого вещества на фоне разнонаправленных изменений мозгового кровотока, сужения или расширения ликворной системы. В большинстве случаев в поврежденном и неповрежденном полушарии мозга диагностируют разные по характеру процессы, которые могут меняться в течение острого периода травмы (3—5 суток) и требовать специфической терапии. Исследование шести зон мозга у пострадавших с ТЧМТ с наличием ВЧГ, очагов УГМ и ОНМК по геморрагическому типу показывает, что изменение функционального состояния мозга и течение ОН может быть различным не только в разных зонах мозга, но и по степени выраженности и характеру процесса в разных полушариях мозга.

Применение Глиатилина в комплексе ИТ у пострадавших с ТЧМТ и наличием ВЧГ, очагов УГМ и ОНМК по геморрагическому типу в острый период не приводило к уменьшению объема гематомы или очага ушиба мозга у неоперированных пациентов. Однако во всех случаях отмечена тенденция к уменьшению гидратации белого и серого вещества мозга и объема зоны отека, наиболее выраженная в зоне перифокального ОН белого и серого вещества, вокруг небольших по объему ВЧГ и УГМ.

Проведен количественный анализ ОН белого и серого вещества с определением степени выраженности их гидратации для изучения равномерности развития процесса в различных топических зонах белого и серого вещества. У 68 пострадавших преобладал ОН белого вещества (1-я группа), у 108 с ТЧМТ — ОН серого вещества (2-я группа).

У 37 % (n = 25) пациентов 1-й группы при установке курсора в белом веществе выявлено, что исследуемый объем плотности белого вещества сдвинулся в интервал плотности от 22 до 33 ед. Н, то есть половина объема плотности белого вещества осталась в границах белого вещества, а половина — переместилась в границы ЗО. Диагностирован ОН белого вещества 1-й степени. При этом у 21 (84 %) пострадавшего на фоне проведения целенаправленной ИТ с использованием Глиатилина к 3—5-м суткам отмечена нормализация плотности белого вещества и уменьшение объема ЗО.

У 63 % (n = 43) пациентов весь исследуемый объем плотности белого вещества переместился в границы плотности ЗО. Диагностирован ОН белого вещества 2-й степени. На фоне проведения ИТ с использованием Глиатилина у 26 (61 %) пострадавших к 5-м суткам отмечена трансформация 2-й степени ОН белого вещества в 1-ю, у 12 (28 %) —

полная нормализация плотности белого вещества, у 5 (11 %) — сохранение ОН белого вещества 2-й степени. При этом во всех случаях отмечено уменьшение объема ЗО.

У 7 % (n = 8) пострадавших 2-й группы при установке курсора в сером веществе выявлено, что исследуемый объем плотности серого вещества сдвинулся в интервал плотности от 33 до 42 ед. Н, то есть половина объема плотности серого вещества осталась в границах серого вещества, а половина — переместилась в границы белого вещества. Установлен диагноз ОН серого вещества 1-й степени. У 90 % (n = 7) пострадавших с ТЧМТ и отеком серого вещества 1-й степени на фоне проведения ИТ с использованием Глиатилина к 3-м суткам отмечена нормализация плотности серого вещества. У 23 % (n = 25) пострадавших весь исследуемый объем плотности серого вещества переместился в границы плотности белого вещества (28—37 ед. Н). Диагностирован ОН серого вещества 2-й степени. У 64 % (n = 16) пострадавших с ТЧМТ и ОН серого вещества 2-й степени при добавлении к комплексу ИТ Глиатилина к 5-м суткам отмечена трансформация 2-й степени ОН серого вещества в 1-ю, а у 24 % (n = 6) — четкая тенденция к увеличению плотности серого вещества, то есть к снижению его гидратации. У 12 % (n = 3) пострадавших плотность серого вещества не изменилась.

У 45 % (n = 48) пациентов с крайне ТЧМТ выявлено, что исследуемый объем плотности серого вещества переместился в интервал плотности от 21 до 32 ед. Н, то есть половина объема плотности серого вещества находилась в границах плотности белого вещества, а половина — в границах зоны отека. Диагностирован ОН серого вещества 3-й степени. При применении Глиатилина у 46 % пострадавших с ТЧМТ (n = 22) к 5—7-м суткам отмечена трансформация 3-й степени ОН серого вещества во 2-ю.

У 25 % (n = 27) пострадавших с крайне ТЧМТ выявлено, что весь исследуемый объем плотности серого вещества переместился в границы плотности зоны отека (15—27 ед. Н). Диагностирован ОН серого вещества 4-й степени. Во всех случаях исход был неблагоприятным. Использование Глиатилина в дозе 2000 мг/сут не приводило к изменению плотности серого вещества. Возможно, увеличение дозы препарата будет способствовать уменьшению гидратации серого вещества мозга, однако это является предметом наших дальнейших исследований.

Таким образом, развитие ОН белого и серого вещества 1—2-й степени при использовании в комплексе ИТ Глиатилина было прогностически благоприятным.

При обследовании пациента К. с ТЧМТ с помощью КТ установлен диагноз: отек-набухание белого и серого вещества и редукция мозгового кровотока. При установке курсора в сером веществе

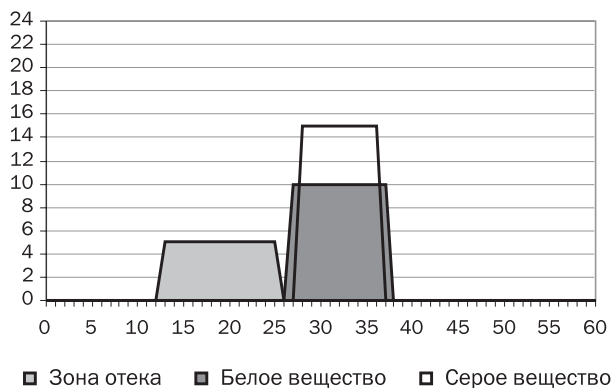
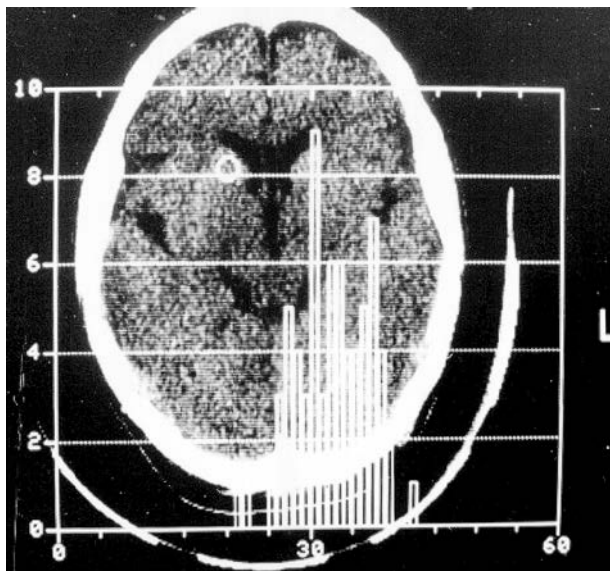


Рис. 1. Компьютерограмма и гистограмма больного К. Диагноз: тяжелая ЧМТ. Курсор установлен в сером веществе, на гистограмме показана нижняя и верхняя границы плотности серого вещества. Диагностирован ОН серого вещества 2-й степени

мозга диагностирован ОН серого вещества 2-й степени (рис. 1).

При применении Глиатилина в дозе 2000 мг у данного пострадавшего к 5-м суткам ИТ отмечена трансформация 2-й степени ОН серого вещества в 1-ю (рис. 2).

Можно предположить, что значительное уменьшение ОН 1—2-й степени в белом веществе мозга обусловлено действием глицерофосфата как предшественника фосфатидилхолина на стабилизацию ГЭБ. А уменьшение ОН в сером веществе мозга, особенно при 1—2-й степени его гидратации, в частности в области хвостатого ядра, связано, по-видимому, с заместительным действием холина. Уменьшение ОН в сером веществе мозга под действием глицерофосфата происходит, по нашему мнению, за счет обеспечения полноценности функций митохондрий как «энергогенераторов» при обратимой ишемии.

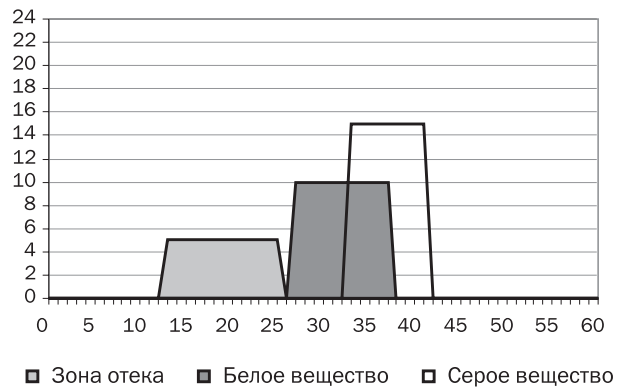


Рис. 2. Гистограмма больного К. 5-е сутки применения Глиатилина. ОН серого вещества 1-й степени

Для динамического мониторинга функционального состояния ЦНС и оценки эффективности применения Глиатилина использовали метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов и изучение реактивности мозга в ответ на применение препарата.

По типу реактивных перестроек исходной электроэнцефалограммы (при поступлении в отделение) в ответ на низкочастотную (2 Гц) и высокочастотную (10 Гц) монохромную фотостимуляцию (ФТС) были выделены 4 группы ЭЭГ.

1-я группа: при ФТС 2 Гц усваивается навязываемый δ -ритм, при ФТС 10 Гц навязываемый α -ритм не усваивается.

2-я группа: при ФТС 2 Гц не усваивается навязываемый δ -ритм, при ФТС 10 Гц — α -ритм.

3-я группа: при ФТС 2 Гц усваивается навязываемый δ -ритм, при ФТС 10 Гц — α -ритм.

4-я группа: при ФТС 10 Гц навязываемый α -ритм не регистрируется, но активируются ритмы других диапазонов.

Усвоение навязываемого ритма световых мельканий при фотостимуляции свидетельствует о функциональной состоятельности активирующей системы ретикулярной формации ствола, базальной холинергической системы переднего мозга и активирующей-инактивирующей системы неспецифического таламуса (таламо-кортикальной системы) [9, 10, 13, 19]. Причем, если усваивается только δ -ритм (1-я группа ЭЭГ, рис. 3А), это может свидетельствовать о генерировании лишь отдельными клетками таламуса на самом глубоком уровне их гиперполяризации таламического ритма δ -диапазона, то есть о функциональной недостаточности таламокортикальных нейронов и связей таламуса [9, 10, 13].

Поскольку для генерации таламусом α -ритмов адекватного функционирования отдельных клеток недостаточно, необходимы свойства нейронных сетей, такие как синхронизированное торможение

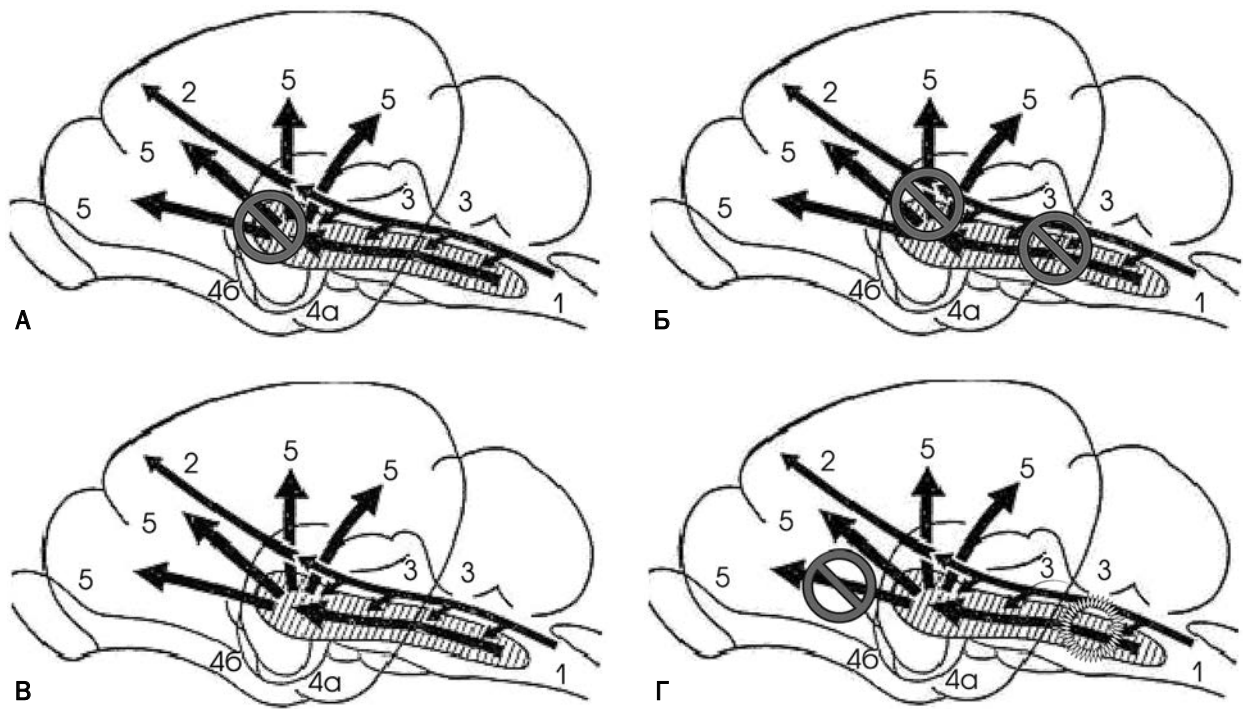


Рис. 3. Изменения функционирования модулирующих субсистем активации головного мозга в 1-й (А), 2-й (Б), 3-й (В) и 4-й (Г) группах ЭЭГ: 1 и 2 — специфический (лемнисковый) проводящий путь; 3 — коллатерали, отходящие от специфического пути к ретикулярной формации ствола мозга; 4а — восходящая активирующая система ретикулярной формации; 4б — таламус; 5 — генерализованное влияние ретикулярной формации через таламокортикальные связи на кору больших полушарий.



ние ретикулярными нейронами (вентральный таламус — ретикулярное ядро) таламокортикальных нейронов при их относительной деполяризации [10, 13], усвоение α -ритма в ответ на высокочастотную ФТС (3-я группа ЭЭГ, рис. 3В) является предиктором функциональной состоятельности модулирующих систем мозга (ретикулярной формации ствола, базальной холинергической системы переднего мозга и таламо-кортикальной системы) [9, 10, 19]. Расширение границ усвоения ритма в медленноволновой и/или высокочастотный диапазоны (4-я группа ЭЭГ, рис. 3Г) при ФТС 10 Гц свидетельствует о функциональных нарушениях модулирующих систем, наиболее вероятно — о функциональной недостаточности на уровне базальной холинергической системы переднего мозга или гиперактивации ретикулярной формации ствола. Отсутствие усвоения ритма при фотостимуляции любой частоты (2-я группа ЭЭГ, рис. 3Б) является предиктором выраженной недостаточности модулирующих систем мозга (ретикулярной формации ствола, базальной холинергической системы переднего мозга и таламокортикальной системы).

Таким образом, усвоение навязываемого медленноволнового ритма (2 Гц) приводит к росту де-

зорганизации ЭЭГ за счет увеличения спектральной мощности δ -диапазона и к повышению значений 1-го интегрального коэффициента $((\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2))$, что характерно для 1-й и 3-й групп и менее выражено для 4-й группы (табл. 4). Усвоение навязываемого высокочастотного ритма (10 Гц) снижает уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет увеличения спектр-мощности α -ритма и значение 1-го интегрального коэффициента. Это было типично только для 3-й группы (см. табл. 4).

Если все уровни модулирующей субсистемы активации (см. рис. 3В) головного мозга сохранены, то введение Глиатилина очень часто (примерно в 33 % случаев) вызывало таламическую δ -активацию коры, при которой чрезмерные таламические влияния на кору при снижении регуляторных воздействий ствола обуславливают увеличение доли коркового медленноволнового компонента в формировании суммарной ЭЭГ-кривой. Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна после подобных фармако-реакций делает нецелесообразным раннее (при поступлении в отделение) применение Глиатилина у пациентов, ЭЭГ которых относится к 3-й группе. Если все уровни модулирующей субсистемы активации мозга полноценно «не работали», то при введении Глиатилина преобладали реакции с пе-

Таблиця 4

Величина суммарного інтегрального коефіцієнта 1 фоновий ЕЕГ і після фотостимуляції с частотою 2 і 10 Гц

Група	Кількість ЕЕГ	Фон Me (95 % ДІ)	ФТС 2 Гц Me (95 % ДІ)	ФТС 10 Гц Me (95 % ДІ)	Аналіз Крускала—Уолліса
1-я	41	2,53 (2,19—2,83)	2,83 (2,42—3,24)* ²³⁴	3,14 (2,80—3,63)* ³	p = 0,011
2-я	90	2,84 (2,33—3,23)	3,06 (2,89—3,28) ¹³	2,93 (2,73—3,05) ³	p = 0,096
3-я	58	3,09 (2,8—3,52)	3,4 (2,08—2,63)* ¹²⁴	2,28 (2,08—2,6)* ¹²⁴	p < 0,001
4-я	12	2,36 (2,26—3,08)	3,13 (2,76—3,4)* ¹³	2,83 (2,42—3,24) ³	p = 0,029
Аналіз Крускала—Уолліса	Σ = 201	p = 0,1	p < 0,001	p < 0,001	

Статистически значимое отличие формы распределения от выборок: ¹ 1-й, ² 2-й, ³ 3-й; ⁴ 4-й группы.

χ^2 распределения отличается на уровне значимости $p < 0,005$.

* Статистически значимое отличие формы распределения выборок от фона.

χ^2 распределения отличается на уровне значимости $p < 0,005$.

перераспределением максимума спектральной мощности в α -диапазон и снижением дезорганизации ЕЕГ-паттерна, то есть его фармакологические эффекты обеспечивали прямую холинергическую кортикальную активацию [31].

«Переходная» 1-я группа ЕЕГ отражала функциональную недостаточность таламокортикальных нейронов и связей таламуса, когда ритм регенерировался лишь отдельными клетками таламуса на самом глубоком уровне их гиперполяризации [9, 10, 13]. Если функциональная несогласованность таламокортикальных нейронов не была вызвана недостаточностью концентрации ацетилхолина, то эффекты Глиатилина реализовались на том уровне активирующей модулирующей подсистемы, которая была сохранна (до таламуса включительно).

4-я группа ЕЕГ отражала функциональную недостаточность на уровне базальной холинергической системы переднего мозга (вплоть до прямой ацетилхолиновой недостаточности) при гиперактивации ретикулярной формации ствола, который слишком «тормозил» вентральные ядра таламуса опосредованно через его ретикулярное ядро. Это отчасти подтверждается тем, что введение Глиатилина пациентам, ЕЕГ которых относились к 4-й

группе, обеспечивало высокую частоту корковых благоприятных реакций.

Выводы

Представлен вариант методологии оценки функционального состояния ЦНС при ОЦН различного генеза, включающий новый методический подход к обработке компьютерограмм, позволяющий качественно оценить все компоненты внутричерепного содержимого, диагностировать гипергидратации белого, серого вещества или белого и серого вещества мозга одновременно, и динамический мониторинг функционального состояния ЦНС с использованием метода интегрального количественного анализа ЕЕГ-паттернов для изучения реактивности мозга.

Включение в комплекс ИТ Глиатилина способствует снижению степени выраженности гидратации белого и серого вещества мозга, уменьшая явления ОН мозга.

Применение препаратов с доказанным холинергическим эффектом обязательно для нормализации соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии у пациентов с ОЦН различного генеза (ТЧМТ и ОНМК).

Литература

- Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Лукьянова И.Ю. и др. Нейроцикотекция на догоспитальном этапе при ишемическом инсульте // Материалы конф. «Скорая медицинская помощь, 2009».— СПб., 2009.— С. 144—147.
- Белкин А.А. Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической реализации у больных с острой церебральной недостаточностью // Интенс. терапия.— 2005.— № 1.— С. 44—52.
- Белкин А.А., Зислин Б.Д., Лейдерман И.Н., Доманский Д.С. Синдром острой церебральной недостаточности (ОЦН) // Интенс. терапия.— 2006.— № 3.— С. 12—21.
- Белкин А.А., Зислин Б.Д., Аврамченко А.А. и др. Синдром острой церебральной недостаточности как концепция нейрореаниматологии // Анестезиол. и реаниматол.— 2008.— № 2.— С. 2—8.
- Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор литературы) // Журн. интенс. тер.— 2006.— № 3.— С. 4—28.

6. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Принципы ведения и лечения больных в остром периоде инсульта // Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения.— Орел, 1997.— С. 3—11.
7. Городник Г.А. Патогенез набряку-набухання головного мозку та обґрунтування оптимальної фармакотерапії при тяжкій черепно-мозковій травмі: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Донецьк, 2010.— 35 с.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2001.— 328 с.
9. Данилова Н.Н. Психофизиология: Учебник для вузов.— М.: Аспект Пресс, 2001.— 373 с.
10. Данилова Н.Н., Крылова А.Л. Физиология высшей нервной деятельности.— М.: Учеб. лит-ра, 1997.— 322 с.
11. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патологическая диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред. В.И. Черния.— Донецьк, 2004.— 200 с.
12. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Раздел 11. Черепно-мозговая травма.— М.: Изд-во ИП «Андреева Т.М.», 2006.— С. 871—969.
13. Кропотов Ю.Д., Крылова А.Л. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Пер. с англ. под ред. В.А. Пономарева.— Донецьк: Издатель Заславский А.Ю., 2010.— 512 с.
14. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat.— Донецьк: Папакица Е.К., 2006.— 214 с.
15. Одинак М.М., Вознюк И.А., Голохвастов С.Ю. и др. Мониторинг перфузионных нарушений в острой стадии ишемического инсульта // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.— 2005.— № 2.— С. 25—30.
16. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности гліатиліну при остром ишемическом инсульте // Анналы неврологии.— 2010.— Т. 4, № 1.— С. 20—27.
17. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза. Алгоритмы диагностики и терапии.— СПб: ВМедА, 2005.— 192 с.
18. Орлов А.И. Прикладная статистика: Учебник.— М.: Экзамен, 2004.— 656 с.
19. Основы психофизиологии: Учебник / Отв. ред. Ю.И. Александров.— М.: ИНФРА-М, 1997.— 349 с.
20. Острова Т.В., Черний В.И., Шевченко А.И. Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами штучного интеллекта.— Донецьк: ИПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004.— 180 с.
21. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (тиоцетам) // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 2 (12).— С. 2—11.
22. Черний В.И. Постгипоксическая энцефалопатия.— К.: Здоров'я, 1997.— 336 с.
23. Черний Т.В., Андропова И.А. Нейрофизиологические эффекты и типы реакций ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие: нейропептиды // Медицина неотложных состояний.— 2010.— № 1 (26).— С. 92—107.
24. Черний В.И., Городник Г.А. Острая церебральная недостаточность — К.: Здоров'я, Медокемі, Нікомед, 2001.— 425 с.
25. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. Острая церебральная недостаточность.— Донецьк: ООО «ИПП «Промінь», 2007.— 514 с.
26. Черний В.И., Кардаш А.М., Городник Г.А., Дроботько В.Ф. Диагностика и лечение отека и набухания головного мозга.— К.: Здоров'я, 1997.— 228 с.
27. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. Оценка реактивности ЦНС при сочетанном применении Актовегина и Цераксона у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза // Укр. вісн. психоневрол.— 2007.— Т. 15, вип. 1 (50), дод.— С. 133.
28. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А., Городник Г.А. Современная стратегия церебропротекции: коррекция эндотелиальной дисфункции ГЭБ // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.— 2008.— № 2-д.— С. 358—360.
29. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: chemistry and therapeutic potential // Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications.— N.Y.: AOCSS Press, 1995.— P. 228—247.
30. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Патологическая физиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия // Медицина неотложных состояний.— 2006.— № 4 (5), № 5 (6).— С. 36—43.
31. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds // Am. J. Psychiatry.— 2000.— Vol. 157 (1).— P. 4—15.
32. Flentge F., Van Der Berg C.J. Choline administration and Ach in brain // J. Neurochem.— 1979.— Vol. 32.— P. 1331—1333.

Т.В. ЧЕРНІЙ, Г.А. ГОРОДНИК, В.І. ЧЕРНІЙ, І.А. АНДРОНОВА

Вплив холіну альфосцерату на деякі ланки патогенезу набряку-набухання головного мозку в пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою та мозковим інсультом

Мета — оцінити вплив Гліатиліну на деякі ланки патогенезу набряку-набухання (НН) мозку в пацієнтів з гострою церебральною недостатністю (ГЦН) різного генезу за допомогою КТ і методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-патернів.

Матеріали і методи. Обстежено 198 пацієнтів з ГЦН різного генезу в нейрохірургічному центрі ДОКТМО: 171 хворого з тяжкою черепно-мозковою травмою і 27 пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом. При надходженні всі перебували в коматозному стані, глибина якого оцінювалася за шкалою ком Глазго й коливалася в межах 3—8 балів.

Результати. Застосування в комплексі інтенсивної терапії Гліатиліну давало найбільший позитивний ефект при діагностиці гіперемії мозку й вогнища НН білої речовини. У першому випадку не відзначено трансформації гіперемії мозку в НН білої речовини, у другому відзначено зменшення гідратації білої речовини зі зменшенням об'єму зони набряку. У випадках діагностики НН сірої речовини і НН білої і сірої речовини мозку в разі застосування Гліатиліну відзначено чітку тенденцію до зменшення гідратації речовини мозку. Застосування Гліатиліну в комплексі інтенсивної терапії в постраждалих з тяжкою черепно-мозковою травмою з наявністю внутрішньомозкової гематоми, вогнищ забиття головного мозку й гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом у гострий період не зумовлювало зменшення об'єму гематоми або вогнища забиття мозку в неоперованих пацієнтів. Проте в усіх випадках відзначено тенденцію до зменшення гідратації білої і сірої речовини мозку, зниження об'єму зони набряку, найбільш виражені в зоні перифокального НН білої і сірої речовини, навколо невеликих за об'ємом внутрішньомозкової гематоми й забиття головного мозку. Під час про-

ведення ЕЕГ виявлено, що застосування Гліатиліну позитивно впливало на нормалізацію співвідношення процесів збуджувальної та гальмівної нейротрансмісії.

Висновки. Уведення в комплекс інтенсивної терапії Гліатиліну знижує ступінь вираженості гідратації білої і сірої речовини мозку, зменшуючи явища НН головного мозку. Застосування препаратів з доведеним холінергічним ефектом обов'язкове для нормалізації співвідношення збуджувальної та гальмівної нейротрансмісії в пацієнтів з ГЦН різного генезу.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, мозковий інсульт, комп'ютерна томографія, набряк-набухання мозку, інтегральний кількісний аналіз ЕЕГ, холінергічна недостатність.

T.V. CHERNII, G.A. GORODNIK, V.I. CHERNII, I.A. ANDRONOVA

Effect of choline alfoscerate on some pathogenesis links of brain edema and swelling in patients with severe traumatic brain injury and stroke

Objective – to estimate the effectiveness of *Gliatilin* influence on some links in the pathogenesis of acute cerebral failure in patients with acute cerebral insufficiency of different genesis by computer tomography and integral method of quantitative analysis of EEG patterns.

Methods and subjects. We examined 198 patients with acute cerebral failure of various origins in a neurosurgical center DKCTMA. Among them, 171 patients with severe traumatic brain injury and 27 patients with hemorrhagic stroke by type. At admission all patients were in coma, the depth of which was assessed by Glasgow coma scale (GCS) and ranged from 3–8 points.

Results. The complex application intensive *Gliatilin* therapy proved positive effect on cerebral hyperemia diagnostic and brain edema and swelling of white matter. In the first group there was no detectable cerebral hyperemia transformation in edema and swelling of white matter. In the second group the elimination of hydration of white matter with less swelling area was detected. In cases of swelling and edema of grey and white matter diagnostics the application of *Gliatilin* reduces brain matter hydration. Whereas this therapy with *Gliatilin* provided neither hematoma volume nor brain injury focus elimination in non operated patients. But in all cases the tendency of elimination of white and grey matter hydration and reduction of swelling area detected in areas of pre focal swelling and edema of white and grey matter, around cerebral hematoma and brain injury were noted. EEG proved positive effect of medication on normalization of excitatory and inhibitory neurotransmission ratio.

Conclusions. Inclusion in the complex intensive care *Gliatilin* reduces the severity of the hydration of white and grey matter of the brain, reducing the effects of edema and swelling of the brain. Necessary use of drugs with cholinergic effects was proved for the normalization of processes of excitatory and inhibitory neurotransmission in a patients with acute cerebral failure of different genesis.

Key words: traumatic brain injury, stroke, computer tomography, brain edema and swelling, integral quantitative analysis of EEG patterns, cholinergic insufficiency. □



А.І. ТРЕТЬЯКОВА

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

Методологічні підходи до клінічного трактування результатів електроміографічної діагностики шийної радикулопатії

Мета — розробити оптимальну послідовність використання методів електронейроміографічного дослідження у хворих з підозрою на компресійні вертеброгенні синдроми шийного рівня, визначити інформативність нейрофізіологічних методів і тестів у діагностиці шийної радикулопатії.

Матеріали і методи. У 282 пацієнтів з підозрою на компресійні вертеброгенні синдроми шийного рівня проведено нейрофізіологічні (НФ) дослідження за допомогою методів: стимуляційної електронейроміографії, голкової електроміографії, викликаних моторних потенціалів на транскраніальну та спінальну магнітну стимуляцію, соматосенсорних викликаних потенціалів (усього 337 досліджень). Чоловіків було 62 %. Вік хворих — від 31 до 76 років (середній вік — $(50,3 \pm 2,5)$ року).

Результати. У 155 пацієнтів діагностовано дискогенну радикулопатію С6-С8-Тh1, у 27 — дискогенну шийну мієлопатію, у 51 — дискогенну шийну радикуломієлопатію. Тунельні синдроми серединного та ліктьового нервів виявлено у 49 пацієнтів. Розроблено схему оптимальної послідовності використання методів НФ-діагностики у пацієнтів з підозрою на шийну радикулопатію.

Висновки. За наявності клінічних і нейровізуалізаційних даних, які дають підстави запідозрити шийну радикулопатію, запропонований комплекс НФ-методів забезпечує верифікацію дистального та/або проксимального рівня ураження нервових структур, визначення ступеня їхньої тяжкості.

Ключові слова: шийна радикулопатія, діагностика, електроміографія.

Спондиліоз належить до вікових дегенеративних змін у хребті. Спондиліоз у шийному відділі хребта може бути безсимптомною знахідкою, яку виявляють з частотою до 50 % у віці після 40 років і до 85 % у віці понад 60 років, або може виявлятися болем у шиї, шийною радикулопатією, шийною мієлопатією або шийною мієлорадикулопатією [16].

Найчастішими причинами вертеброгенної шийної радикулопатії є грижа міжхребцевих дисків і шийний спондиліоз. Найчастіше грижі диска виявляють на рівнях CV—CVI та CVI—CVII і, відповідно, вражаються корінці С6 і С7. Шийний спондиліоз включає в себе артроз і гіпертрофію міжхребцевих суглобів, формування так званих унковертебральних суглобів, рівномірне випинання міжхребцевих дисків, гіпертрофію зв'язок, формування остеофітів, запальне ураження періартикулярних тканин. Усі ці зміни можуть бути не лише

джерелом болю, а й спричинити звуження міжхребцевих отворів або хребетного каналу, компресію спинномозкового корінця, спінального ганглію або спинного мозку [3, 16].

Під час диференційної діагностики вертеброгенної шийної радикулопатії важливо відповісти на такі запитання [2]:

1. Чи має біль скелетно-м'язовий характер? Чи пов'язаний він із залученням невральних структур? Чи присутній нейропатичний компонент?

2. Якщо біль має нейропатичний характер, чи пов'язано це з ураженням корінця, сплетення або периферійного нерва?

3. Якщо біль пов'язаний з ураженням корінця, то що спричинило це ураження — дегенеративно-дистрофічні зміни хребта або інший патологічний процес?

4. Чи є у пацієнта, крім ознак ураження корінця, симптоми залучення спинного мозку?

Для диференціації радикулопатії від ураження периферійних нервів важливе значення має електроміографія (ЕМГ). Голкова внутрішньом'язова ЕМГ — це реєстрація за допомогою концентричного голкового електрода електричних явищ, які відбуваються у м'язі при його повному розслабленні, зануренні електрода, довільному напруженні та скороченні. Голкова ЕМГ дає змогу оцінити морфофункціональну організацію рухових одиниць, збереженість іннервації, обсяг реіннервації (реорганізацію), тобто схарактеризувати стан периферійного нейромоторного апарату [1]. Стимуляційна електронейроміографія (ЕНМГ) — це комплекс методик, які об'єднує однаковий спосіб отримання викликаної відповіді м'яза та нерва — шляхом електричної стимуляції периферійного нерва. Таким чином, можливості сучасних нейрофізіологічних (НФ) методів діагностики великі, проте клінічна інтерпретація отриманих результатів складна і недосконала. Для вдосконалення методологічних підходів до клінічного трактування результатів ЕМГ-діагностики шийної радикулопатії нами проаналізовано досвід клініко-НФ-спостереження таких хворих у динаміці лікування.

Мета роботи — розробити оптимальну послідовність використання методів ЕМГ-дослідження у хворих з підозрою на компресійні вертеброгенні синдроми шийного рівня, визначити інформативність НФ-методів і тестів у діагностиці шийної радикулопатії.

Матеріали і методи

У 2007—2012 рр. в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» нами проведено клініко-НФ-дослідження 282 пацієнтів з підозрою на компресійні вертеброгенні синдроми шийного рівня (всього 337 досліджень). У 155 пацієнтів діагностовано дискогенну радикулопатію С6-С8-Тh1, у 27 — дискогенну шийну мієлопатію, у 51 — дискогенну шийну радикуломієлопатію. Тунельні синдроми серединного та ліктьового нервів виявлено у 49 пацієнтів. Серед обстежених хворих чоловіків було 62 %. Вік хворих становив від 31 до 76 років, середній вік — $(50,3 \pm 2,5)$ року.

Використано такі методи дослідження: клініко-неврологічний, рентгенологічні, нейровізуалізаційні (магнітно-резонансна (МРТ) і комп'ютерна (КТ) томографія, функціональна спондилографія). Комплекс НФ-методів складався з: 1) стандартної стимуляційної ЕНМГ з реєстрацією F-хвилі (337 досліджень); 2) голкової ЕМГ (185); 3) викликаних моторних потенціалів (ВМП) на транскраніальну магнітну стимуляцію (ТМС) та спінальну магнітну стимуляцію (185); 4) реєстрації сомато-сенсорних викликаних потенціалів (ССВП) (48). НФ-діагностику проводили на апараті «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», Російська Федерація) з використанням магнітного стимулятора «Нейро-МС» («Нейрософт», Російська Федерація).

Результати та обговорення

Оскільки достовірно визначити ураження нервів у проксимальних відділах можна, лише оцінивши стан дистальної частини нерва, то діагностику починають саме з цього відділу: методами стимуляційної ЕНМГ досліджують пряму м'язову (М)-відповідь (викликаний загальний м'язовий потенціал дії (ПД)), швидкість проведення збудження (ШПЗ) моторними і сенсорними волокнами. При вертеброгенних ураженнях часто спостерігають невідповідність між клінічно вираженою гіпестезією у відповідному дерматомі і збереженням нормального проведення сенсорними волокнами. Така дисоціація клінічних та НФ-даних характерна для ураження задніх корінців.

Нами розроблено і відпрацьовано в клінічних дослідженнях схему комплексного НФ-обстеження пацієнта з підозрою на шийну радикулопатію (рисунок).

Згідно зі стандартом оцінюють функції сенсорних волокон нервів верхньої кінцівки за провідністю від пальцевих нервів до рівня нижньої третини передпліччя: для серединного нерва — від 2-го пальця, для ліктьового нерва — від 5-го пальця, для променевого нерва — від 1-го пальця. Швидкість проведення моторними волокнами серединного нерва досліджують до м'язів тенару, ліктьового нерва — до м'язів гіпотенару. Часто трапляються тунельні синдроми нервів верхніх кінцівок, причому можливе залучення як проксимального, так і дистального сегментів нерва, компресія на двох рівнях. Тому у хворого з підозрою на радикулопатію для виключення тунельного синдрому рекомендуємо враховувати типові зміни ЕМГ-показників, наведені в блоці I схеми (див. рисунок).

Застосовуючи таку схему діагностичного дослідження, нам вдалося виокремити із загальної кількості хворих з діагнозом направлення: вертеброгенна шийна радикулопатія 12,4 % пацієнтів з карпальним тунельним синдромом серединного нерва і 5 % — з кубітальним тунельним синдромом ліктьового нерва. Нами розраховані показники діагностичної значущості методів ЕНМГ щодо виявлення карпального тунельного синдрому: висока чутливість (97 %), помірна специфічність (62 %), висока точність (91 %). Псевдонегативних результатів не було. Зазвичай після курсу інтенсивної фізіїо- і фармакотерапії або досягається лікувальний ефект, або рекомендується оперативне втручання, висока ефективність якого доведена практикою.

Якщо скарги хворого і неврологічна симптоматика дають підставу запідозрити другий, проксимальний рівень ураження нерва, то для продовження діагностики радикулопатії рекомендуємо оцінити показники F-хвиль. Оскільки нерв утворюється кількома корінцями, то при ураженні лише одного з них можуть не спостерігатися зміни мінімальної латентності F-хвиль, і навіть при вираженій радикулопатії часові показники F-хвиль можуть

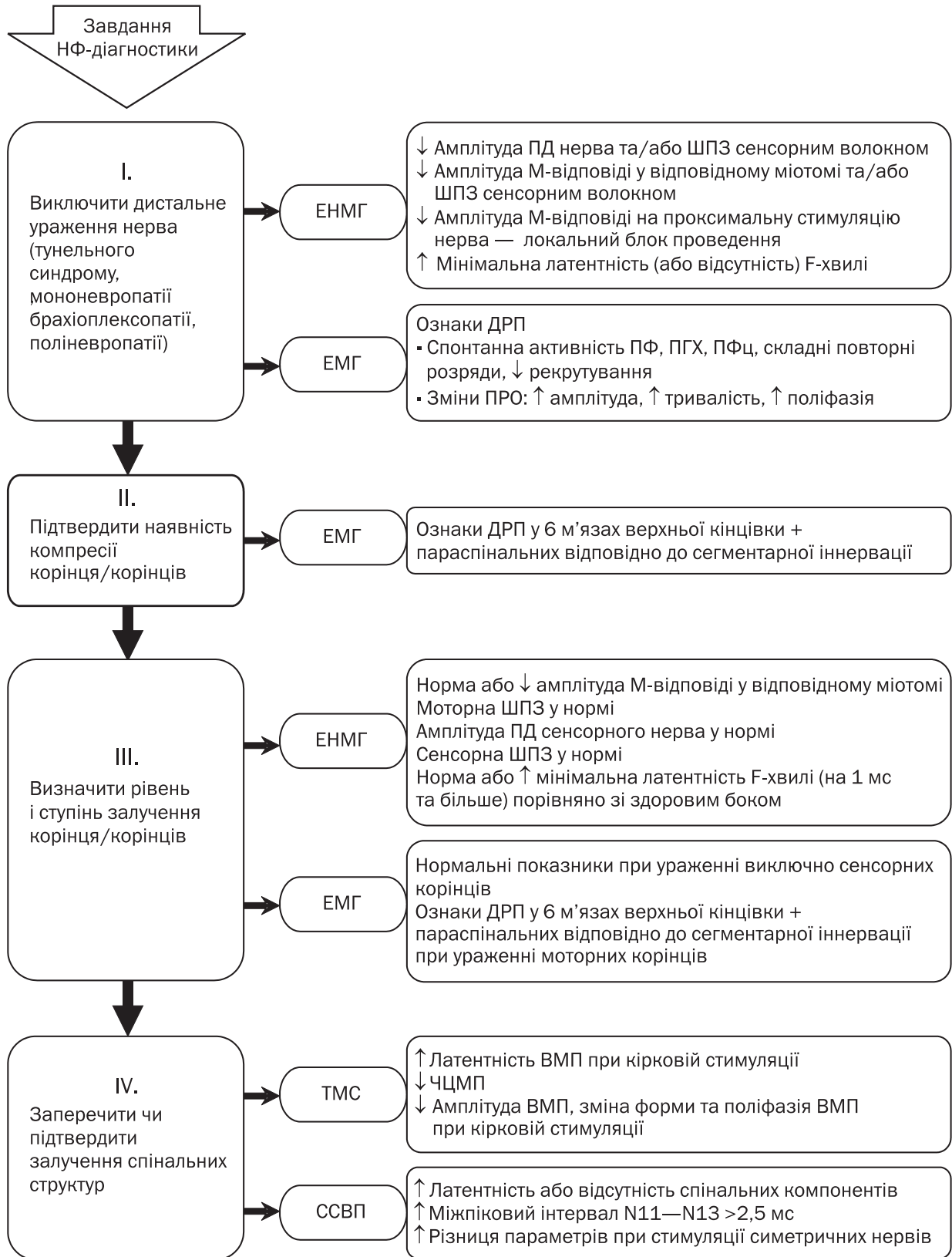


Рисунок. Схема комплексного НФ-обстеження пацієнта з підозрою на шийну радикулопатію:

ПФ — потенціал фібриляції; ПГХ — позитивна гостра хвиля;

ПФц — потенціал фасцикуляції; ПРО — потенціали рухових одиниць;

ЧЦМП — час центрального моторного проведення; ДРП — денерваційно-реіннерваційний процес.

бути нормальними. За умов збереження нормального периферичного проведення нерва, але наявності змін параметрів F-хвиль можна запідозрити залучення корінців. Необхідно порівняти латентність F-хвиль на боці ураження та здоровому боці, наявність блоків F-хвиль.

Додаткові прийоми. При диференціації між радикулопатією C5 та C6 може бути корисним Н-рефлекс, записаний з променевого згинача кисті (*m. flexor carpi radialis*), відхилення спостерігаються при пошкодженні корінця C6 [18].

Отримані дані діагностики функції сенсорних і моторних волокон середнього та ліктьового нервів водночас характеризують стан нижнього стовбура плечового сплетення. Втрата аксонів, насамперед, відображується на ПД нерва, більш тяжкі ураження впливають також на амплітуду M-відповідей. Якщо один чи більше отриманих показників відрізняються від норми, то виникає питання про можливу брахіоплексопатію. Тоді слід додатково обстежити верхній стовбур плечового сплетення і підтвердити чи спростувати рівень залучення сплетення.

Наступний етап — проведення за показаннями голкової ЕМГ. Які саме м'язи оптимальні для ідентифікації залучених корінців при брахіоплексопатії та шийній радикулопатії, визначають, ґрунтуючись на клінічних даних [6]. Для голкової ЕМГ доцільно обирати м'язи з урахуванням нейроанатомії, простежуючи іннервацію від певного нервового корінця крізь сплетення, периферійний нерв (таблиця) [8]. Зазвичай в уражених м'язах виявляють редуковане рекрутування та неповний інтерференційний патерн на початку захворювання, згодом — ознаки денервації: потенціал фібриляції, позитивна гостра хвиля, на пізніших стадіях захворювання внаслідок реіннерваційного процесу — поліфазні високоамплітудні довготривалі потенціали рухових одиниць (ПРО). Зазвичай при радикулопатіях зміни ПРО не такі явні, як при тяжких периферійних невропатіях, міопатіях і захворюваннях мотонейронів. Таким чином, діагноз радикулопатії без кількісної оцінки змін ПРО та за відсутності потенціалів денервації може бути гіпердіагностикою.

Голкову ЕМГ можна вважати найбільш важливим інструментом НФ-виявлення радикулопатій. Діагноз радикулопатії підтверджується, якщо ЕМГ-порушення знаходять у двох і більше м'язах, які іннервуються саме цим нервовим корінцем, проте різними периферійними нервами. А м'язи, які іннервуються сусідніми нервовими корінцями, залишаються інтактними [18]. Для чіткого визначення шийної радикулопатії оптимальним вважається обстеження не менше ніж 6 м'язів [6]. Чутливість методу голкової ЕМГ при шийній радикулопатії відносно золотих стандартів діагностики (клінічне дослідження, МРТ, інтраопераційні дані) становить від 49 до 92 % [13, 14, 17].

Сформульовані додаткові положення, які допомагають у діагностиці шийної радикулопатії. ЕМГ-скринінг м'язів верхніх кінцівок доцільно здійснювати з: *mm. deltoideus, pronator teres, triceps brachii, abductor pollicis brevis, extensor digitorum communis, cervical paraspinalis*. ЕМГ параспинальних м'язів на рівні досліджуваного корінця допомагає довести залучення задньої гілки, таким чином підтверджують корінцевий рівень ураження на відміну від ураження на рівні сплетення. Корінці C5 і C6 мають значне перекриття в іннервації м'язів, але без виявлення денерваційних змін у ромбоподібному м'язі діагноз радикулопатії C5 малоймовірний. Так само, малоймовірно є радикулопатія C6 без змін у круглому м'язі-привертачі [10], а радикулопатія C7 — без змін у триголовому м'язі плеча [11].

Крім голкової ЕМГ, для діагностики шийної радикулопатії цінну інформацію щодо стану корінцевої провідності надають методики магнітної стимуляції з урахуванням F-хвиль, параметр «корінцевої затримки» (який відображує час проведення руховими корінцями спинного мозку), ССВП. F-хвилі і магнітна стимуляція дають змогу оцінити проведення моторними волокнами корінців, ССВП — сенсорними. Проте використання цих методів при шийній радикулопатії — питання дискусійне [7, 14].

Метод корінцевої затримки дає чітке уявлення про провідність моторним корінцем і допомагає диференціювати ураження на корінцевому чи спинальному рівні. Для останнього характерне сповільнення часу центрального моторного проведення, для корінцевого ураження — сповільнення проведення по корінцю. В наших дослідженнях при верифікованій компресії шийних корінців у певній кількості випадків виявили збільшення показника корінцевої затримки і зниження проксимальної ШПЗ, проте вірогідного кореляційного зв'язку з розміром гриж не встановлено, тобто не отримано чіткої кореляції між збільшенням корінцевої затримки на шийному рівні, клінічними скаргами і даними нейровізуалізаційних методів дослідження.

Цінність для діагностики шийної радикулопатії методу ССВП та дерматомних викликаних потенціалів на сьогодні залишається спірною через брак контрольованих досліджень чутливості і специфічності цих методів [9]. Фахівці Американської асоціації нервово-м'язової патології та електродіагностичної медицини (AANEM) дійшли висновку, що ССВП корисні при оцінці шийного спондиліозу зі здавленням спинного мозку. Аналіз даних НФ-досліджень дав нам змогу визначити найбільш інформативні показники компресійного ураження шийних корінців (див. рисунок).

Чутливим методом щодо виявлення тонких (доклінічних) змін внаслідок часткової компресії спинного мозку при шийному спондиліозі є ВМП: відхи-

Т а б л и ц я
Ключові м'язи для ЕМГ-діагностики ураження шийних корінців, нервів верхньої кінцівки (8) зі змінами

Нерви	М'язи	Корінці				
		C5	C6	C7	C8	Th1
Дорсальний нерв лопатки	Ромбоподібний	■				
Надлопатковий	Надостьовий	■	■			
	Підостьовий	■	■			
Пахвовий	Малий круглий м'яз (teres minor)	■	■			
	Дельтоподібний м'яз (передня, середня, задня порції)	■	■			
Підлопатковий	Великий круглий м'яз	■	■			
	Плечовий м'яз	■	■			
	Двоголовий м'яз плеча	■	■			
М'язово-шкірний	Дзъобоплечовий (coracobrachialis)	■	■	■		
	Передній зубчастий м'яз	■	■	■		
Латеральний грудний	Великий грудний м'яз	■	■			
Медіальний грудний	Малий грудний м'яз			■	■	
	Плечопроменевий м'яз	■	■			
	Довгий та короткий променевий м'язи-розгиначі зап'ястка	■	■			
	Триголовий м'яз плеча (довга, латеральна, медіальна, глибока голівки)	■	■	■	■	
Променевий нерв	Ліктьовий м'яз (anconeus)				■	■
	М'яз-відвертач (супінатор)		■	■		
	Ліктьовий м'яз-розгинач зап'ястка		■	■	■	■
Задній міжкістковий нерв	М'яз-розгинач пальців			■	■	■
	Короткий м'яз-розгинач великого пальця			■	■	■
	М'яз-розгинач вказівного пальця			■	■	■
	Круглий м'яз-привертач (пронатор)		■	■		
Серединний нерв	Променевий м'яз-згинач зап'ястка	■	■			
	Короткий відвідний м'яз великого пальця				■	■
	Глибокий м'яз-згинач I—II пальців			■	■	■
Передній міжкістковий нерв	Квадратний м'яз-привертач (пронатор)			■	■	■
	Довгий м'яз-згинач великого пальця			■	■	■
	Глибокий м'яз-згинач III—IV пальців			■	■	■
Ліктьовий нерв	Ліктьовий м'яз-згинач зап'ястка			■	■	■
	Привідний м'яз великого пальця				■	■
	Відвідний м'яз мізинця				■	■
	Міжкісткові долонні м'язи III—IV пальців і тильні м'язи (I—V) пальців				■	■
	Міжкісткові долонні м'язи III—IV пальців і тильні м'язи (I—V) пальців				■	■
Задні основні гілки	М'язи-випрямлячі хребта	■	■	■	■	■

Чорним кольором позначена іннервація виключно відповідним корінцем, сірим — іннервація разом з іншими корінцями.

лення показників ВМП зареєстровано у 93 % випадків, а показників ССВП — у 89 % [5, 12]. За нашими даними [4], при шийній спондилогенній мієлопатії діагностична чутливість та специфічність для всіх показників ВМП варіювали в межах 73—96 % (відносно даних МРТ та неврологічного статусу). Тому при обстеженні хворих з підозрою на ший-

ну радикулопатію доцільно використовувати метод ВМП для виключення прихованої пірамідної недостатності. Зазвичай результати лікування шийної радикулопатії кращі за відсутності мієлопатії.

Таким чином, враховуючи, що радикулопатії шийного рівня, діагностовані за типовими клінічними ознаками, можуть не супроводжуватися

структурними змінами шийних хребців, міжхребцевих дисків та зв'язок за даними МРТ, використання комплексу сучасних НФ-методів суттєво поліпшує діагностику цієї патології. Важливий момент у клінічній інтерпретації даних НФ-діагностики — констатація факту втрати аксонів, але це жодним чином не уточнює визначення причини компресії, тому потрібно провести МРТ-обстеження хребта. З іншого боку, якщо ЕМГ-тестування не підтвердило наявності радикулопатії, незважаючи на клінічні вияви, то доцільно провести МРТ і подальше обстеження пацієнта.

На сьогодні не можна виділити НФ-методику, яка давала б змогу однозначно вказати на ураження корінців шийного рівня. Перевагу віддають методу голкової ЕМГ як найбільш вірогідному у поєднанні зі стимуляційною ЕНМГ. Додаткові методи — ТМС та ССВП. Застосування декількох методик дає змогу з більшою вірогідністю верифікувати ураження корінців.

Проведені нами дослідження дали змогу систематизувати підходи до клінічного трактування результатів НФ-діагностики у хворих з вертеброгенними радикулопатіями шийного рівня.

Висновки

Наявність клінічних ознак, даних нейровізуалізаційного та НФ-обстеження дають підстави вірогідно діагностувати шийну радикулопатію, оцінити характер і ступінь змін корінцевих та спінальних структур унаслідок вертеброгенної компресії.

НФ-діагностика надає об'єктивні критерії для диференціації дистального та/або проксимального рівня ураження нерва, для кожного з яких виявлено типові ЕМГ-зміни.

Метод голкової ЕМГ інформативний у разі шийної радикулопатії за умови правильного вибору достатньої кількості м'язів відповідно до сегментарної іннервації, проте, якщо ознак денервації не виявлено, то виключити шийну радикулопатію неможливо. Дослідження параспінальних м'язів допомагає довести залучення задньої гілки і у такий спосіб підтвердити радикулярний рівень ураження на відміну від рівня плечового сплетення.

Використання методів ВМП та ССВП дає змогу вдосконалити діагностику вертеброгенної шийної мієлопатії, компресії провідникових структур спинного мозку, оцінити ступінь порушення їхніх функцій.

Література

1. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография.— М.: Медика, 2010.— 416 с.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение шейной вертеброгенной радикулопатии // Consilium medicum. Неврология.— 2010.— № 1.— С. 59—63.
3. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. Боли в шее, спине и конечностях // Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман.— М.: Медицина, 2001.— С. 293—316.
4. Третьякова А.И. Аналіз інформативності методу транскраніальної магнітної стимуляції в діагностиці спондилогенної шийної мієлопатії // Укр. неврол. журн.— 2011.— № 4.— С. 38—44.
5. Bednarik J., Kadanka Z., Dusek L. et al. Presymptomatic spondylotic cervical myelopathy: an updated predictive model // Eur. Spine J.— 2008.— Vol. 17, N 3.— P. 421—431.
6. Dillingham T.R. Electrodiagnostic approach to patients with suspected radiculopathy // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.— 2002.— Vol. 13, N 3.— P. 567—588.
7. Fisher M.A. Electrophysiology of radiculopathies // Clin. Neurophysiol.— 2002.— Vol. 113, N 3.— P. 317—335.
8. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice.— Ed. 3.— P. 628—649.
9. Levin K.H. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected radiculopathy // Neurol. Clin.— 2002.— Vol. 20, N 2.— P. 397—421.
10. Levin K.H., Maggiano J., Wilbourn A.J. Cervical radiculopathies: comparison of surgical and EMG localization of single root lesions // Neurology.— 1996.— Vol. 46.— P. 1022—1025.
11. Lieberman J.S. Neuromuscular electrodiagnosis // Neurological surgery / Ed. by J.R. Youmans, W.B. Saunders.— 1982.— Vol. 1.— P. 617—635.
12. Maertens de Noordhout A., Remacle J.M., Pepin J.L. et al. Magnetic stimulation of the motor cortex in cervical spondylosis // Neurology.— 1991.— Vol. 41, N 1.— P. 75—80.
13. Partanen J., Partanen K., Oikarinen H. et al. Preoperative electro-neuromyography and myelography in cervical root compression // Electromyogr. Clin. Neurophysiol.— 1991.— Vol. 31, N 1.— P. 21—26.
14. Plasteras C.T., Joshi A.B. The electrodiagnostic evaluation of radiculopathy // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.— 2011.— Vol. 22, N 1.— P. 59—74.
15. Radpasand M. Use of multimodal conservative management protocol for the treatment of a patient with cervical radiculopathy // J. Chiropractic. Med.— 2011.— Vol. 10.— P. 36—46.
16. Rao R.D., Currier B.L., Albert T.J. et al. Degenerative cervical spondylosis: clinical syndromes, pathogenesis, and management // J. Bone Joint Surg.— 2007.— Vol. 89, N 6.— P. 1360—1378.
17. So Y.T., Olney R.K., Aminoff M.J. A comparison of thermography and electromyography in the diagnosis of cervical radiculopathy // Muscle Nerve.— 1990.— Vol. 13, N 11.— P. 1032—1036.
18. Wilbourn A.J., Aminoff M.J. AAEE minimonograph #32: the electrophysiologic examination in patients with radiculopathies // Muscle Nerve.— 1988.— Vol. 11, N 11.— P. 1099—1114.

А.И. ТРЕТЬЯКОВА

Методологические подходы к клинической трактовке результатов электромиографической диагностики шейной радикулопатии

Цель — разработать оптимальную последовательность использования методов электромиографического исследования у больных с подозрением на компрессионные вертеброгенные синдромы шейного уровня, определить информативность нейрофизиологических методов и тестов в диагностике шейной радикулопатии.

Материалы и методы. У 282 пациентов с подозрением на компрессионные вертеброгенные синдромы шейного уровня проведены нейрофизиологические (НФ) исследования с помощью методов: стимуляционной электронейромиографии, игольчатой электромиографии, вызванных моторных потенциалов на транскраниальную и спинальную магнитную стимуляцию, соматосенсорных вызванных потенциалов (всего 337 исследований). Мужчин было 62 %. Возраст больных — от 31 до 76 лет (средний возраст — $(50,3 \pm 2,5)$ года).

Результаты. У 155 пациентов диагностирована дискогенная радикулопатия C6—C8—Th1, у 27 — дискогенная шейная миелопатия, у 51 — дискогенная шейная радикуломиелопатия. Туннельные синдромы срединного и локтевого нервов выявлены у 49 пациентов. Разработана схема оптимальной последовательности использования методов НФ-диагностики у пациентов с подозрением на шейную радикулопатию.

Выводы. При наличии клинических и нейровизуализационных данных, позволяющих заподозрить шейную радикулопатию, предложенный комплекс НФ-методов обеспечивает верификацию дистального и/или проксимального уровней поражения нервных структур, определение степени их тяжести.

Ключевые слова: шейная радикулопатия, диагностика, электромиография.

A.I. TRETAKOVA

Methodological approaches to clinical interpretation of the cervical radiculopathy electromyographic diagnosis results

Objective – to establish the optimal sequence of the use of EMG tests in patients with probable compression vertebrogenous syndromes at the cervical level, to determine neurophysiologic methods' and tests' information value in cervical radiculopathy diagnosis.

Methods and subjects. 282 patients with probable compression vertebrogenous syndromes at the cervical level were examined with the help of neurophysiological methods of stimulation electroneuromyography, needle EMG, evoked motor potentials to transcranial and spinal magnetic stimulation, somatosensory evoked potentials, (a total of 337 examinations). Of the 282 patients examined, there were 62 % men and 38 % – women, aged from 31 to 76 (the mean age is 50.3 ± 2.5).

Results. 155 patients were diagnosed with discogenic radiculopathy of C6-C8-T1; 27 – with discogenic cervical myelopathy; 51 – with discogenic cervical radiculomyelopathy. The tunnel syndromes of median and ulnar nerves were found in 49 patients. A scheme of the optimal sequence of NPh methods used for diagnosing patients with probable cervical radiculopathy was suggested.

Conclusions. The suggested complex of NPh methods provides the verification of the cervical radiculopathy diagnosis at the distal and/or proximal levels of nerve structures injury and the degree of its severity. Typical changes of EMG indices have been formulated for each of these levels in order to objectivise the accompanying myelopathic abnormalities.

Key words: cervical radiculopathy, diagnosis, electromyography.



О.М. КОЗАР-ГУРИНА

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

Взаємозв'язок симптому Хвостека III і рефлексу Россолімо—Вендеровича з патологічними змінами у шийному відділі хребта при вертебробазиллярній недостатності мозкового кровообігу

Мета — встановити взаємозв'язок між виявами патологічних рефлексів у хворих з вертебробазиллярною недостатністю (ВБН) мозкового кровообігу та різними видами патологічних змін у шийному відділі хребта для поліпшення діагностики ВБН.

Матеріали і методи. Проведено клінічний неврологічний огляд 100 хворих з діагнозом ВБН. Усім хворим виконано рентгенологічне обстеження шийного відділу хребта з функціональними пробами. Для підтвердження діагнозу ВБН застосовували транскраніальну доплерографію судин головного мозку.

Результати. У всіх хворих з ВБН виявлено патологічні зміни у шийному відділі хребта. У 85 хворих з ВБН зафіксовано патологічний рефлекс Россолімо—Вендеровича і симптом Хвостека III. Установлено закономірності вияву цих патологічних рефлексів при ВБН залежно від виду патологічних змін у шийному відділі хребта.

Висновки. Встановлено взаємозв'язок між виявами патологічних рефлексів Россолімо—Вендеровича і Хвостека III у хворих з ВБН та різними видами патологічних змін у шийному відділі хребта. При вираженіших патологічних змінах зростає частота виявлення у хворих з ВБН симптому Хвостека III та зменшується — рефлексу Россолімо—Вендеровича. Наявність у хворих з ВБН симптому Хвостека III свідчить про вище, наближене до краніовертебрального переходу розташування патологічних змін у шийному відділі хребта.

Ключові слова: вертебробазиллярна недостатність мозкового кровообігу, рефлекс Россолімо—Вендеровича, симптом Хвостека III, патологічні зміни у шийному відділі хребта.

Перші вияви недостатності мозкового кровообігу виникають у вертебробазиллярному басейні у людей молодого віку, що значною мірою пов'язано з ранніми дегенеративними процесами у хребті. Відомі випадки виявів вертебробазиллярної недостатності (ВБН) мозкового кровообігу у дітей [1]. Патологічні зміни у шийному відділі хребта спричиняють розлади кровообігу у вертебробазиллярній системі внаслідок складних анатомо-фізіологічних особливостей хребтових артерій та їхніх взаємовідносин із хребцями. Частими причинами ВБН у осіб молодого віку є аномалії і вади розвитку шийного відділу хребта, а також нестабільність цього відділу [2].

Ретельно обстежуючи пацієнтів, які звернулися у поліклініку зі скаргами, характерними для ВБН, ми виявили у них патологічний рефлекс Россолімо—Вендеровича та симптом Хвостека III. У доступній нам вітчизняній та зарубіжній науковій літературі не досліджувався зв'язок між наявністю патологічного рефлексу Россолімо—Вендеровича, симптомом Хвостека III та вертебробазиллярною недостатністю мозкового кровообігу. Очевидно, це пов'язано з неможливістю ретельного огляду лікарем хворого на поліклінічному прийомі через брак часу. У стаціонарі, під час загострення та погіршення стану хворого увага лікаря акцентується на інших життєво небезпечних виявах ВБН. Реф-

лекс Россолімо — Вендеровича є вдалою модифікацією верхнього рефлексу Россолімо. Цю модифікацію запропонував Е.Л. Вендерович. Рефлекс викликають таким чином: при супінованій кисті хворого удар наносять по дистальних фалангах ледь зігнутих у міжфалангових суглобах II—V пальців хворого, у відповідь спостерігають згинання дистальної фаланги I пальця кисті у міжфаланговому суглобі [3]. Австрійський хірург F. Chvostek (1835—1884) вперше описав лицьовий феномен, який полягає у скороченні м'язів обличчя (мускулатури рота, носа, зовнішнього кутка ока) у відповідь на постукування неврологічним молоточком по щоці між скуловою дугою та кутком рота у місці виходу лицьового нерва. З урахуванням поширення скорочення м'язів обличчя деякі автори розрізняють три ступені вираженості симптому Хвостека. Хвостек III — це найменший ступінь вираженості симптому. Вияв симптому Хвостека III: у відповідь на постукування неврологічним молоточком по щоці хворого між скуловою дугою та кутком рота скорочуються м'язи кутка рота на обстежуваному боці.

Мета дослідження — встановити взаємозв'язок між виявами патологічних рефлексів у хворих з вертебробазиллярною недостатністю мозкового кровообігу та різними видами патологічних змін у шийному відділі хребта для поліпшення діагностики ВБН.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 100 хворих віком від 20 до 50 років з діагнозом «недостатність мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні внаслідок патології шийного відділу хребта», з них 74 жінки та 26 чоловіків. Хворим проведено ретельний клінічний неврологічний огляд і рентгенографію шийного відділу хребта з функціональними пробами. Діагноз ВБН підтверджено також при транскраніальному доплерографічному обстеженні судин головного мозку. В усіх хворих виявлено патологічні зміни у шийному відділі хребта. Залежно від виду патологічних змін у шийному відділі хребта ми розподілили хворих на 4 групи. До першої ввійшов 21 хворий, в якого виявлено лише остеохондроз хребта, до другої — 33 хворих з нестабільністю у шийних сегментах, до третьої —

32 хворих з аномалією Кімерле, до четвертої — 14 хворих з іншими аномаліями розвитку шийного відділу хребта. З аномалій розвитку шийного відділу хребта у наших хворих виявлено: неповну або повну конкреценцію тіл хребців або відростків хребців — у 4 (28,6 %) хворих, асиміляцію атланта — у 4 (28,6 %), сідлоподібну вирізку остистого відростка хребця C1 — у 3 (21,5 %), платибазію — в 1 (7,1 %), хворобу Шпренгеля — у 1 (7,1 %), додаткові ребра хребця CVII — в 1 (7,1 %) хворого.

Результати та обговорення

Під час клінічного неврологічного огляду ми виявили рефлекс Россолімо — Вендеровича у 47 хворих, симптом Хвостека III — у 20, обидва одночасно — у 18. У решти хворих з ВБН патологічних рефлексів не спостерігали.

У таблиці наведено дані щодо розподілу патологічних рефлексів залежно від виду патологічних змін у шийному відділі хребта.

У групі хворих, у яких реєстрували інші аномалії шийного відділу хребта, частота виявлення рефлексу Россолімо — Вендеровича є найменшою. У групі хворих з остеохондрозом шийного відділу хребта рефлекс Россолімо — Вендеровича трапляється найчастіше. Симптом Хвостека III, навпаки, найчастіше трапляється у хворих з іншими аномаліями шийного відділу хребта, найрідше — у хворих з остеохондрозом. Таким чином, зі збільшенням вираженості патологічних змін у шийному відділі хребта частота виявлення у хворих з ВБН симптому Хвостека III зростає, а рефлексу Россолімо — Вендеровича — зменшується. Остеохондроз є більш поширеним патологічним проявом у шийному відділі хребта, ніж аномалії розвитку шийного відділу хребта. На нашу думку, наявність у хворих симптому Хвостека III може вказувати на більш виражені, ніж остеохондроз, зміни у шийному відділі хребта.

У IV групі хворих ми отримали неоднозначні результати. З одного боку, у цій групі хворих, в якій зміни у шийному відділі хребта більш виражені, виявлено найбільшу частоту симптому Хвостека III і найменшу рефлексу Россолімо — Вендеровича. З другого — у цій групі найбільша частка пацієнтів, у яких не виявлено патологічних рефлексів, і така ж низька, як у групі хворих з остеохондрозом, частка пацієнтів, у яких виявлено обидва патологічні реф-

Т а б л и ц я

Розподіл патологічних рефлексів у хворих з ВБН залежно від виду патологічних змін у шийному відділі хребта

Патологічні зміни	Кількість хворих	Рефлекс Россолімо — Вендеровича	Симптом Хвостека III	Рефлекс Россолімо — Вендеровича та симптом Хвостека III	Немає патологічних рефлексів
Остеохондроз	21	12 (57,2 %)	2 (9,4 %)	3 (14,2 %)	4 (19,2 %)
Нестабільність	33	17 (51,5 %)	6 (18,2 %)	6 (18,2 %)	4 (12,1 %)
Аномалія Кімерле	32	14 (43,7 %)	8 (25 %)	7 (21,8 %)	3 (9,5 %)
Інші аномалії	14	4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	2 (14,2 %)	4 (28,6 %)

лекси (рефлекс Россолімо—Вендеровича і симптом Хвостека III). На нашу думку, це зумовлено тим, що аномалії розвитку шийних хребців існують від народження хворого, у частини хворих патологічні рефлекси існували протягом багатьох років, що, можливо, призвело до виснаження цих рефлексів. Це припущення підтверджується тим фактом, що у трьох із чотирьох хворих IV групи, в яких не виявлено патологічних рефлексів, вік є значно більшим, ніж середній вік у цій групі, — відповідно 49, 48, 40 і 32,3 року.

Найчастіше симптом Хвостека виявляли у III та IV групах хворих. У III групі хворих з аномалією Кімерле патологічний процес розташовувався на рівні СІ хребця, у IV групі аномалії розвитку у більшості випадків (у 12 з 14 хворих) розташовувалися поблизу краніовертебрального переходу. Таким чином, можна припустити, що чим ближче патологічний процес шийного відділу хребта розташований до краніовертебрального переходу, тим частіше у таких хворих виявляється симптом Хвостека III. Це припущення ми вирішили перевірити, розподіливши хворих на дві групи. У першій групі рівень розташування патологічних змін у шийному відділі хребта був нижчим за хребець СII, у другій — на рівні або вищим за хребець СII. Ми підраховали кількість хворих, у яких виявлено лише рефлекс Россолімо—Вендеровича і лише симптом Хвостека III (рисунок).

Аналіз показав, що частота рефлексу Россолімо—Вендеровича у хворих з ВБН практично не залежить від рівня локалізації патологічних змін у шийному відділі хребта, тоді як симптому Хвостека III — має чітку залежність від рівня локалізації патології. У групі хворих, у яких патологічні зміни у шийному відділі хребта виявлено на рівні або вище за хребець СII, тобто ближче до краніовертебрального переходу, кількість хворих із симптомом Хвостека III утричі більша, ніж у групі хворих з патологічними змінами на рівні, нижчому за хребець СII. Отримані нами дані можна пояснити тим, що в аферентній частині рефлекторної дуги симптому Хвостека бере участь трійчастий нерв, волокна якого йдуть до ядра трійчастого нерва, яке являє собою довгу колонку нейронів від середнього мозку через міст аж до рівня сегмента С2 спинного мозку (спинномозкового шляху трійчастого нерва). Цей рівень відповідає рівню верхньої межі хребця СII і нижньої межі хребця СI, тому ми свідомо розподілили рівень локалізації патологічних змін у шийному відділі нижче за хребець СII та на рівні і вище за хребець СII. В еферентній частині рефлекторної дуги симптому Хвостека бере участь лицьовий нерв, ядра якого мають синаптичні зв'язки на рівні довгастого мозку та моста на своєму боці з трійчастим

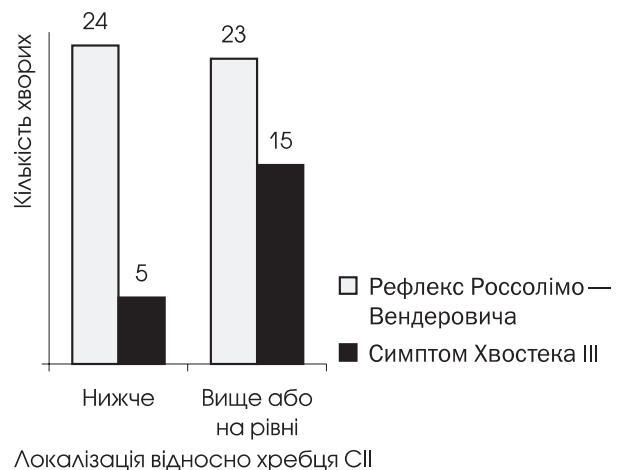


Рисунок. Частота патологічних рефлексів у хворих з ВБН залежно від локалізації патологічних змін у шийному відділі хребта

нервом [3]. Тому патологічні зміни у шийному відділі хребта на рівні і вище за хребець СII безпосередньо впливають на появу симптому Хвостека. Отже, наявність симптому Хвостека III у хворого з ВБН може вказувати на більш високе, наближене до краніовертебрального переходу розташування патологічних змін у шийному відділі хребта.

При ВБН страждає кровопостачання стовбура головного мозку та частини верхніх спинномозкових сегментів, внаслідок цього страждають пірамідні шляхи і зменшується вплив пірамідного гальмування. Тому, на нашу думку, у хворих з ВБН виникають рефлекс Россолімо—Вендеровича і симптом Хвостека III як вияв підвищеної рефлекторної відповіді на подразнення при зниженому рівні пірамідного гальмування.

Висновки

Установлено взаємозв'язок між виявами патологічних рефлексів Россолімо—Вендеровича і Хвостека III та різними видами патологічних змін у шийному відділі хребта у хворих з ВБН.

При вираженіших патологічних змінах у шийному відділі хребта зростає частота виявлення у хворих з ВБН симптому Хвостека III і зменшується — рефлексу Россолімо—Вендеровича.

Наявність у хворих з ВБН симптому Хвостека III свідчить про більш високе, наближене до краніовертебрального переходу розташування патологічних змін у шийному відділі хребта.

Перспективи подальшого дослідження полягають у пошуку можливих взаємозв'язків між виявами патологічних рефлексів та змінами гемодинаміки у хворих з ВБН.

Література

1. Коваленко О.Є. Ранні прояви і динаміка розвитку вертебрально-базиллярної дисциркуляції, пов'язаної з цервіковертебральною дисфункцією, та напрямки її профілактики і лікування // Лікар. справа.— 2004.— № 3—4.— С. 46—49.
2. Мицкевич В.А. Патология шейного отдела позвоночника. Нестабильность шейного отдела позвоночника // Междун. неврол. журн.— 2005.— № 2.— С. 48—54.
3. Скоромец А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы.— Л.: Медицина, 1989.— 318 с.

Е.М. КОЗАР-ГУРИНА

Взаимосвязь симптома Хвостека III и рефлекса Россолимо—Вендеровича с патологическими изменениями в шейном отделе позвоночника при вертебробазиллярной недостаточности мозгового кровообращения

Цель — установить взаимосвязь между проявлениями патологических рефлексов у больных с вертебробазиллярной недостаточностью (ВБН) мозгового кровообращения и разными видами патологических изменений в шейном отделе позвоночника для улучшения диагностики ВБН.

Материалы и методы. Проведен клинический неврологический осмотр 100 больных с диагнозом ВБН. Всем больным выполнено рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника с функциональными пробами. Для подтверждения диагноза ВБН проведена транскраниальная доплерография сосудов головного мозга.

Результаты. У всех больных с ВБН обнаружены патологические изменения в шейном отделе позвоночника. У 85 больных с ВБН зафиксированы патологические рефлексы Россолимо—Вендеровича и симптом Хвостека III. Установлены закономерности проявления этих патологических рефлексов при ВБН в зависимости от вида патологических изменений в шейном отделе позвоночника.

Выводы. Установлена взаимосвязь между проявлениями патологических рефлексов Россолимо—Вендеровича и Хвостека III у больных с ВБН и разными видами патологических изменений в шейном отделе позвоночника. При более выраженных патологических изменениях увеличивается частота выявления симптома Хвостека III и уменьшается — рефлекса Россолимо—Вендеровича. Наличие у больных с ВБН симптома Хвостека III указывает на более высокое, приближенное к краниовертебральному переходу расположение патологических изменений в шейном отделе позвоночника.

Ключевые слова: вертебробазиллярная недостаточность мозгового кровообращения, рефлекс Россолимо—Вендеровича, симптом Хвостека III, патологические изменения в шейном отделе позвоночника.

O.M. KOZAR-GURINA

The relationship of Chvostek III symptoms and Rossolimo–Venderovich reflex with pathological changes in the cervical spine with vertebral basilar vascular insufficiency

Objective – to identify the relationship between the occurrence of abnormal reflexes in patients with vertebral basilar vascular insufficiency (VBI) and the different types of pathological changes in the cervical spine to improve the diagnosis of VBI.

Methods and subjects. A careful clinical neurological examination in 100 patients with a diagnosis of vertebral basilar vascular insufficiency (VBI) was carried out. All patients underwent radiography of the cervical spine with functional tests. To confirm the diagnosis of VBI patients underwent transcranial Doppler cerebral vessels.

Results. In all patients with VBI we found pathological changes in the cervical spine. In patients with VBI we found 85 patients with pathological Rossolimo–Venderovich reflex and symptom Chvostek III. We defined the regularities of the manifestation of these pathologic reflexes in vertebral basilar insufficiency of cerebral blood flow depending on the pathological changes type in the cervical spine.

Conclusions. The relationship was detected between the occurrence of pathological reflexes Rossolimo–Venderovich and Chvostek III in patients with VBI, and different types of pathological changes in the cervical spine. The detection rate symptoms Chvostek III increases and detection rate reflex Rossolimo–Venderovich decreases with more severe pathological changes in the cervical spine. The presence of patients with VBI symptoms Chvostek III indicates a higher, close to the craniovertebral junction, the location of pathological changes in the cervical spine.

Key words: vertebral basilar vascular insufficiency, reflex Rossolimo–Venderovich, a symptom Chvostek III, pathological changes in the cervical spine.



А.В. МОРОЗОВА

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

Чувствительность метода мультифокальных вызванных потенциалов, связанных с событием, в оценке когнитивных функций, объективизации ремиссии и ранней диагностике обострений у больных рассеянным склерозом

Цель — изучить чувствительность метода мультифокальных вызванных потенциалов, связанных с событием (ВПСС), в оценке когнитивных функций, объективизации ремиссии и ранней диагностике обострений у больных рассеянным склерозом (РС) по сравнению с клиническими симптомами, нейропсихологическими показателями и нейрорадиологическими данными.

Материалы и методы. У 57 больных РС на протяжении 4 лет анализировали клинические симптомы (шкала EDSS), нейрорадиологические данные. Полученные результаты сопоставляли со статистической оценкой чувствительности нейропсихологических показателей (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) и нейрофизиологических (ВПСС) параметров.

Результаты. Чувствительность Монреальской шкалы оценки когнитивных функций составляет 46 %, акустических ВПСС — 61 %, мультифокальных ВПСС — 97 %. В 39 % случаев отрицательная динамика показателей ВПСС не сопровождалась объективными клиническими симптомами и субъективным ощущением ухудшения состояния и когнитивных функций на момент обследования, из них в 36 % случаев выявленные девиации ВПСС предшествовали (в течение (29 ± 8) дней) симптомам эксацербации. В 3 % случаев диагностирована стойкая ремиссия.

Выводы. Мультифокальные ВПСС имеют высокую чувствительность и могут служить ранним маркером когнитивной дисфункции и распространения патоморфологического процесса как во времени, так и в пространстве, специфическим предиктором клинического и радиологического обострения, и/или прогрессивного течения РС, могут объективизировать ремиссию.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные расстройства, вызванные потенциалы, связанные с событием.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с мультифокальным вовлечением белого и серого вещества, нейродегенерацией, утратой аксонов, глиозом и атрофией [2, 3, 5, 10, 20].

По статистическим данным, количество больных РС в мире превышает 2,5 млн, в Украине — 18 тыс. [2]. Заболеваемость имеет «градиент широ-

ты», то есть частота РС возрастает по мере удаления от экватора [2, 5]. РС поражает преимущественно лиц молодого возраста (18—45 лет), приводя к утрате трудоспособности и инвалидизации [3, 5, 7]. Увеличение количества случаев РС обусловлено не только истинным ростом заболеваемости, но и повышением качества диагностики [3].

В курации пациентов с РС актуальными являются мероприятия, направленные на улучшение ка-

чества жизни, достижение стойкой ремиссии, выявление ранних или субклинических предикторов обострения, своевременное назначение адекватной терапии и предупреждение инвалидизации.

РС характеризуется вариабельными неврологическими симптомами в дебюте заболевания, имеет различные типы течения с чередованием обострений и ремиссий и неуклонную прогрессию [2, 3, 5, 19]. Ключевыми характеристиками РС являются «распространение в пространстве» (повреждение различных анатомических отделов головного и спинного мозга) и «распространение во времени» (повторяющиеся эпизоды обострений и появление новых очагов, выявляемых магнитно-резонансной томографией (МРТ)) [19]. Клинические и радиологические проявления РС не всегда коррелируют, что одними авторами трактуется как клинически изолированный синдром (КИС) [17, 19], а другими как радиологически изолированный синдром (РИС) [9, 15, 19].

Когнитивные расстройства (КР) — это нарушение одной или нескольких познавательных функций (восприятие, анализ, обработка, хранение и передача информации, внимание) по сравнению с преморбидным уровнем, встречаются у больных РС в 45—70 % случаев [1, 5, 7, 11]. В литературе описаны различные проявления КР при РС, но общими симптомами когнитивной дезинтеграции являются замедление скорости когнитивных процессов, нарушение эпизодической памяти и исполнительных функций [1, 5, 10, 11]. Однако часто изолированные и клинически не выраженные КР недооцениваются или остаются незамеченными больными и их родственниками, а в отсутствие жалоб своевременно не диагностируются врачами. Когнитивные нарушения в ряде случаев возникают и прогрессируют изолированно, не сопровождаясь двигательным дефицитом. КР могут быть первым и единственным проявлением КИС или ведущим симптомом в дебюте РС [1, 5, 9, 11]. Таким образом, признаки когнитивной дезинтеграции следует рассматривать как предиктор и маркер экзакербации и/или маркер непрерывной прогрессии заболевания.

Патогенез РС представляет собой каскад иммунологических, биохимических и дегенеративных изменений, приводящих к разрушению миелина, уменьшению калибра и гибели аксонов, нейрональным потерям [3, 5, 10, 14, 20]. Поэтому можно выделить КР, обусловленные локализацией очагов демиелинизации в стратегических когнитивных зонах мозга, диффузными атрофическими изменениями и связанными с этими процессами нейротрансмиттерными нарушениями [9—11, 14, 18]. Наиболее значимой в прогрессировании когнитивного дефицита является атрофия серого вещества [9, 10].

Рутинными методами оценки познавательных функций являются нейропсихологическое тестиро-

вание и нейрофизиологическое исследование акустического вызванного потенциала, связанного с событием, который традиционно называют «когнитивный вызванный потенциал Р300» [1, 4—6].

Одним из современных объективных методов оценки когнитивного статуса и мониторинга информационного потока является метод вызванных потенциалов, связанных с событием (ВПСС) [4, 6, 12, 13]. ВПСС являются ответом на специфические стимулы — цели и связаны с соответствующими им когнитивными стратегическими зонами мозга [4, 6, 12, 13, 18]. Последовательность и латентный период компонентов ВПСС отражают длительность информационной обработки стимула в когнитивных фокусах взаимодействия, тогда как их амплитуда — степень вовлечения невральные ресурсы в познавательный процесс [4, 6, 13]. Регистрируемые девиации сигнала ВПСС позволяют определить различные варианты и уровни когнитивной дезинтеграции, которые соотносятся с нейроанатомическими регионами, выявляемыми при помощи функциональной магнитно-резонансной визуализации [11, 14, 15, 20].

Цель работы — изучить чувствительность метода мультифокальных ВПСС в оценке когнитивных функций, объективизации ремиссии и ранней диагностике обострений у больных РС по сравнению с клиническими симптомами, нейропсихологическими показателями и нейрорадиологическими данными.

Материалы и методы

На протяжении 4 лет наблюдения обследовано 57 пациентов (40 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст — $29,3 \pm 9,4$ года) с достоверным РС по критериям Мак-Дональда (2010) [19]. Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале EDSS [16].

Комплексное клиническое, нейропсихологическое, нейрофизиологическое обследование проводили каждые 3 мес. МР-визуализацию головного и спинного мозга с внутривенным введением контрастного вещества (гадовист) и ангиографией — 1 раз в 6 мес на аппарате Gyroscan Intera T10 (Голландия).

Для клинического нейропсихологического тестирования использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA).

Исследование ВПСС проводили при помощи компьютерного диагностического комплекса «Эксперт» (Tredex) Украина ТРКО.31940081.001 — 2006 РЭ. Регистрация вызванной электрической активности мозга осуществлялась биполярно 16 электродами (Fz, F3—4, Cz, C3—4, Pz, P3—4, T5—6, Oz, O1—2), заземление — в точке Fpz. Частота подачи стимула — 1 с, длительность стимуляции — 100 с. Целевой стимул (триггер) составлял 20 % и фиксировался нажатием на кнопку. Эпоха

анализа — 1000 мс. Парадигму исследования мультифокальных ВПСС формировали с учетом модальности когнитивных систем и структур памяти. Предъявляли зрительные пространственные (геометрические фигуры), эмоционально-образные (графическое изображение лиц с различными эмоциями), абстрактно-вербальные (грамматические, литеральные, лингвистические, математические), ассоциативные и семантические стимулы. При слуховых ВПСС бинауральную стимуляцию осуществляли с частотой тона 2000 Гц для значимого, 1000 Гц для незначимого стимула и 580 Гц для MMN.

Анализировали девиацию параметров сигнала (N100, MMN, P250-270; P300, P3a, P3b; N400; P500-P800).

Оценку чувствительности методов MoCA и ВПСС проводили по формуле [8]:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \cdot 100 \%,$$

где ИП — истинная положительность, то есть значимая отрицательная динамика показателей ВПСС и MoCA по сравнению с предыдущими данными в сочетании с клиническими признаками обострения на момент обследования или отрицательная динамика показателей, которая предшествовала усилению неврологического дефицита, возникшего в течение месяца после проведения обследования; ЛО — ложная отрицательность, то есть ответ ВПСС и MoCA соответствует норме, но сочетается с симптомами эксацербации на момент обследования, или появлению развернутой клинической картины обострения в течение месяца после проведения обследования.

В контрольную группу вошли 50 здоровых людей соответствующей возрастной группы.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Matlab R2007b.

Результаты и обсуждение

Ремиттирующе-рецидивирующий тип течения РС выявлен у 41 (71 %) больного, вторично-прогрессирующий тип РС (ВПРС) — у 12 (21 %) и первично-прогрессирующий тип РС — у 4 (7 %) пациентов. Длительность болезни в среднем составила для больных с ремиттирующе-рецидивирующим РС — (7,4 ± 5,6) года, с вторично-прогрессирующим — (13,4 ± 7,3) года, с первично-прогрессирующим — (9,00 ± 4,31) года.

В группе наблюдения выявлены изолированные и сочетанные клинические симптомы: ретробульбарный неврит (11 случаев), глазодвигательные нарушения (43), преходящие нарушения зрения (18), прозопаз (7), дизартрия (3), вестибулопатия (7), атаксия (16), нарушение чувствительности (39), эпизоды слабости и онемение в конечностях (18), гемипарез (6), нижний парапарез (9).

Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале EDSS:

- только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности) (от 0 до 1,5 балла) — 3 (5 %);
- умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, сенсорные или глазодвигательные нарушения, либо их комбинация (от 2,0 до 3,5 балла) — 29 (51 %);
- самостоятельная ходьба на небольшие расстояния, неполный рабочий день, себя обслуживает полностью (от 4 до 5 баллов) — 25 (44 %).

В группе наблюдения только 9 (15 %) лиц предъявляли жалобы на снижение памяти и нарушение концентрации внимания.

По данным МР-визуализации, доминировали признаки корковой атрофии (54 %), вовлечение перивентрикулярных областей мозга (75 %) и вентрикулодилатация (18 %) (табл. 1). В 3 случаях зарегистрирован РИС, который характеризовался «клинически немими» очагами в стволе мозга. Проведенное нейрофизиологическое исследование при помощи ВПСС выявило селективные семантические КР, но больные не замечали их и не фиксировали свое внимание на познавательном дефиците.

Изолированные нейрофизиологические девиации при исследовании мультифокальных ВПСС в 14 % случаев предшествовали появлению очаговых и/или атрофических изменений, которые были в последующем обнаружены с помощью МР-визуализации и соответствовали вовлеченным в познавательный процесс нейроанатомическим стратегическим когнитивным зонам.

Данные относительно чувствительности метода акустических ВПСС, мультифокальных ВПСС и MoCA представлены в табл. 2.

Таблица 1
Локализация очагов, по данным МР-визуализации, у больных РС (n = 57)

Локализация очагов	Частота, %	
Перивентрикулярно	75	
Юкстакортикально	Лобная доля	5,7
	Теменная доля	4,4
	Затылочная доля	3,6
	Височная доля	1,7
Субтенториально	Подкорковые ядра	3
	Ствол мозга	2,2
Спинальный мозг	Мозжечок	1,9
	Расширение субарахноидальных пространств	2,5
Вентрикулодилатация	54	
Активные очаги	18	
	52	

Таблиця 2

Оценка чувствительности метода акустических ВПСС, мультифокальных ВПСС и МоСА у больных РС

Показатель	МоСА	Акустические ВПСС	Мультифокальные ВПСС
Чувствительность, %	46	70	97
Истинноположительные результаты	100	153	210
Ложноотрицательные результаты	116	63	6

Отрицательная динамика показателей по сравнению с ранее полученными данными зарегистрирована в 100 (46 %) случаях тестирования МоСА, в 153 (61 %) случаях акустических ВПСС и в 210 (97 %) случаях проведенных обследований мультифокальных ВПСС.

Анализ шкалы МоСА выявил доминирующие нарушения при выполнении блока «Внимание» у всех больных РС, «Отсроченное воспроизведение» — в 87 % случаев, абстрактного мышления — в 46 %, оптико-пространственной деятельности (тест рисования часов) — в 46 % и скорости — в 41 %. Реже отмечено нарушение при выполнении блоков «Последовательное вычитание» (28 %), «Повторение предложений» (26 %), оптико-пространственной деятельности (тест куб — 24 %). Таким образом, МоСА позволяет оценить когнитивные функции, но низкая чувствительность метода (46 %) ограничивает вероятность раннего выявления и отслеживания начальных, изолированных и клинически не выраженных нарушений в когнитивной сфере.

Рутинное исследование пика Р300 акустического ВПСС показало ложноотрицательный результат в 63 случаях, соответственно чувствительность метода составляет 70 %. Это объясняется тем, что данная методика дает информацию о КР, обусловленных фокусом когнитивного взаимодействия, который стратегически связан с одной слуховой зоной.

Выявление отрицательной динамики ВПСС при отсутствии жалоб на КР в 61 % случаев сочеталось с клиническим обострением РС. В 39 % случаев негативная девиация показателей ВПСС не сопровождалась объективными клиническими симптомами и субъективным ощущением ухудшения состояния со стороны пациента. Однако в проспективном наблюдении в 36 % случаев симптомы эскалации возникали в течение (29 ± 8) дней после выявления отрицательной динамики мультифокальных ВПСС.

Стойкая клиничко-радиологическая и нейрофизиологическая ремиссия зарегистрирована только в 3 % случаев.

Частота когнитивных нарушений, выявленных с помощью нейрофизиологического и нейропсихологического тестирования, по сравнению с МР-визуализацией очагов, которые соответствуют фокусам когнитивного взаимодействия на предложенные паттерны, представлена на рисунке.

Таким образом, мультифокальные ВПСС охватывают несколько стратегических зон и фокусов когнитивного взаимодействия, имеют более высокую чувствительность (97 %) в диагностике и мониторинге КР, объективизации ремиссии, раннем выявлении обострения и/или прогрессирования РС.

Изменение параметров мультифокальных ВПСС можно также интерпретировать как индикатор обнаружения клинически и радиологически «немых» повреждений. Поскольку нейромедиаторные нарушения и связанная с ними дисфункция нейрофизиологических процессов возникают до формирования очаговых изменений на МРТ, изначально безмолвные повреждения впоследствии прогрессируют, становясь функционально и радиологически су-



Рисунок. Частота когнитивных нарушений по данным ВПСС, МоСА и визуализации очагов в зоне когнитивного взаимодействия

щественными. Таким образом, мониторинг «распространения во времени» и «распространения в пространстве» патологического процесса можно также проводить с помощью нейрофизиологической методики мультифокальных ВПСС.

Полученные данные подчеркивают важность нейрофизиологического исследования и ранней идентификации КР, так как мультифокальные ВПСС могут способствовать выявлению селективных и клинически не выраженных признаков КР, потенциально полезных для проведения дальнейшей углубленной диагностики, МР-визуализации и выработки лечебной тактики.

Выводы

Мультифокальные ВПСС имеют более высокую чувствительность, чем рутинные акустические ВП и нейропсихологическое тестирование методом МоСА, в диагностике КР. ВПСС могут выступать в

качестве потенциального маркера когнитивной дисфункции, связанной с определенной стратегической нейроанатомической зоной, позволяют объективно мониторировать когнитивный статус.

Отрицательная динамика ВПСС и множественные девиации на определенные стимулы свидетельствуют не только о вовлечении различных когнитивных зон, но и о распространении патоморфологического процесса как во времени, так и в пространстве, что может служить специфическим предиктором клинического и радиологического обострения и/или прогрессивного течения РС.

Использование комбинации мультифокальных ВПСС и МР-визуализации может помочь выявить тех пациентов, у которых с высокой вероятностью возникнет в дальнейшем когнитивная дисфункция и которые нуждаются в раннем назначении иммуномодулирующей и симптоматической нейрокогнитивной терапии.

Литература

1. Бучакчійська Н.М., Демченко А.В. Діагностика когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз // *Международ. неврол. журн.*— 2008.— № 3 (19).— С. 55—57.
2. Волошина Н.П., Грицай Н.Н., Дыкан И.Н. и др. Рассеянный склероз: актуальность проблемы в Украине, современные аспекты иммунопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Украинский междисциплинарный консенсус // *Новости медицины и фармации.*— 2007.— № 215.— С. 20—24
3. Волошина Н.П., Егоркина О.В., Черненко М.Е. Современные аспекты рассеянного склероза // *Терапия.*— 2010.— № 2.— С. 12—17.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике.— М.: МЕДпресс, 2003.— 264 с.
5. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: Клиническое руководство.— М.: Реал Тайм, 2011.— 528 с.
6. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Пер. с англ.— Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010.— 512 с.
7. Соколова Л.И., Гудзенко А.В. Качество жизни больных с рассеянным склерозом // *Матер. XIII Междунар. конф. «Актуальные направления в неврологии».*— К., 2011.— С. 271—276.
8. Altman D.G., Bland J.M. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity // *BMJ.*— 1994.— Vol. 11.— P. 308—315.
9. Amato M.P., Hakiki B., Goretti B. et al. Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes // *Neurology.*— 2012.— Vol. 78 (5).— P. 309—314.
10. Calabrese M., Agosta F., Rinaldi F. et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (9).— P. 1144—1150.
11. Chiaravalloti N.D., DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis // *Lancet. Neurol.*— 2008.— Vol. 7 (12).— P. 1139—1151.
12. Duncan C.C., Barry R.J., Connolly J.F. et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 // *Clin. Neurophysiology.*— 2009.— Vol. 120.— P. 1883—1908.
13. Fabiani M., Gratton G., Federmeier K. D. Event-related brain potentials: Methods, Theory and Applications // *Handbook of Psychophysiology / Ed. by J.T. Cacioppo, L.G. Tassinari, G.G. Berntson.*— 3rd. ed.— Cambridge: Cambridge University Press, 2007.— P. 85—119.
14. Filippi M., Rocca M.A., Calabrese M. et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis // *Neurology.*— 2010.— Vol. 75.— P. 1988—1994.
15. Giorgio A., Stromillo M.L., Rossi F. et al. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome // *Neurology.*— 2011.— Vol. 77 (21).— P. 1896—1899.
16. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology.*— 1983.— Vol. 33 (11).— P. 1444—1452.
17. Montalban X., Tintore M., Swanton J. et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes // *Neurology.*— 2010.— Vol. 74.— P. 427—434.
18. Nieuwenhuis S., Aston-Jones G., Cohen J.D. Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system // *Psychol. Bull.*— 2005.— Vol. 131.— P. 510—532.
19. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann. Neurol.*— 2011.— Vol. 69 (2).— P. 292—302.
20. Trapp B.D., Bjartmar C. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: Mechanisms and functional consequences // *Curr. Opin. Neurol.*— 2001.— Vol. 14.— P. 271—278.

Г.В. МОРОЗОВА

Чутливість методу мультифокальних викликаних потенціалів, пов'язаних з подією, в оцінці когнітивних функцій, об'єктивізації ремісії та ранній діагностиці загострень у хворих на розсіяний склероз

Мета — вивчити чутливість методу мультифокальних викликаних потенціалів, пов'язаних з подією (ВППП), в оцінці когнітивних функцій, об'єктивізації ремісії та ранній діагностиці загострень у хворих на розсіяний склероз (РС) порівняно з клінічними симптомами, нейропсихологічними показниками і нейрорадіологічними даними.

Матеріали і методи. У 57 хворих на РС протягом 4 років аналізували клінічні симптоми (шкала EDSS), нейрорадіологічні дані. Отримані результати порівнювали із статистичною оцінкою чутливості нейропсихологічних показників (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій) і нейрофізіологічних (ВППП) параметрів.

Результати. Чутливість Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій становить 46 %, акустичних ВППП — 61 %, мультифокальних ВПСС — 97 %. У 39 % випадків негативна динаміка показників ВППП не супроводжувалася об'єктивними клінічними симптомами і суб'єктивним відчуттям погіршення стану та когнітивних функцій на момент обстеження, з них у 36 % випадків виявлені девіації ВППП передували (упродовж (29 ± 8) днів) симптомам екзацерації. У 3 % випадків діагностовано стійку ремісію.

Висновки. Мультифокальні ВПСС мають високу чутливість і можуть слугувати раннім маркером когнітивної дисфункції, а також поширення патоморфологічного процесу як у часі, так і в просторі, специфічним предиктором клінічного та радіологічного загострення, та/або прогресивного перебігу РС, можуть об'єктивізувати ремісію.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні розлади, викликані потенціали, пов'язані з подією.

A.V. MOROZOVA

Sensitivity of the method multifocal event-related potentials in evaluation of cognitive functions, objective remission and early diagnosis of acute exacerbations patients with multiple sclerosis

Objective – to examine the sensitivity of multifocal event-related potentials (ERPs), to assess cognitive functions, objectification of remission and early detection of exacerbations in patients with multiple sclerosis (MS).

Methods and subjects. Over 4 years of analysis of clinical symptoms (scale EDSS), neuroradiologic data, comparison of results from a statistical evaluation of the sensitivity of neuropsychological performance (scale MoCA) and neurophysiological (ERPs) parameters of the 57 patients.

Results. Sensitivity MoCA is 46 %, acoustic ERPs – 61 %, multifocal ERPs – 97 %. In 39 % of cases, the negative dynamics of ERPs was not accompanied by objective clinical symptoms and subjective feeling of degradation and cognitive functions of the patient at the time of the survey, of which 36 % of the identified deviations ERPs preceded (29 ± 8) days) exacerbation of symptoms. Stable remission was diagnosed in 3 % of cases.

Conclusions. Multifocal ERPs have high sensitivity and can act as an early marker of cognitive dysfunction, as well as the distribution of pathologic process, both in time and space, can serve as a specific predictor of clinical and radiological deterioration, and / or progressive chronic MS, can objectify remission.

Key words: multiple sclerosis, cognitive disorders, event-related potentials.



Л.І. СОКОЛОВА¹,
Г.В. ГУДЗЕНКО¹, І.С. ЛОБАНОВА¹,
Т.О. КОБИСЬ², В.Ю. ГОРБЕНКО²

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

²Київська міська клінічна лікарня № 4

Застосування препаратів α -ліпоєвої кислоти та комплексу вітамінів групи В у лікуванні хворих на розсіяний склероз

Мета — дослідити ефективність препаратів α -ліпоєвої кислоти та комплексу вітамінів групи В у лікуванні хворих на розсіяний склероз (РС).

Матеріали і методи. Обстежено 30 хворих на РС (15 жінок та 15 чоловіків). Середній вік хворих становив $(33,4 \pm 1,5)$ року. 14 пацієнтів (група 1) приймали комплекс вітамінів групи В у вигляді ін'єкцій, далі — у вигляді таблеток. Решта пацієнтів (група 2) отримували α -ліпоєву кислоту у комбінації з комплексом вітамінів групи В. Усім хворим проводили комплексне клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування та визначення якості життя за допомогою шкал-опитувальників.

Результати. Після проведеного лікування у пацієнтів обох досліджуваних груп спостерігали поліпшення рухової активності, зменшення виявів тривоги та депресії. На тлі лікування в групі 1 зміни когнітивних функцій виявлялися лише поліпшенням обробки слухової інформації, здатності до підрахунку за результатами тесту PASSAT, тоді як у пацієнтів групи 2 відзначено достовірне поліпшення когнітивних функцій за результатами тесту PASSAT та даними шкали MMSE. В обох групах зафіксовано позитивну динаміку показників якості життя, які відповідають за рівень фізичного функціонування та загальне самопочуття.

Висновки. На тлі лікування α -ліпоєвою кислотою та комплексом вітамінів групи В протягом місяця у хворих на РС відзначено позитивну динаміку клініко-неврологічних, нейропсихологічних характеристик та показників якості життя. Терапія комбінацією α -ліпоєвої кислоти та вітамінів групи В мала вираженіший позитивний вплив на динаміку когнітивних функцій пацієнтів з РС, ніж монотерапія вітамінами групи В.

Ключові слова: розсіяний склероз, лікування, α -ліпоєва кислота, комплекс вітамінів групи В, бенфотіамін.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне прогресуюче захворювання ЦНС із нез'ясованими етіологічними чинниками, в патогенезі якого провідну роль відіграють процеси демієлінізації, запалення та аксональне ушкодження [1, 8].

Запалення та демієлінізація переважають при ремітуючому перебігу РС, тоді як при прогресуючих формах захворювання провідну роль відіграють процеси нейродегенерації та аксонального ушкодження [7]. Патологічний процес при РС розпочинається з автоімунного запалення, яке складається з низки взаємопов'язаних стадій (активація автореактивних лімфоцитів у периферичній крові, проникнення Т-клітин крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та розвиток імунного запалення в тканині мозку).

В умовах імунопатологічного процесу антигени зв'язуються з молекулами головного комплексу гістосумісності другого класу на поверхні антиген-презентуючих клітин (периваскулярні макрофаги та клітини мікроглії), розпізнаються CD4⁺Т-клітинами з утворенням тримолекулярного комплексу. Відбувається активація автореактивного клону Т-лімфоцитів, що супроводжується синтезом прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), γ -інтерферону (γ -ІНФ) тощо. Це призводить до стимуляції експресії молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1), молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1)), Е-селектинів на ендотеліальних клітинах мозкових судин, унаслідок цього відбувається проникнення активованих Т-лімфоцитів крізь ГЕБ. Серед чинників, які забезпечують проникнен-

ня активованих Т-клітин крізь ГЕБ, важливу роль також відіграють підвищення рівня матриксних металопротеїназ (ММП-9), які синтезуються активованими Т-лімфоцитами, та модифікуючий вплив хемокінів на міжклітинні контакти ГЕБ [1, 15].

Активовані Т-лімфоцити, макрофаги та клітини мікроглії продовжують синтезувати прозапальні цитокіни, стимулюють диференціювання В-лімфоцитів з продукуванням аутоантитіл до основного білка мієліну та олігодендроцитів. Відбувається активація комплементу, збільшення рівня активних форм кисню, оксиду азоту, глутамату, ексайтотоксинів, що підтримує імунне запалення в ЦНС.

Інший важливий деструктивний процес у тканині мозку при РС — аксональні uszkodження. Відомо два основних механізми uszkodження аксонів при РС: нейродегенерація, яка зумовлена запальними процесами у вогнищах РС і є частково зворотним процесом, та нейродегенерація як результат хронічної демієлінізації, зумовлений втратою трофічного впливу мієлінової оболонки на аксон, що призводить до незворотних аксональних змін [5].

Лікувальні стратегії при РС насамперед спрямовані на уповільнення прогресування захворювання та зменшення рівня інвалідизації. В клінічній картині РС, поряд з руховими порушеннями, важливу роль відіграють психоемоційні, когнітивні розлади, вияви втоми, больові відчуття, які значною мірою погіршують якість життя пацієнтів. Тому важливого значення в терапії РС набувають препарати симптоматичної терапії, вітаміни та антиоксиданти, які здатні впливати на певні ланки патогенезу захворювання та поліпшувати самопочуття пацієнтів. До перспективних препаратів супутньої терапії РС належать препарати альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) та вітаміни групи В.

АЛК — природний компонент мікроорганізмів, клітин і тканин рослин та тварин, синтезується ендогенно і потрапляє в організм з їжею [2].

Унікальні фізико-хімічні властивості АЛК роблять її важливою реактивною біологічною субстанцією, що еволюційно була відібрана для участі у низці біохімічних реакцій, необхідних для окисного метаболізму та модуляції функції клітин.

АЛК — ендогенний антиоксидант, виступає як кофермент, що входить до складу ензимів групи кокарбоксілаз, які беруть участь у вуглеводному та жировому обміні. АЛК в організмі утворює динамічну окисно-відновну систему, яка бере участь у переносі ацильних груп багатоконпонентних ферментних систем. Як коензим мітохондріальних мультиферментних комплексів АЛК бере участь в окисному декарбоксілюванні піровиноградної кислоти, що сприяє ліквідації метаболічного ацидозу. АЛК також бере участь у процесах регенерації та відновлення вітамінів Е, циклі вітаміну С та синтезі Q-ензиму (убіхінону) — важливих ланок антиоксидантного захисту [23, 24].

Отримано докази, що АЛК не лише володіє антиоксидантним потенціалом, а й забезпечує підтримку роботи інших антиоксидантних ланок в організмі. Її протективний вплив тісно пов'язаний з гомеостазом у системі глутатіону та убіхінону [22].

Ураховуючи широкий спектр біохімічних властивостей АЛК, вивчали її вплив на перебіг патологічного процесу при імунних запальних захворюваннях нервової системи.

У багатьох дослідженнях доведено ефективність АЛК на моделях експериментального енцефаломієліту, що виявлялося зменшенням виявів демієлінізації та аксонального uszkodження. Зниження рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-4, ІНФ- γ), ММП-9 та ММП-2 та молекул адгезії сприяло зменшенню проникності ГЕБ [11, 18, 19, 21, 25].

АЛК має виражені антиоксидантні та протизапальні властивості: здатна пригнічувати продукцію молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1) та молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) [11, 13], впливати на рівень CD4⁺Т-лімфоцитів [20], знижувати секрецію прозапальних цитокінів (ФНП- α), хемоатрактантів [29], зменшувати цитотоксичність та активацію НК-клітин [23].

Також досліджували ефективність застосування препаратів АЛК при РС. V. Yadav та співавт. довели, що на тлі лікування АЛК у хворих на РС достовірно знижується рівень ММП-9 та молекул адгезії (sICAM-1), що свідчить про її здатність пригнічувати процеси міграції активованих Т-лімфоцитів крізь ГЕБ та впливати на активність патологічного процесу [28].

Сьогодні важливого клінічного значення набуває комбінація тіаміну та АЛК [17].

АЛК окиснює зв'язаний з тіаміном «активний альдегід»; ацильний залишок, який утворюється при окисному декарбоксілюванні кетоакислоти, приєднується до неї і переноситься на ацетилкоензим А. Виражені коферментні властивості тіаміну пояснюються активністю тіаміндифосфату, що дає змогу тіаміну брати активну участь у функціонуванні кількох ферментних систем [9].

Крім того, тіаміндифосфат необхідний для функціонування піруват-дегідрогеназного та 2-оксоглутарат-дегідрогеназного комплексів, які забезпечують окисне декарбоксілювання піровиноградної та α -кетоглутарової кислот з вивільненням метаболічної енергії, необхідної для регуляції обміну вуглеводів та амінокислот [12].

Некоферментні функції тіаміну (особливо у формі тіамінтрифосфату) беруть участь у синаптичній передачі нервових імпульсів та виявляють антихолінестеразну активність, що зумовлює поліпшення нервово-м'язової провідності.

Бенфотіамін належить до групи алітіамінів і є єдиною субстанцією з цієї групи з доведеною здатністю знижувати рівень кінцевих продуктів глікування білків. Абсорбція бенфотіаміну відбувається в 5 разів швидше, ніж звичайного вітамінного

комплексу, який містить водорозчинний тіамін. На клітинному рівні ефект бенфотіаміну перевищує в 5—25 разів дію звичайного тіаміну. Крім того, токсичність бенфотіаміну менша, ніж тіаміну. При абсорбції бенфотіаміну зі шлунково-кишкового тракту відсутній ефект насичення, він досить швидко і повно проникає в епітеліальні клітини кишківника, де перетворюється на тіамін. При пероральному прийомі бенфотіаміну максимальна концентрація тіаміну в крові в 6—7 разів вища, ніж при прийомі еквівалентної дози водорозчинного тіаміну, при цьому час досягнення максимуму концентрації в 2 рази менший. Вміст тіаміну в еритроцитах утричі вищий на тлі прийому бенфотіаміну. Найважливіший результат впливу бенфотіаміну — значне збільшення активності транскеталази. Оскільки нервові клітини отримують енергію переважно в результаті окиснення вуглеводів, вони особливо сприйнятливі до порушень вуглеводного обміну. З цієї причини бенфотіамін можна назвати «захисником нервів» [3].

Наявність кількох лікарських форм препаратів дає змогу ефективно комбінувати терапевтичні режими та переходити від парентерального до перорального лікування.

Біохімічні, протизапальні, антиоксидантні та нейропротекторні властивості, здатність впливати на швидкість передачі нервових імпульсів та поліпшувати нервово-м'язову провідність дають змогу рекомендувати застосування різних форм препаратів АЛК та комплексу вітамінів групи В у лікуванні РС.

Мета роботи — дослідити ефективність препаратів α -ліпоєвої кислоти та комплексу вітамінів групи В у лікуванні хворих на розсіяний склероз.

Матеріали і методи

На базі неврологічних відділень КМКЛ № 4 обстежено 30 хворих на РС (15 жінок та 15 чоловіків). Середній вік хворих становив ($33,4 \pm 1,5$) ро-

ку, тривалість захворювання — ($5,63 \pm 4,9$) року (від 1 до 23 років), вік початку захворювання — ($27,8 \pm 0,2$) року, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS — ($3,75 \pm 1,1$) бала. Досліджувані хворі мали ремітуючий тип перебігу РС та перебували у стадії ремісії.

Хворих було розділено на дві групи (табл. 1). До групи 1 включено 14 пацієнтів, яким призначали комплекс вітамінів групи В у дозі 2 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів, далі — перорально по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 днів.

Група 2 включала 16 пацієнтів, які отримували ін'єкції препарату АЛК у дозі 50 мл (600 мг АЛК) внутрішньовенно крапельно у поєднанні з ін'єкціями комбінованого препарату вітамінів групи В у дозі 2 мл внутрішньом'язово впродовж 10 днів, далі — перорально по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 днів.

У дослідження залучено пацієнтів з легким та середнім ступенем інвалідизації. Розподіл пацієнтів у групах за ступенем інвалідизації характеризується значним переважанням легкої інвалідизації у групі 1, порівняно з групою 2. Отже, і загальний бал інвалідизації пацієнтів групи 2 був достовірно вищим ($p = 0,0003$).

Аналіз ефективності лікування досліджуваними препаратами проводили за допомогою комплексного клініко-неврологічного, психодіагностичного дослідження та оцінки когнітивного статусу пацієнтів.

Ступінь вираженості неврологічного дефіциту у хворих на РС визначали за допомогою шкали EDSS та функціональних систем (Functional System-FS). Шкала EDSS відображує ураження нервової системи за 8 функціональними системами: зорові функції, функція черепних нервів, ураження пірамідної системи, координаторні порушення, порушення чутливості, порушення функції тазових органів, церебральні функції (пам'ять, концентрація, увага, настрої), здатність до пересування. Кожну з функці-

Т а б л и ц я 1

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Клінічна характеристика	Група 1 (n = 14)	Група 2 (n = 16)	p
Чоловіки	8 (57,1 %)	7 (43,8 %)	0,464*
Жінки	6 (42,9 %)	9 (56,2 %)	
Вік (M \pm Sd), роки	30,9 \pm 9,3	35,6 \pm 7,8	0,151#
Тривалість захворювання (M \pm Sd), роки	4,1 \pm 3,7	6,9 \pm 7,8	0,075#
Вік початку захворювання (M \pm Sd), роки	26,9 \pm 7,8	28,7 \pm 8,9	0,518#
Оцінка за шкалою EDSS (M \pm Sd), бали	3,0 \pm 1,09	4,0 \pm 0,7	0,0003#
Ступінь інвалідизації за шкалою EDSS			
Легкий (1,0—3,0 бали)	9	1	—
Середній (3,5—5,5 бали)	5	15	—

* Критерій χ^2 ; # критерій Манна — Уїтні.

ональних систем оцінюють у балах з вирахуванням ступеня інвалідизації [14].

Для комплексної оцінки рухової активності та пам'яті використовували зведену анкету оцінки стану пацієнта при РС — MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Анкета передбачає оцінку функції нижніх кінцівок (тест проходження 25 футів у секундах), верхніх кінцівок (тест з 9 кілочками для домінантної та недомінантної верхньої кінцівки, в секундах) та когнітивних функцій (основний тест на рахунок з ритмічним усним пред'явленням числового ряду та підрахунком кількості правильних відповідей).

Для оцінки вираженості депресивних виявів застосовували шкалу-опитувальник депресії Бека (Beck Depression Inventory), яка включає 21 категорію симптомів та скарг з найбільш значущих для клінічної картини депресивного стану. Максимальний бал відповідає 63, мінімальний — нулю та свідчить про відсутність депресивних симптомів. Інтерпретацію результатів проводили відповідно до встановлених авторами значень сумарного показника та стандартного відхилення: (11 ± 8) балів — відсутність депресії, (19 ± 10) балів — легка депресія, (26 ± 10) балів — помірна депресія, (30 ± 10) балів — тяжка депресія [6].

Вираженість тривоги оцінювали за допомогою Шкали тривожності Спілбергера—Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory) [26], яка призначена для самооцінки тривожності. Важливою перевагою цієї шкали є можливість розрізнити два типи тривожності: тривожність як рису особистості (конституційна, особистісна тривожність — ОТ) і тривожність як минулий клінічний стан (реактивна, ситуаційна тривожність — СТ). Результати за субшкалами інтерпретували так: сумарний бал до 30 балів — низький рівень тривожності, 31—45 балів — помірний рівень, 46 балів та більше — високий рівень тривожності [4].

Для оцінки когнітивних функцій також застосовували шкалу MMSE (Mini Mental State Examination), яка складається з п'яти частин, що дає змогу оцінити орієнтацію в часі та просторі, сприйняття, увагу, пам'ять і здатність виконувати усні та письмові інструкції. Результатом тесту є сума балів по кожній частині шкали. Максимальний бал 30 відповідає найвищому когнітивному рівню, 28—30 балів — немає когнітивних порушень, 24—27 балів — переддементні порушення, 20—23 бали — деменція легкого ступеня, 11—19 балів — помірна деменція, 0—10 балів — тяжкі дементні порушення.

Як інструмент дослідження якості життя (ЯЖ) використано шкали: SF-36 Health Status Survey (SF-36) та опитувальник EuroQol-5D (EQ-5D).

Шкала SF-36 належить до неспецифічних опитувальників для оцінки ЯЖ та складається з 36 пунктів, об'єднаних у вісім шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове фізичне функціонування

(РФФ), фізичний біль (ФБ), загальне здоров'я (ЗЗ), життєздатність (ЖЗ), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ) та психічне здоров'я (ПЗ). Результати дослідження представлено у вигляді оцінок у балах таким чином, що найбільша оцінка відповідає вищому рівню ЯЖ. Шкали згруповано в два показники: фізичний компонент здоров'я (ФКЗ), який включає ФФ, РФФ, Б, ЗЗ, та психологічний компонент здоров'я (ПКЗ) — ЖЗ, СФ, РЕФ, ПЗ [27].

Опитувальник EQ-5D також є неспецифічним інструментом оцінки ЯЖ та складається з двох частин. Перша частина включає 5 розділів, кожен з яких дає змогу описати проблеми, пов'язані із здатністю індивідуума до пересування, догляду за собою, виконання повсякденної діяльності; оцінити здатність пацієнта до виконання хатньої роботи, навчання, участі у сімейних справах, проведенні дозвілля, а також визначити окремі психологічні проблеми на індивідуальному рівні. Друга частина опитувальника являє собою візуально-аналогову шкалу «термометр здоров'я». Це градуйована лінійка, на якій «0» — це найгірший, а «100» — найкращий стан здоров'я.

Дизайн дослідження передбачав три точки спостереження (до лікування, на 12-ту та 30-ту добу лікування), проведення клініко-неврологічного дослідження з визначенням рівня інвалідизації за шкалою EDSS, тесту MSFC, заповнення пацієнтами шкал-опитувальників (до лікування та на 30-ту добу лікування).

Результати та обговорення

Застосування препаратів АЛК та комплексу вітамінів групи В у лікуванні хворих на РС позитивно впливало на відновлення неврологічних функцій, про що свідчить динаміка рухової активності верхніх та нижніх кінцівок, зокрема збільшення середніх показників за результатами тесту на проходження 25 футів та виконання тесту з 9 кілочками (табл. 2).

У пацієнтів обох груп відзначено поліпшення результатів виконання тесту PASSAT, що свідчить про позитивний вплив препаратів на швидкість обробки слухової інформації та здатність до підрахунку. Позитивну динаміку за результатами тесту MMSE (показники, які характеризують увагу та пам'ять) спостерігали у пацієнтів групи 2 (табл. 3).

Також досліджено зміни психоемоційного статусу пацієнтів під впливом лікування (табл. 4). У пацієнтів обох груп відзначено поліпшення психоемоційного стану, що виявлялося зменшенням депресивних симптомів за шкалою Бека та рівня СТ за шкалою Спілбергера—Ханіна. Не спостерігали змін у рівні ОТ, оскільки цей показник — відносно стійка індивідуальна характеристика схильності особи до тривожного сприйняття різних чинників та ситуацій.

Показники ЯЖ дають змогу оцінити як вплив захворювання на благополуччя пацієнта, так і вия-

Т а б л и ц я 2
Динаміка рухової активності у хворих на РС різних клінічних груп на тлі лікування (M ± SD)

MSFC	Група 1			Група 2		
	До лікування	На 12-ту добу	На 30-ту добу	До лікування	На 12-ту добу	На 30-ту добу
Тест на проходження 25 футів, с	5,0 ± 0,5	4,3 ± 0,2*	4,3 ± 0,3	6,6 ± 0,3	6,1 ± 0,3*	5,9 ± 0,3
Тест з 9 кілочками (домінантна рука), с	22,2 ± 1,5	21,9 ± 1,6	20,3 ± 1,0*	23,8 ± 0,6	23,4 ± 0,6	22,7 ± 0,5*
Тест з 9 кілочками (недомінантна рука), с	22,3 ± 1,7	22,3 ± 1,3	21,3 ± 1,1	26,7 ± 0,6	27,3 ± 0,9	25,7 ± 0,6*

* Різниця показників до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 3
Динаміка когнітивних функцій у хворих на РС на тлі лікування (M ± SD)

Тест	Група 1			Група 2		
	До лікування	На 12-ту добу	На 30-ту добу	До лікування	На 12-ту добу	На 30-ту добу
PASSAT, кількість правильних відповідей	44,5 ± 2,6	45,7 ± 2,3	49 ± 2,5*	39,2 ± 1,8	40,6 ± 1,8	43,8 ± 1,6*
Шкала MMSE, бали	28,71 ± 0,7	—	27,42 ± 5,1	27,43 ± 1,7	—	27,68 ± 1,5*

* Різниця показників до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 4
Зміни психоемоційних характеристик хворих на РС під впливом лікування (M ± SD)

Шкала	Група 1			Група 2			
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p	
Шкала депресії Бека	12,71 ± 6,73	9,5 ± 5,24	0,0096	11,55 ± 10,32	9,43 ± 9,73	0,0118	
Шкала тривожності Спілбергера—Ханіна	СТ	50,28 ± 9,51	48,28 ± 7,58	0,031	48,0 ± 8,13	45,31 ± 14,03	0,0552
	ОТ	47,28 ± 12,91	46,28 ± 11,51	0,7836	45,18 ± 14,68	45,31 ± 14,03	0,8752

Т а б л и ц я 5
Динаміка показників якості життя хворих на РС на тлі лікування (за шкалою SF-36) (M ± SD), бали

Шкала	Група 1			Група 2		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
ФФ	51,78 ± 27,71	55,35 ± 27,83	0,108	36,25 ± 23,34	40,62 ± 24,0	0,051
РФФ	20,71 ± 27,23	26,04 ± 34,9	0,093	42,18 ± 39,50	50,62 ± 33,36	0,131
ФБ	57,35 ± 19,05	59,35 ± 19,21	0,99	59,62 ± 22,18	55,43 ± 24,00	0,091
ЗЗ	42,21 ± 19,52	47,5 ± 16,88	0,028	51,43 ± 13,82	53,81 ± 15,08	0,281
ЖЗ	48,57 ± 20,4	49,64 ± 18,45	0,465	40,31 ± 21,01	42,5 ± 19,06	0,233
СФ	46,53 ± 30,78	48,53 ± 30,63	0,109	56,87 ± 21,35	56,12 ± 20,91	0,593
РЕФ	21,35 ± 36,03	35,64 ± 44,27	0,99	43,56 ± 41,61	43,75 ± 39,76	0,715
ПЗ	47,22 ± 22,03	46,14 ± 24,17	0,715	59,0 ± 19,29	56,43 ± 14,89	0,237
ФКЗ	40,5 ± 6,56	41,76 ± 6,81	0,004	38,8 ± 7,13	40,48 ± 7,83	0,009
ПКЗ	34,62 ± 12,24	36,65 ± 12,63	0,115	41,35 ± 10,45	40,46 ± 9,06	0,701

вити, яким чином його фізичний, емоційний та соціальний стан змінюється під впливом лікування.

На тлі лікування у пацієнтів обох груп відзначено позитивну динаміку показників ЯЖ, які відповідають за фізичний стан здоров'я. У групі 1 зафіксовано поліпшення за показником ЗЗ, який характеризує оцінку хворим свого стану здоров'я на цей момент та перспективи лікування. У групі 2 спостерігали достовірне поліпшення за показником ФФ, що відображає ступінь обмеження пацієнта щодо виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом сходами тощо).

Аналіз загальних показників ЯЖ за шкалою SF-36 також свідчить про поліпшення фізичного компонента на тлі лікування в обох групах, але в групі 2 динаміка середніх показників ФКЗ була більш вираженою порівняно з групою 1 (табл. 5).

На тлі лікування у пацієнтів обох досліджуваних груп виявлено достовірне поліпшення показників ЯЖ за даними опитувальника EQ-5D, незважаючи на те, що пацієнти групи 2 мали більш високий рівень інвалідизації за шкалою EDSS (рисунок).

Висновки

Нейропротективна терапія із застосуванням препаратів АЛК (ін'єкції) і комплексу вітамінів групи В (ін'єкції та таблетки) в лікуванні хворих на РС поліпшувала рухову активність, що свідчить про позитивний вплив препаратів на відновлення неврологічних функцій.

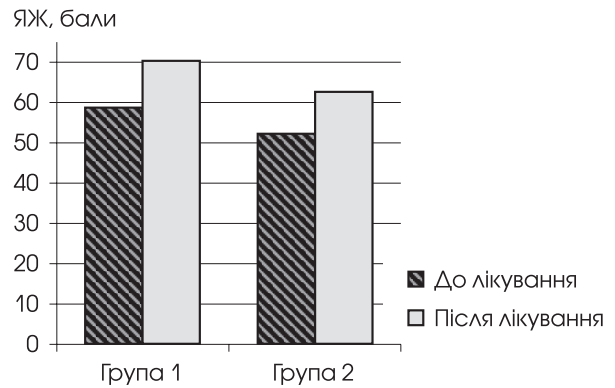


Рисунок. Зміна показників ЯЖ за даними шкали EQ-5D (VAS) у хворих на РС на тлі лікування

Курсовий прийом АЛК у комбінації з вітамінами групи В та бенфотіаміном сприяв вираженішому поліпшенню когнітивних функцій у пацієнтів з РС, що виявлялося поліпшенням обробки слухової інформації, здатності до підрахунку, уваги та пам'яті.

На тлі лікування зазначеними препаратами спостерігали зменшення вираженості депресивної симптоматики та рівня тривожності хворих на РС.

Комплексне застосування препаратів АЛК (ін'єкції) і комплексу вітамінів групи В (ін'єкції та таблетки) позитивно впливало на показники ЯЖ хворих на РС, які відповідають за рівень фізичного функціонування та загальне здоров'я.

Література

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания.— М.: Миклош, 2004.— 528 с.
2. Барабой В.А. Альфа-липоевая — дигидролипоевая кислоты — активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система // Укр. біохім. журн.— 2005.— Т. 77, № 3.— С. 20—26.
3. Паньків В.И. Бенфотіамін в комплексній терапії ускладненого сахарного діабета: нові можливості // Здоров'я України.— 2010.— № 7 (236).— С. 58—59.
4. Ханін Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга.— Л.: ЛНИИТЕК, 1976.
5. Agrawal S.M., Yong V.W. Immunopathogenesis of multiple sclerosis // Int. Rev. Neurobiol.— 2007.— № 79.— P. 99—126.
6. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // Arch. Gen. Psychiatry.— 1961.— Vol. 4.
7. Bjartmar C., Wujek J.R., Trapp B.D. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease // J. Neurol. Sci.— 2003.— Vol. 206.— P. 165—171.
8. Bhat R., Steinman L. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system // Neuron.— 2009.— Vol. 64.— P. 123—132.
9. Bolander F.F. Vitamins: not just for enzymes // Curr. Opin. Invest. Drugs.— 2006.— Vol. 7, N 10.— P. 912—915.
10. Bourdette et al. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS // Endocrine, metabolic and immune disorders drug targets.— 2008.— Vol. 8.— P. 132—142.
11. Chaudhary P., Marracci G.H., Bourdette D.N. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell

12. Harper C. Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe! // Eur. J. Neurol.— 2006.— Vol. 13, N 10.— P. 1078—1082.
13. Kunt T., Forst T., Wilhelm A. et al. Alpha lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products // Clin. Sci (Lond).— 1999.— Vol. 96.— P. 75—82.
14. Kurtzke J. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis an Expanded Disability Status Scale (EDSS) // Neurology.— 1983.— Vol. 33.— P. 1444—1452.
15. Liuzzi G.M., Trojano M., Fanelli M. et al. Intrathecal synthesis of matrix metalloproteinase-9 in patients with multiple sclerosis: implication for pathogenesis // Mult. Scler.— 2002.— Vol. 8.— P. 222—228.
16. Madri J.A., Graesser D. Cell migration in the immune system: the evolving inter-related roles of adhesion molecules and proteinases // Dev. Immunol.— 2000.— Vol. 7.— P. 103—116.
17. Malecka S.A., Poprawski K., Bilski B. Prophylactic and therapeutic application of thiamine (vitamin B1) — a new point of view // Wiad. Lek.— 2006.— Vol. 59, N 5—6.— P. 383—387.
18. Marracci G.H., Jones R.E., McKeon G.P., Bourdette D.N. Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis // J. Neuroimmunol.— 2002.— Vol. 131.— P. 104—114.
19. Marracci G.H., McKeon G.P., Marquardt W.E. et al. Alpha lipoic acid inhibits human T-cell migration: implications for multiple sclerosis // J. Neurosci. Res.— 2004.— Vol. 78.— P. 362—370.
20. Marracci G.H., Marquardt W.E., Strehlow A. et al. Lipoic acid downmodulates CD4 from human T lymphocytes by dissociation of

- p56(Lck) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2006.— Vol. 344.— P. 963—971.
21. Morini M., Roccatagliata L., Dell'Eva R. et al. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.*— 2004.— Vol. 148.— P. 146—153.
 22. Packer L., Truschler A.J., Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid // *Free Radicals Biol. Med.*— 1997.— Vol. 22.— P. 359—378.
 23. Salinthon S., Yadav D.N., Schillace R.V. et al. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS // Lipoic acid stimulates cAMP production via the EP2 and EP4 prostanoid receptors and inhibits IFN gamma synthesis and cellular cytotoxicity in NK cells // *J. Neuroimmunol.*— 2008.— Vol. 199.— P. 46—55.
 24. Schillace R.V., Pisenti N., Pattamanuch N. et al. Lipoic acid stimulates cAMP production in T lymphocytes and NK cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2007.— Vol. 354.— P. 259—264.
 25. Schreibelt G., Musters R.J., Reijkerkerk A. et al. Lipoic acid affects cellular migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity // *J. Immunol.*— 2006.— Vol. 177.— P. 2630—2637.
 26. Spilberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. Manual for the state-trait anxiety inventory.— Palo Alto, USA: Consulting Psychologist Press, 1970.
 27. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide.— The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass., 1993.
 28. Yadav V., Marracci G., Lovera J. et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study // *Mult. Scler.*— 2005.— Vol. 11.— P. 159—165.
 29. Zhang W.J., Wei H., Hagen T., Frei B. Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase // *Akt signaling pathway* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 2007.— Vol. 104.— P. 4077—4082.

Л.І. СОКОЛОВА, А.В. ГУДЗЕНКО, І.С. ЛОБАНОВА, Т.А. КОБЫСЬ, В.Ю. ГОРБЕНКО

Применение препаратов α -липоевой кислоты и комплекса витаминов группы В в лечении больных рассеянным склерозом

Цель — исследовать эффективность препаратов α -липоевой кислоты и комплекса витаминов группы В в лечении больных рассеянным склерозом (РС).

Материалы и методы. Обследовано 30 больных РС (15 женщин и 15 мужчин). Средний возраст пациентов составлял $(33,4 \pm 1,5)$ года. 14 пациентов (группа 1) получали комплекс витаминов В в виде инъекций, затем в таблетках. Остальные пациенты (группа 2) получали вместе с витаминами В препарат α -липоевой кислоты. Больным проводили комплексное клинико-неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование и определение качества жизни с помощью шкал-опросников.

Результаты. После проведенного лечения у пациентов обеих групп отмечено улучшение двигательной активности, уменьшение проявления тревожности и депрессии. На фоне лечения у пациентов группы 1 изменения когнитивных функций проявлялись только улучшением обработки слуховой информации и способности к устному счету по результатам теста PASSAT, тогда как в группе 2 отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по результатам теста PASSAT и данным шкалы MMSE. В обеих группах наблюдали положительную динамику показателей качества жизни, отвечающих за уровень физического функционирования и общее самочувствие.

Выводы. На фоне лечения препаратами α -липоевой кислоты и комплекса витаминов группы В на протяжении месяца у больных РС отмечена положительная динамика клинико-неврологических и нейро-психологических характеристик и показателей качества жизни. Терапия комбинацией препаратов α -липоевой кислоты и комплекса витаминов группы В имела более четкое положительное влияние на динамику когнитивных функций пациентов с РС, чем монотерапия витаминами группы В.

Ключевые слова: рассеянный склероз, лечение, α -липоевая кислота, комплекс витаминов группы В, бенфотиамин.

L.I. SOKOLOVA, G.V. GUDZENKO, I.S. LOBANOVA, T.O. KOBYS, V.YU. GORBENKO

Alfa-lipoic acid and vitamin B complex in patients with multiple sclerosis

Objective – to assess the efficacy of alfa-lipoic acid and vitamin B complex in patients with multiple sclerosis (MS).

Methods and subjects. We examined 30 MS patients, 15 male and 15 female. Mean age was 33.4 ± 1.5 years. 14 MS patients (group 1) received intramuscular injections of vitamin B complex and then in oral form. The other MS patients (group 2) received alfa-lipoic acid in combination with vitamin B complex. All patients underwent a complete clinical neurological assessment, neuropsychological testing and measuring of Health-related Quality of Life (HRQoL) indices.

Results. After treatment, improvement of motor activity, reduction of depression and anxiety were observed in both groups. In group 1 positive dynamic of cognitive functions manifested only in the improvement of auditory information processing speed, as well as calculation ability (PASSAT). While in group 2 significant cognitive improvement was based on the results of PASSAT and MMSE. In both groups there was a positive dynamics of HRQoL indices which are responsible for the level of physical functioning and general well-being.

Conclusions. After 30 days treatment with alfa-lipoic acid and vitamin B complex in MS patients the positive dynamic of clinical and neuropsychological characteristic, HRQoL indices has been detected. Treatment with combination of alfa-lipoic acid and vitamin B complex had a distinct positive effect on the dynamics of cognitive function in patients with MS than treatment with vitamins.

Key words: multiple sclerosis, treatment, alfa-lipoic acid, vitamin B complex, benfotiamine.

R. OZAY, A. BEKAR, H. KOCAELI,
N. KARLI, G. FILIZ, H. ULUS

Uludag University School of Medicine,
Bursa, Gorukle, Turkey

Поліпшення функціонального відновлення та регенерації нервів, зменшення зони рубцювання після операцій на периферичних нервах у щурів на тлі застосування цитиколіну *

Позитивний ефект цитиколіну продемонстровано в низці експериментальних досліджень, однак немає достовірних даних щодо його впливу на регенерацію периферійних нервів після операційного пошкодження.

Матеріали і методи. Проведено хірургічний перетин та епіпериневральне зшивання правого сіднично-го нерва у 70 дорослих щурів. Післяопераційну ділянку обгортали гемостатичною губкою, імпрегрованою у щурів контрольної групи — 0,4 мл фізіологічного розчину, у щурів основної групи — 0,4 мл цитиколіну. Макроскопічні, гістологічні, функціональні та електроміографічні обстеження проведено у період з 4-го до 12-го тижня після операції.

Результати. Амплітуда потенціалу дії нерва через 4 тиж статистично не відрізнялася між групами, проте вже у наступному дослідженні — через 12 тиж — цей показник значно покращився у щурів основної групи порівняно з групою контролю ($p < 0,01$, U-тест Манна — Уїтні). При макроскопічному обстеженні післяопераційної ділянки групи контролю було помітно щільну формацію колагенового рубця, у той час як нерви, оброблені цитиколіном, мали тонку прозору плівку. Квантифікація щільної сполучної тканини демонструвала статистично значуще зменшення сполучної тканини, що оточує нерв, оброблений цитиколіном ($p < 0,05$, тест Стьюдента). Також нерви, оброблені цитиколіном, мали більшу кількість та більший діаметр аксонів, ніж нерви, оброблені фізіологічним розчином ($p < 0,05$, U-тест Манна — Уїтні), а при обстеженні повздовжнього розрізу через 12 тиж після операції гістоархітектоніка аксонів також була кращою у нервах, оброблених цитиколіном ($p < 0,05$, U-тест Манна — Уїтні).

Висновки. Результати дослідження свідчать, що цитиколін сприяє регенерації периферичних нервів після шовної хірургії та зменшує зону рубцювання.

Ключові слова: цитиколін, периферичний нерв, рубцювання.

Позитивний вплив цитиколіну пов'язаний з дією двох його складових: холіну та цитидину, які є субстратом синтезу фосфатидилхоліну, основного компонента мембрани нервової клітини. Препарат сприяє синтезу та відновленню мембрани нервової клітини, що важливо під час відновлення втрачених функцій [16, 30, 41, 47]. Позитивний вплив цитиколіну продемонстровано у багатьох експериментальних дослідженнях на моделях пошкоджень центральної нервової системи. Застосування цитиколіну при змодельованій ішемії головного мозку сприяло процесу одужання та поліпшенню невро-

логічного статусу [18, 21, 46]. Цитиколін сприяє відновленню пошкодженої мембрани та знижує вивільнення жирних кислот і високотоксичних вільних радикалів у результаті пошкодження тканин після ішемії [17, 38]. При тимчасовій вогнищевій ішемії застосування цитиколіну дає змогу зменшити розмір пошкодження речовини головного мозку [9, 33, 39]. При моделюванні травматичного пошкодження головного мозку доведено, що цитиколін має протинабрякові властивості та сприяє відновленню гематоенцефалічного бар'єра [10]. Застосування комбінації цитиколіну з антагоністом N-ме-

* Реферат статті: Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats // Surgical Neurology.— 2007.— 68.— P. 615—622.

тил-D-аспартатного рецептора МК-801, тромболітичними засобами, факторами росту фібробластів, німодипіном, селективним блокатором кальцієвих каналів поліпшує результати експериментальних неврологічних пошкоджень [6, 33, 39, 42, 43]. Нейропротекторний ефект препарату також продемонстровано в клінічних дослідженнях у осіб похилого віку, в яких при застосуванні цитиколіну спостерігали поліпшення когнітивного та неврологічного статусу [7, 44]. У пацієнтів з інсультом використання цитиколіну сприяло відновленню неврологічного статусу та зменшенню обсягу ішемічного пошкодження [12—16, 23, 32, 45, 46].

Щодо позитивного ефекту застосування цитиколіну при пошкодженні периферичних нервів кількість систематизованих даних недостатня. У представленому дослідженні показано позитивний вплив цитиколіну на регенерацію та функціональне відновлення сідничних нервів після експериментального хірургічного втручання у щурів.

Матеріали і методи

Усі процедури проведено у науковому центрі тваринництва медичного факультету Ужгородського університету м. Бурса, Туреччина. Експерименти схвалено Комітетом з етичних питань при університеті та проведено згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях». У дослідження включено 70 дорослих щурів жіночої статі з масою тіла 200—300 г. У клітках було по 4 щури, тварини мали вільний доступ до їжі та води. Під перитонеальним наркозом тіопенталом натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла під операційним мікроскопом проведено розтин сідничного нерва та накладення епіперинеурального шва. Щурів розподілено на дві групи: контрольну ($n = 35$) та експериментальну ($n = 35$). Післяопераційну ділянку обгортали гемостатичною губкою, імпрегрованою у щурів контрольної групи 0,4 мл фізіологічного розчину, а у щурів основної групи — 0,4 мл цитиколіну.

Показник функціонування сідничного нерва вимірювали за допомогою тесту кроків перед операцією, через 4, 8, та 12 тиж після операції [22, 27]. Сліди від кроків проаналізовано за 4 критеріями: довжина, розташування пальців, проміжки між пальцями, відстань до протилежної лапи [22, 27, 35].

Електроміографічне обстеження регенерації нервів проводили на 4-й та 12-й тиждень після операції. Після анестезії щурів було зафіксовано. Дані отримано під час стимулювання м'язів гомілки імпульсами тривалістю 0,05 мс із частотою 1 на секунду, під час яких спостерігали згинання стопи.

Формування рубців оцінювали у 10 щурів з кожної групи на 4-й тиждень після операції. Наприкінці 4-го тижня щурам зроблено анестезію і ділянки хірургічного втручання обстежено за допомогою мікродисекції. Сідничні нерви оголили та визначили кількість фіброзної тканини навколо ді-

лянки шва. Шкірні шви, шви фасції, прикріплення нерва до м'язової тканини та відокремлення нервів оцінено за допомогою шкали Петерсена [36]. Наприкінці 1-го місяця після операції 10 сідничних нервів з кожної групи підготовлено для гістологічного аналізу зони формування рубців у перинеуральній ділянці. Формування рубця досліджено за допомогою світлооптичної мікроскопії. Щільна ділянка рубця навколо нерва була помітна як темна повздовжня фасція сполучної тканини. Товщину зони рубця та нервової тканини вимірювали за допомогою окуляр-мікрометра (Olympus Eyepiece Micrometer, Ax-0026, Німеччина). Індекс формування рубцевої тканини вираховували як відношення об'єму товщини рубцевої тканини до об'єму товщини нервової тканини. Для гістологічного обстеження на 12-й тиждень після операції підготовлено 25 сідничних нервів. Поперечний розріз дав змогу підрахувати загальну кількість аксонів, кількість пошкоджених аксонів та виміряти діаметр волокон. Повздовжню архітектуру відновлення нерва оцінювали за шкалою Брауна [11]: повне порушення архітектури, немає продовження аксонів від проксимального до дистального закінчення; часткове порушення архітектури; достатнє відновлення пошкодженої ділянки; добре відновлення; відмінне відновлення, яке не можна відрізнити від нормального стану тканини. Зміни значень індексу функціонування сідничного нерва проаналізовано за допомогою критерію Стюдента, окрім оцінки відновлення повздовжньої архітектури. Дані щодо відновлення архітектури у зоні шва, а також кількість аксонів та волокон проаналізовано за допомогою U-тесту Манна — Уїтні. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати та обговорення

До операції індекс функціонування сідничного нерва у щурів дорівнював 0, що визначається як нормальне функціонування. Після операції цей показник знизився до -100 , що визначається як повна дисфункція. Індекс функціонування сідничного нерва як індикатор функціонального відновлення був значно кращим у щурів, у яких застосовували цитиколін. Статистичну різницю між групами визначали, починаючи з 4-го тижня після проведення операції. Проаналізовано амплітуду потенціалу дії нерва, отриману під час електроміографічного дослідження на 4-й та 1-й тижні після операції. На 4-й тиждень статистичної різниці між двома групами не виявлено, однак на 12-й тиждень показник вірогідно поліпшився у щурів основної групи порівняно з групою контролю ($p < 0,01$, U-тест Манна — Уїтні). При макроскопічному обстеженні післяопераційної ділянки на нервах, які обробляли фізіологічним розчином, було помітно щільну формацію колагенового рубця, тоді як нерви, оброблені цитиколіном, мали

тонку прозору плівку. При гістологічному дослідженні навколо нервів, оброблених фізіологічним розчином, виявляли товстий шар щільної сполучної тканини. Нерви, оброблені цитиколіном, мали тонкий темний шар сполучної тканини. Квантифікація щільної сполучної тканини демонструвала статистично значуще зменшення товщини сполучної тканини, яка оточує нерв, оброблений цитиколіном ($p < 0,05$, критерій Стьюдента).

Нерви, оброблені цитиколіном, мали більшу кількість та більший діаметр аксонів, ніж нерви, оброблені фізіологічним розчином ($p < 0,05$, U-тест Манна—Уїтні). При обстеженні повздожнього розрізу на 12-й тиждень після операції гістоархитектоніка аксонів була кращою у нервах, оброблених цитиколіном ($p < 0,05$, U-тест Манна—Уїтні).

Механізм нейропротекторної дії цитиколіну включає:

- 1) стимулювання біосинтезу структурних фосфоліпідів мембран нейронів [1—4, 30, 38, 40];
- 2) пригнічення вивільнення з мембранних фосфоліпідів вільних жирних кислот, включаючи арахідонову, та стимулювання їх введення у фосфоліпіди [28];
- 3) стимуляцію синтезу глутатіону та активності глутатіонредуктази [1, 2];
- 4) відновлення активності Na^+/K^+ -АТФази [1, 37, 40];
- 5) відновлення активності фосфоліпази A_2 [1, 40];
- 6) гальмування перекисного окиснення ліпідів [1, 17, 38];
- 7) пригнічення розвитку апоптозу [8, 29];
- 8) захист рівня АТФ [24];
- 9) зменшення надлишкового вивільнення глутамату з аксональних терміналей [1, 16, 24].

Висновки

Результати дослідження продемонстрували ефективність місцевого застосування цитиколіну для поліпшення функціонального відновлення хі-

рургічно розрізаних сідничних нервів у щурів та значного зменшення частоти формування післяопераційних рубців.

Позитивний ефект щодо функціонального відновлення нервів підтверджує результати попередніх досліджень і доводить, що цитиколін зменшує неврологічний дефіцит при різних експериментальних пошкодженнях ЦНС [9, 18, 21, 33, 39]. У попередніх публікаціях також повідомляли про нейропротекторний ефект препарату при експериментальному пошкодженні мозку, який виявлявся поліпшенням функціонального відновлення та зменшенням обсягу пошкодження [9, 33, 39]. У нашому дослідженні ми продемонстрували, що функціональне відновлення супроводжувалося збільшенням кількості та товщини аксонів, поліпшенням їхньої структури. Також зареєстровано збільшення кількості функціонуючих аксонів. Це свідчить про те, що цитиколін має позитивний вплив на відновлення пошкоджених нервів, які зазвичай перестають функціонувати після секції нервових волокон.

Незважаючи на сучасне хірургічне обладнання, післяопераційне рубцювання залишається нерозв'язаною проблемою, яка ускладнює процес функціонального відновлення нерва [19, 20, 31, 34—36]. Навколонервове рубцювання є бар'єром, який заважає зростанню аксонів [20, 31, 35, 36], призводить до ішемії та незворотного пошкодження нерва внаслідок фіксування його до оточуючих тканин, до зменшення мобільності та розвитку тракційного пошкодження [19, 31, 36].

У проведеному дослідженні вперше показано позитивний вплив цитиколіну на функціональне відновлення і регенерацію периферичних нервів та зменшення зони рубцювання при експериментальному пошкодженні периферичних нервів. Необхідно провести подальші дослідження для вивчення дії механізму і оптимального дозування препарату при експериментальному пошкодженні та в клінічних дослідженнях.

Література

1. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem.*— 2002.— Vol. 80.— P. 12—23.
2. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32.— P. 2376—2381.
3. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia // *J. Neurol. Res.*— 2002.— Vol. 70.— P. 133—139.
4. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A_2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // *J. Neurol. Res.*— 2003.— Vol. 73.— P. 308—315.
5. Alkan T., Kahveci N., Goren B. et al. Ischemic brain injury caused by interrupted versus uninterrupted occlusion in hypotensive rats with subarachnoid hemorrhage: neuroprotective effects of citicoline // *Arch. Physiol. Biochem.*— 2001.— Vol. 109.— P. 161—167.
6. Andersen M., Overgaard K., Meden P., Boysen G. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // *Stroke.*— 1999.— Vol. 30.— P. 1464—1474.
7. Alvarez X.A., Laredo M., Corzo D. et al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 1997.— Vol. 19.— P. 201—210.
8. Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 1999.— Vol. 21.— P. 535—540.
9. Aronowski J., Strong R., Grotta J.C. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histological and behavioral outcome // *Neurol. Res.*— 1996.— Vol. 18.— P. 570—574.
10. Bajkaya M.K., Dogan A., Rao M., Dempsey R.J. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain breakdown after traumatic brain injury // *J. Neurosurg.*— 2000.— Vol. 92.— P. 448—452.
11. Brown R.E., Erdman D., Lyons S.F., Suchy H. The use of cultured Schwann cells in nerve repair in a rabbit hind-limb model // *J. Reconstr. Microsurg.*— 1996.— Vol. 12.— P. 149—152.

12. Bruhwyler J., Vandorpe J., Geczy J. Multicentric open label study of the efficacy and tolerability of citicoline in the treatment of acute cerebral infarction // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*— 1997.— Vol. 58.— P. 309—316.
13. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology*.— 1997.— Vol. 49.— P. 671—678.
14. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*.— 1999.— Vol. 30.— P. 2592—2597.
15. Dixon C.E., Ma X.C., Marion D.W. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release // *J. Neurotrauma*.— 1997.— Vol. 14.— P. 161—169.
16. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // *Neurol. Res.*— 1995.— Vol. 17.— P. 281—284.
17. Dorman R.V., Dabrowlecki Z., Horrocks L.A. Effects of CDP choline and CDP ethanolamine on the alterations in rat brain lipid metabolism induced by global ischemia // *J. Neurochem.*— 1983.— Vol. 40.— P. 276—279.
18. Fresta M., Puglisi G. Survival rate improvement in a rat ischemia model by long circulating liposomes containing cytidine-5'-diphosphate choline // *Life Sci.*— 1997.— Vol. 61.— P. 1227—1235.
19. Gorgulu A., Imer M., Gimjek O. et al. The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery: an experimental study // *Acta Neurochir.*— 1998.— Vol. 140.— P. 1303—1307.
20. Gorgulu A., Uzal C., Doganay L. et al. The effect of low-dose extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats // *Neurosurgery*.— 2003.— Vol. 53.— P. 1389—1395.
21. Hamdorf G., Cervos-Navarro J., Muller R. Increase survival time in experimental model hypoxia by cytidine diphosphate choline // *Arzmittelforschung*.— 1992.— Bd. 42.— S. 421—424.
22. Hare G.M., Evans P.J., Mackinnon S.E. et al. Walking track analysis: a long-term assessment of peripheral nerve recovery // *Plast. Reconstr. Surg.*— 1992.— Vol. 89.— P. 251—258.
23. Hazama T., Hasegawa T., Ueda S., Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial: assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia // *Int. J. Neurosci.*— 1980.— Vol. 11.— P. 211—225.
24. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // *Neurobiol. Dis.*— 2005.— Vol. 18.— P. 336—345.
25. Icol O.Y., Uncu G., Ulus I.H. Free and phospholipid-bound choline concentrations in serum during pregnancy, after delivery and in newborns // *Arch. Physiol. Biochem.*— 2002.— Vol. 110.— P. 393—399.
26. Kakhana M., Fukuda N., Suno M., Nagaoka A. Effects of CDP-choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia // *Stroke*.— 1988.— Vol. 9.— P. 217—222.
27. Kanaya F., Firrell J.C., Breidenbach W.C. SFI, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphology as indicators of regeneration // *Plast Reconstr Surg.*— 1996.— Vol. 98.— P. 1264—1274.
28. Knapp S., Wurtman R.J. Enhancement of free fatty acid incorporation into phospholipids by choline plus cytidine // *Brain Res.*— 1999.— Vol. 822.— P. 52—59.
29. Krupunski J., Ferrer I., Barrachina M. et al. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in rat // *Neuropharmacology*.— 2002.— Vol. 42.— P. 846—854.
30. Lopez-Coviella I., Agut J., Savcy V. et al. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipids composition by increasing choline and cytidine plasma levels // *J. Neurochem.*— 1995.— Vol. 65.— P. 889—895.
31. Nath R.K., Kwon B., Mackinnon S.E. et al. Antibody to transforming growth factor beta reduces collagen production in injured peripheral nerve // *Plast. Reconstr. Surg.*— 1998.— Vol. 102.— P. 1100—1108.
32. Overgaard K., Sereghy T., Boysen G. et al. Reduction of infarct volume and mortality by thrombolysis in a rat embolic stroke model // *Stroke*.— 1992.— Vol. 23.— P. 1167—1173.
33. Onal M.Z., Li F., Tatlysumak T. et al. Synergistic effects of citicoline and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats // *Stroke*.— 1997.— Vol. 28.— P. 1060—1065.
34. Ozgenel G.Y. Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats // *Microsurgery*.— 2003.— Vol. 23.— P. 575—581.
35. Ozgenel G.Y., Filiz G. Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats // *J. Neurosurg.*— 2003.— Vol. 98.— P. 371—377.
36. Ozay R., Bekar A., Kocaeli H. et al. Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats // *Surg. Neurol.*— 2007.— Vol. 68.— P. 615—622.
37. Petersen J., Russell L., Andrus K. et al. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention // *Neurosurgery*.— 1996.— Vol. 38.— P. 976—983.
38. Plataras C., Tsakiris S., Angelogianni P. Effect of CDP-choline on brain acetylcholine esterase and Na⁺/K⁺-ATPase in adult rats // *Clin. Biochem.*— 2000.— Vol. 33.— P. 351—357.
39. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection // *J. Neurochem.*— 2000.— Vol. 75.— P. 2528—2535.
40. Schabitz W.R., Li F., Irie K. et al. Synergistic effects of a combination of low-dose basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimentally focal ischemia // *Stroke*.— 1999.— Vol. 30.— P. 427—432.
41. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 2002.— Vol. 24.— P. 1—53.
42. Secades J.J., Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 1995.— Vol. 17.— P. 1—54.

R. OZAY, A. BEKAR, H. KOCAELI, N. KARLI, G. FILIZ, H. ULUS

Улучшение функционального восстановления и регенерации нервов, уменьшение зоны рубцевания после операций на периферических нервах у крыс на фоне применения цитиколина

Позитивный эффект цитиколина продемонстрирован в ряде экспериментальных исследований, однако нет достоверных данных относительно его влияния на регенерацию периферических нервов после операционного повреждения.

Материалы и методы. Проведено хирургическое пересечение и эпиперинеуральное сшивание правого ягодичного нерва у 70 взрослых крыс. Послеоперационный участок обвертывали гемостатической губкой, импрегнированной у крыс контрольной группы 0,4 мл физраствора, у крыс основной группы — 0,4 мл цитиколина. Макроскопические, гистологические, функциональные и электромиографические обследования проведены в период с 4-й по 12-ю неделю после операции.

Результати. Амплітуда потенціала діяння нерва через 4 нед статистически не отличалась между группами, однако уже в следующем исследовании — через 12 нед — этот показатель значительно улучшился у крыс основной группы по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$, U-тест Манна — Уитни). При макроскопическом обследовании послеоперационной области группы контроля была видна плотная формация коллагенового рубца, в то время как нервы, обработанные цитиколином, имели тонкую прозрачную пленку. Квантификация плотной соединительной ткани демонстрировала статистически значимое уменьшение соединительной ткани, окружающей нерв, обработанный цитиколином ($p < 0,05$, тест Стьюдента). Также нервы, обработанные цитиколином, имели большее количество и больший диаметр аксонов, чем нервы, обработанные физиологическим раствором ($p < 0,05$, U-тест Манна — Уитни), а при обследовании продольного разреза через 12 нед после операции гистоархитектоника аксонов также была лучше в нервах, обработанных цитиколином ($p < 0,05$, U-тест Манна — Уитни).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что цитиколин способствует регенерации периферических нервов после шовной хирургии и уменьшает зону рубцевания.

Ключевые слова: цитиколин, периферический нерв, рубцевание.

R. OZAY, A. BEKAR, H. KOCAELI, N. KARLI, G. FILIZ, H. ULUS

Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats

Citicoline has been shown to have beneficial effects in a variety of CNS injury models. The aim of this study was to test the effects of citicoline on nerve regeneration and scarring in a rat model of peripheral nerve surgery.

Methods and subjects. Seventy adult Sprague-Dawley rats underwent a surgical procedure involving right sciatic nerve section and epineural suturing. Rats were assigned to the control or experiment groups to receive a topical application of 0.4 mL of saline or 0.4 mL (100 μ mol/L) of citicoline, respectively. Macroscopic, histological, functional, and electromyographic assessments of nerves were performed 4 to 12 weeks after surgery.

Results. No significant statistical difference was found between the 2 groups with respect to the potential action amplitude over 4 weeks, but in the next investigation 12 weeks after surgery showed significantly better results in the citicoline group ($p < 0.01$, Mann-Whitney U-test). Nerves treated with saline demonstrated a thick band of dense connective tissue surrounding the nerve. In contrast, nerves treated with citicoline were surrounded by thin dark bands of connective tissue. Quantification of the dense connective tissue surrounding the nerves revealed a statistically significant reduction in the connective tissue around the nerves treated with citicoline ($p < 0.05$, Student test). In citicoline-treated rats, histomorphological axonal organization score at the repair site was significantly better than that in controls over 12 weeks. Nerves treated with citicoline had significantly higher axon counts and mean axon diameters than nerves treated with saline ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test).

Conclusions. Our results demonstrate that citicoline promotes regeneration of peripheral nerves subjected to immediate section suturing type surgery and reduces postoperative scarring.

Key words: citicoline, peripheral nerve, scarring. □



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева
НАМН Украины», Киев

Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов

Рассмотрена проблема нарушений сна при депрессиях и выбора антидепрессанта при лечении инсомний в рамках различных форм депрессивных расстройств. С данной точки зрения проанализированы достоинства и недостатки современных препаратов-антидепрессантов. Особое внимание уделено возможностям новой группы антидепрессантов – антагонистам-ингибиторам обратного захвата серотонина и ее первого представителя – тразодона (Триттико). Проанализированы механизмы действия, клинико-фармакологический спектр, особенности применения и характеристики безопасности этого препарата. Обоснованы клинические преимущества тразодона как препарата выбора в лечении широкого спектра депрессивных расстройств, в том числе тревожно-депрессивных и таких, которые сопровождаются нарушениями сна.

Ключевые слова: депрессии, антидепрессанты, нарушения сна, тразодон.

Проблемы физиологии и патофизиологии нарушений сна, анализ их роли в патогенезе различных заболеваний, вопросы хронобиологии и хрономедицины в целом являются сегодня одними из наиболее актуальных с точки зрения клинической практики. Нарушения цикла сон — бодрствование, связанные с этим сдвиги в секреции гормонов и нейромедиаторов рассматривают как важный фактор старения мозга, развития стресс-индуцированных реакций и как компонент клинической картины различных неврологических и психических заболеваний, в частности депрессивных расстройств [2, 3, 35].

Нарушения сна (засыпания и пробуждения, дезорганизация структуры сна) при депрессиях — один из наиболее типичных диагностических признаков данной патологии, включенный в DSM-IV и наблюдающийся у 80—90 % пациентов с депрессией [11]. С клинической точки зрения очень важным моментом является степень выраженности инсомнических расстройств как один из ведущих критериев самооценки состояния здоровья пациентами с депрессией [34]. Основными жалобами являются трудность засыпания, частые пробуждения, тревожный сон, отсутствие ощущения отдыха после сна и т. д. [18]. В большинстве случаев наб-

людается отчетливая корреляция между выраженностью аффективного компонента и тяжестью инсомнии [5]. При этом нарушения сна могут предшествовать, сопровождать и/или ухудшать течение патологического процесса [19]. Наиболее характерные особенности инсомнии при депрессии выявляют при объективном полисомнографическом исследовании.

У человека выделяют две фазы сна:

- 1) фаза быстрого сна (REM-сон), при которой наблюдаются учащение волн на ЭЭГ, быстрые горизонтальные движения глаз, регистрируемые на электроокулограмме, нестабильность вегетативных параметров и гипотония скелетных мышц;
- 2) фаза медленного, или глубокого сна (Non-REM) [17].

Чередование фаз сна в течение ночи называют структурой сна конкретного человека. За ночь в среднем происходит чередование 5 циклов Non-REM и REM-сна, которые делятся примерно по 70—90 мин. В норме отмечается медленная динамика от 1-й до 4-й стадии REM-сна. Доля периодов Non-REM-сна составляет около 80 % всей длительности сна. Наибольшей глубины Non-REM-сон достигает в первую половину ночи, после чего происходит переход в фазу REM-сна. Периоды REM-сна в ос-

новном приходяться на вторую половину ночи и становятся продолжительнее с каждым последующим циклом сна. Структура сна (длительность каждой стадии, число циклов и пробуждений) широко варьирует у разных людей [18, 31].

Циркадная система играет ключевую роль в определении времени наступления и прекращения сна, а также в распределении фаз REM-сна в течение ночи [6].

Наиболее характерными объективными нарушениями сна при депрессиях являются:

- 1) увеличение времени засыпания;
- 2) увеличение доли фаз REM-сна в общей структуре ночного сна;
- 3) учащение фаз REM-сна;
- 4) сокращение общей продолжительности сна;
- 5) сокращение доли медленноволнового сна (соответствующего максимальной глубине Non-REM-сна);

6) сокращение латентного периода наступления фазы REM-сна (то есть сдвиг ее на более ранние ночные часы) [18, 19].

Хотя в том или ином сочетании упомянутые особенности нарушений сна свойственны многим психическим заболеваниям, в целом весь комплекс типичен именно для аффективных расстройств. При этом не выявлены какие-либо характерные особенности структуры сна в зависимости от типа депрессивного расстройства (эндогенные, психогенные) или преобладания того или иного клинического синдрома (тревожность, апатия, меланхолия и т. д.). Однако в целом наблюдается корреляция между указанными нарушениями и тяжестью клинического течения заболевания [5], а также вероятностью возникновения рецидива [13].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о том, в какой мере нарушения сна и в целом циркадных ритмов при аффективной патологии являются ее причиной, а в какой — следствием других первичных нарушений в ЦНС и, в первую очередь, нейромедиаторного дисбаланса [4]. Не выявлено прямой связи между мутациями недавно описанных «часовых» генов, контролирующих «хронотип» конкретного человека, и развитием депрессивных расстройств [8]. Поэтому абсолютизация хронобиологических нарушений и, в частности, инсомнических расстройств в рамках депрессий сегодня не может считаться обоснованной, и не может быть оправдан взгляд на упомянутые нарушения как на патогенетическую основу формирования клинической картины аффективных расстройств и основания для разработки новых антидепрессантов. Вместе с тем, лечебная стратегия, направленная на нормализацию структуры сна у пациентов с депрессиями, может рассматриваться не просто как симптоматическая терапия, а как существенный фактор повышения качества жизни и улучшения комплайенса в процес-

се лечения. Это приобретает особую актуальность в тех случаях, когда при выборе соответствующего антидепрессанта возможна максимально ранняя коррекция нарушений сна (в первые дни терапии), опережающая наступление тимоаналептического эффекта (на 2—3-ю неделю терапии).

Большинство известных антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС, ИОЗСН) в той или иной мере влияют на структуру сна и проявляют тенденцию к нормализации полисомнографических характеристик. Наиболее важным в эффектах антидепрессантов представляется уменьшение доли REM-сна в структуре сна. Это связывают с нормализацией баланса между холин- и серотонинергическими системами мозга, а именно с активацией серотонинергических влияний. Это еще раз подчеркивает важную роль дефицита серотонина в развитии инсомнических нарушений и в патогенезе депрессий в целом [31].

Для каждого препарата влияние на сон достаточно специфично. Например, на начальных стадиях фармакотерапии amitриптилин ускоряет засыпание, а флуоксетин и венлафаксин, наоборот, затрудняют [18]. Однако в целом практически все известные сегодня антидепрессанты влияют лишь на отдельные компоненты структуры сна, не выявляя комплексного нормализующего действия на инсомнию при депрессиях. Более того, многие из них способствуют седации и дневной сонливости либо усиливают проявления инсомнии, вызывая кошмарные сновидения.

Учитывая частоту сочетания тревожно-депрессивных расстройств в современной клинической практике и тесно сопряженных с ними инсомнических нарушений, далеко не все антидепрессанты способны адекватно влиять на выраженность тревожной симптоматики, что в значительной степени обесценивает их потенциальное положительное действие на нарушения сна. В связи с этим заслуживает внимания попытка коррекции инсомнических расстройств и хронобиологических процессов в целом с помощью нового антидепрессанта — агомелатина.

Разработка агомелатина основана на концепции ведущей роли нарушений циркадных ритмов и, в частности, нарушений сна в патогенезе депрессий, хотя о спорности подобного подхода уже упоминалось выше. Тимоаналептический эффект и достаточно благоприятные характеристики безопасности сделали препарат популярным в психиатрической практике в Украине, но ряд особенностей действия и характеристики безопасности агомелатина не позволяют однозначно утверждать, что он является оптимальным инструментом фармакотерапии депрессивных расстройств, в частности корректором нарушений сна. Одна из таких особенностей — замедленное развитие анксиолитического действия (в одном из исследований по влиянию на симптомы тревоги агомелатин про-

демонстрировал достоверные различия с плацебо только после 6 нед терапии). Столь длительный период до появления противотревожного эффекта снижает практическую значимость агомелатина в лечении пациентов с тревогой [32]. У пациентов с тревожно-депрессивными формами, у которых тревожность нередко является даже более тягостным и субъективно значимым синдромом, чем депрессия, такое замедленное действие может серьезно повлиять на достижение комплаенса в процессе лечения и привести к отказу от продолжения терапии уже на ранних этапах лечения. Агомелатин не обладает влиянием на важнейший компонент структуры сна — REM-сон [24]. Вместе с тем, известно, что именно увеличение доли фаз REM-сна в общей структуре ночного сна и сокращение латентного периода наступления фазы REM-сна (то есть сдвиг ее на более ранние ночные часы) являются одними из наиболее характерных объективных нарушений сна при депрессиях [18, 19], и без воздействия на REM-сон нельзя говорить о реальной коррекции структуры сна в рамках депрессий. Применение агомелатина не позволяет осуществлять управление соотношением тимоаналептического, анксиолитического и гипнотического эффектов в зависимости от соотношения тех или иных симптомов в клинической картине депрессии, что лишает врача необходимой гибкости в реализации стратегии антидепрессивной фармакотерапии у конкретного пациента. Имеются данные о негативном влиянии агомелатина на функцию печени (повышение уровня печеночных трансаминаз), что является противопоказанием к его применению у пациентов с нарушениями функции печени. В странах Евросоюза начало терапии агомелатином без первичного и дальнейшего контроля состояния функции печени не рекомендовано. Из-за повреждающего действия на печень агомелатин также не рекомендован для лечения пациентов с избыточной массой тела. Фармакокинетическое взаимодействие с препаратами-ингибиторами цитохромоксидазы CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин и др.) повышает риск применения данного препарата в условиях комбинированной терапии [14]. Недостаточно данных о целесообразности и эффективности применения агомелатина у лиц пожилого и старческого возраста — важнейшей популяции пациентов с депрессивными расстройствами. Все вышеперечисленное послужило основанием для Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) рассматривать агомелатин как альтернативный препарат, показанный лишь при отсутствии эффекта или непереносимости терапии другими антидепрессантами [14].

Таким образом, остается актуальной необходимость достижения в рамках антидепрессивной терапии с помощью одного препарата-антидепрессанта тимоаналептического и анксиолитического

действия, а также коррекции инсомнических расстройств в сочетании с максимально возможной безопасностью лечения.

С этой точки зрения особого внимания заслуживает препарат тразодон, являющийся первым (и пока единственным) антидепрессантом — представителем принципиально иной группы антидепрессантов — АИОЗС/SARI (антагонист-ингибитор обратного захвата серотонина) [1, 28, 30].

Уникальность тразодона заключается в его дозозависимых клинических эффектах. В малых дозах (50—150 мг/сут) данный препарат обладает только сочетанным снотворным и анксиолитическим механизмом действия, в больших (150—600 мг/сут) — начинает «работать» как эффективный антидепрессант. Такое своеобразие действия тразодона обусловлено спецификой механизмов его действия, сочетающих широту влияния на различные нейромедиаторные системы и выраженную селективность в отношении воздействия на различные звенья структурно-функциональной организации мозга.

В малых дозах тразодон блокирует только определенный подтип серотониновых рецепторов — 5-HT_{2a}, а также (в меньшей степени) α₁-адренорецепторы и гистаминовые H₁-рецепторы [7, 16]. Сегодня известно, что 5-HT_{2a}-рецепторы вовлечены в патогенез тревожных расстройств. Блокада данного подтипа рецепторов является важным компонентом гипнотического эффекта, в первую очередь, обеспечения физиологической длительности сна и оптимизации его структуры [30]. В то же время блокада α₁-адренорецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов связана с облегчением процесса засыпания и отсутствием ночных пробуждений [27, 30].

Таким образом, в малых дозах тразодон обеспечивает развитие мягкого анксиолитического действия и параллельно своеобразного, свойственного только данному препарату комплексного снотворного эффекта.

Согласно данным, полученным в ходе проведения клинических исследований, рекомендуется начинать лечение тразодоном с низкой дозы — 50 мг на протяжении не менее трех дней, затем 3 дня по 100 мг и еще 3 дня по 150 мг. Рекомендуемая суточная доза в амбулаторных условиях — 15—300 мг/сут, в условиях стационара — 600 мг/сут.

Полипотность механизмов влияния тразодона на сон исключает риск развития таких негативных последствий терапии бензодиазепинами, как привыкание, зависимость и синдром отмены, и позволяет рассматривать этот препарат как эффективное снотворное средство [12, 23]. В США тразодон является одним из наиболее популярных снотворных препаратов [30].

Гипнотическое действие тразодона (в отличие от агомелатина) связано с сокращением длительности

ти фази быстрого сна (REM-сна) и уменьшением числа фаз REM-сна в течение ночи [10], то есть направлено на нормализацию важнейшего компонента нарушений сна при депрессиях, оказывающего крайне негативное влияние на психику пациентов. В то же время, в отличие от ТЦА тразодон не укорачивает фазу медленноволнового сна (non-REM-сна), способствуя таким образом максимально физиологичной коррекции инсомнических нарушений в рамках депрессивных расстройств.

Развитие анксиолитического и гипнотического действия у тразодона происходит предельно быстро по сравнению с большинством других антидепрессантов и с многими анксиолитиками (буспирон, афобазол) — уже на 1-ю неделю терапии [15, 25], что позволяет рассматривать данный эффект как важное преимущество тразодона с точки зрения нормализации субъективного состояния пациента и обеспечения комплаенса.

Однако и в малых дозах тразодона уже заложен потенциал его антидепрессивного действия. Известно, что плотность 5-HT_{2a}-рецепторов существенно возрастает у пациентов с депрессией, особенно в сочетании с тревогой. Более того, выявлена корреляция между выраженностью блокады 5-HT_{2a}-рецепторов под влиянием антидепрессантов и клинической эффективностью этих средств [26]. Тем не менее, одного упомянутого механизма недостаточно для развития полноценного тимоаналептического эффекта. Для этого необходимо повышение дозы препарата до 150—450 мг/сут, когда к механизму его действия добавляется блокада обратного захвата серотонина и антагонизм в отношении 5-HT_{2c}-рецепторов, играющих более важную роль в реализации антидепрессивных эффектов, чем блокада 5-HT_{2a}-подтипа [20, 30], а также активация высвобождения норадреналина и дофамина в коре головного мозга за счет устранения тормозного влияния на эти процессы, реализуемые через 5-HT_{2a}- и 5-HT_{2c}-рецепторы [9]. Упомянутое действие развивается также достаточно быстро для препаратов антидепрессантов — на 2-ю неделю терапии.

Большое значение имеет селективность в действии тразодона на систему 5-HT-рецепторов. Как известно, многие антидепрессанты (ТЦА, ИМАО, ряд СИОЗС), обладая блокирующими свойствами в отношении 5-HT_{2c}-рецепторов, при этом также блокируют другой подтип серотониновых рецепторов — 5-HT_{1a}, через который в первую очередь реализуются физиологические эффекты серотонина. Подобное «антифизиологическое» действие упомянутых препаратов повышает риск развития значительного числа побочных эффектов, в том числе сексуальной дисфункции, желудочно-ки-

шечных осложнений, возбуждения, серотонинового синдрома и нарушений сна. Данных недостатков лишен тразодон, не взаимодействующий с 5-HT_{1a}-рецепторами.

В клинических исследованиях при эндогенных и психогенных депрессиях тразодон продемонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой основных представителей ТЦА (имипрамин, амитриптилин) и СИОЗС (флуоксетин, сертралин, пароксетин) [15, 21, 22] в рамках основных лечебных стратегий терапии депрессий (купирование острого эпизода и поддерживающая терапия) при хорошей переносимости лечения (лучшей, чем у препаратов ТЦА, и сопоставимой с таковой препаратов СИОЗС). При этом тразодон превосходил по эффективности и ТЦА, и СИОЗС в лечении пациентов с инсомническими расстройствами. Безопасность тразодона обусловлена отсутствием типичных для ТЦА антихолинергических и кардиотоксических эффектов и свойственных СИОЗС сексуальных нарушений и диспепсических расстройств [15, 22, 33]. Побочные эффекты тразодона не относятся к числу серьезных, проявляются в основном в виде повышенной седации, сонливости, утомляемости и, как правило, исчезают в течение первых недель лечения.

Таким образом, тразодон можно рассматривать как перспективный антидепрессант нового поколения, обладающий следующими преимуществами:

- 1) широкий спектр клинико-фармакологических эффектов (тимоаналептический, анксиолитический, гипнотический);
- 2) разностороннее физиологическое влияние на сон пациентов с депрессиями;
- 3) максимально быстрое проявление клинических эффектов;
- 4) возможность с помощью адекватной коррекции дозового режима управлять соотношением гипнотического, анксиолитического и антидепрессивного действия;
- 5) клиническая эффективность при различных формах депрессивных расстройств;
- 6) благоприятные характеристики безопасности.

На фармацевтическом рынке Украины в настоящее время доступен оригинальный препарат тразодона — Триттико производства компании Анжелини Франческо (Италия) в форме таблеток по 150 мг, что позволяет применять эталонный препарат с большой доказательной базой эффективности и безопасности.

Появление тразодона (Триттико) существенно расширяет наши представления о механизмах действия и клинических возможностях антидепрессантов и открывает новые возможности в лечении депрессивных расстройств.

Литература

- Бурчинский С.Г. Тразодон и его возможности в лечении депрессивных расстройств // Укр. вісн. психоневрол.— 2011.— Вып. 19, № 4.— С. 57—59.
- Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. и др. Суточные ритмы мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтол.— 2004.— Вып. 15.— С. 70—75.
- Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журн. неврол. психиат.— 2007.— Т. 107, № 6.— С. 79—83.
- Монтелеоне П., Мей М. Нарушения сна как один из основных симптомов депрессии // Журн. неврол. психиат.— 2009.— Т. 109, № 5.— С. 86—89.
- Abad V.C., Guilleminault C. Sleep and psychiatry // Dialogues Clin. Neurosci.— 2005.— Vol. 7.— P. 291—303.
- Borbely A.A., Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation // J. Biol. Rhythms.— 1999.— Vol. 14.— P. 557—568.
- Cusack B., Nelson A., Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds // Psychopharmacology.— 1994.— Vol. 114.— P. 559—564.
- Desan P.H., Oren D.A., Malison R. et al. Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression // Amer. J. Med. Genet.— 2000.— Vol. 96.— P. 418—421.
- DiMatteo V., Deblasi A., DiGrulio C. et al. Role of 5-HT_{2c}-receptors in the control of central dopamine function // Trends Pharmacol. Sci.— 2001.— Vol. 22.— P. 229—232.
- Frescka E. Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use // Neuropsychopharmacol. Hung.— 2010.— Vol. 12.— P. 477—482.
- Fuchs E., Simon M., Schmelting B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system // Int. Clin. Psychopharmacol.— 2006.— Vol. 21, suppl. 1.— P. S17—S20.
- Galecki P., Florkowski A., Talarovska M. Efficacy of trazodone in the treatment of insomnia // Pol. Merkur. Lek.— 2010.— Vol. 28.— P. 509—512.
- Gillin J.C. Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? // Acta Psychiat. Scand.— 1998.— Vol. 98, suppl. 393.— P. 39—43.
- Howland R.H. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression // Drug Safety.— 2011.— Vol. 34.— P. 709—731.
- Kasper S., Olivieri L., DiLoreto G. et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder // Curr. Med. Res. Opin.— 2005.— Vol. 21.— P. 1139—1146.
- Knight A.R., Misra A., Guirk. et al. Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5-HN_{2a}, 5-HT_{2b}, and 5-HT_{2c}-receptors // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.— 2004.— Vol. 370.— P. 114—123.
- Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Principles and practice of sleep medicine.— Philadelphia: WB Saunders, 2000.— 285 p.
- Lam R.W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants // Int. Clin. Psychopharmacol.— 2006.— Vol. 21, suppl. 1.— P. S25—S29.
- Le Bon O. Contribution of sleep research to the development of new antidepressants // Dialogues Clin. Neurosci.— 2005.— Vol. 7.— P. 305—313.
- Owens M.J., Morgan W.N., Plott S.J. et al. Neurotransmitter receptor binding profile of antidepressants and their metabolites // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1997.— Vol. 283.— P. 1305—1322.
- Papakostas G.L., Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5-HT)₂-receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder // Eur. Psychiat.— 2007.— Vol. 22.— P. 444—447.
- Patten S.B. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression // Can. Med. Ass. J.— 1992.— Vol. 146.— P. 1177—1182.
- Pinto Jr L.R., Alves R.S., Caixeta E. et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia // Arq. Neuropsiquiatr.— 2010.— Vol. 68.— P. 656—675.
- Quera-Salva M.-A., Lemoine P., Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wave cycles in depressed patients // Hum. Psychopharmacol.— 2010.— Vol. 25.— P. 222—229.
- Saletu-Zyhars G.M., Abu-Bakr M.H., Gruber G. et al. Insomnia in depression: difference in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone // Progr. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat.— 2002.— Vol. 26.— P. 249—260.
- Sanchez C., Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding // Cell. Mol. Neurobiol.— 1999.— Vol. 19.— P. 467—489.
- Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch hypothalamic control of sleep and wakefulness // Trends Neurosci.— 2001.— Vol. 24.— P. 726—731.
- Schyf V.D.C.J., Youdim M.B. Multifunctional drugs as neurotherapeutics // Neurotherapeutics.— 2009.— Vol. 6.— P. 1—3.
- Stahl S.M. Selective histamine H₁ antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines // CNS Spectr.— 2008.— Vol. 13.— P. 1027—1038.
- Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug // CNS Spectr.— 2009.— Vol. 14.— P. 536—546.
- Staner L. Sleep disturbances, psychiatric disorders, and psychotropic drugs // Dialogues Clin. Neurosci.— 2005.— Vol. 7.— P. 323—334.
- Stein D.J., Altokas A.A., de Bodinet C. Effect of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Psychopharmacol.— 2008.— Vol. 28.— P. 561—566.
- Stryker F., Spivak B., Strous R.D. et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study // Clin. Neuropharmacol.— 2009.— Vol. 32.— P. 82—84.
- Van Moffaert M.M. Sleep disorders and depression: the «chicken and egg» situation // J. Psychosom. Res.— 1994.— Vol. 38, suppl. 1.— P. 9—13.
- Wirz-Justice A. Circadian disturbances in depression: therapeutic perspectives // Medicographia.— 2003.— Vol. 25.— P. 29—36.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

Порушення сну при депресіях: нові можливості антидепресантів

Розглянуто проблему порушень сну при депресіях та вибору антидепресанта при лікуванні інсомнії у межах різних форм депресивних розладів. З цієї точки зору проаналізовано переваги і недоліки сучасних препаратів-антидепресантів. Особливу увагу приділено можливостям нової групи антидепресантів — антагоністам-інгібіторам зворотного захоплення серотоніну і її першого представника — тразодону (Тритіко). Проаналізовано механізми дії, клініко-фармакологічний спектр, особливості застосування і характеристики безпечності цього препарату. Обґрунтовано клінічні переваги тразодону як препарату вибору в лікуванні широкого спектра депресивних розладів, у тому числі тривожно-депресивних і тих, які супроводжуються порушеннями сну.

Ключові слова: депресія, антидепресанти, порушення сну, тразодон.

S.G. BURCHINSKII

**Sleep disturbances in depression:
new possibilities of antidepressants**

The present paper deals with the problem of sleep disturbances in depression and the choice of antidepressants in treatment of insomnia in different forms of depressive disorders. With this point of view advantages and defects of modern antidepressants have been analyzed. A main attention is paid to possibilities of new group of antidepressants – SARI (antagonists – serotonin reuptake inhibitors) and its first drug – trazodone (*Trittico*). Mechanisms of action, clinical and pharmacological spectrum, peculiarities of usage and safety characteristics of this drug have been analyzed in details. Clinical advantages of trazodone (*Trittico*) as a choice drug in treatment of wide range of depressive disorders, for example, depression with anxiety, and especially with sleep disturbances have been grounded.

Key words: depression, antidepressants, sleep disturbances, trazodone. □



Я.Є. САНОЦЬКИЙ,
С.Я. КИРИЛЮК, Н.М. ОСТРОВСЬКА,
М.Б. ФЕДЕВИЧ, Л.В. ФЕДОРИШИН

Львівська обласна клінічна лікарня

Вплив Цераксону (цитиколіну) на моторні та немоторні вияви хвороби Паркінсона

Мета — дослідити вплив цитиколіну (Цераксону) на моторні та немоторні симптоми хвороби Паркінсона; встановити зв'язок між якістю життя пацієнтів з хворобою Паркінсона та рівнем поліпшення рухових і мозкових функцій під впливом цитиколіну.

Матеріали і методи. На базі Львівського центру рухових розладів нервової системи проведено відкрите дослідження, в якому взяли участь 25 пацієнтів з ідіопатичною хворобою Паркінсона (15 жінок і 10 чоловіків) II стадії за класифікацією Хена—Яра. У всіх пацієнтів захворювання діагностували за критеріями United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDRS) для ідіопатичної хвороби Паркінсона з моторними та немоторними виявами. Цераксон застосовували у дозі 1000 мг доведено впродовж 10 днів, а потім у таблетках 500 мг по 1 таблетці двічі на добу впродовж 20 днів. Використовували оціночні шкали: уніфіковану шкалу оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS), шкалу оцінки якості життя (PDQ-39) та оцінку пацієнтом і лікарем ефективності лікування, шкалу MMSE, тест 15 слів Рея, таблиці Шульте, шкалу депресії Бека, батарею тестів на лобну дисфункцію.

Результати. Спостерігали достовірні позитивні зміни загальної оцінки за UPDRS упродовж періоду лікування Цераксоном. У пацієнтів поліпшувалися увага, рахунок, конструкційний праксис (за шкалою MMSE), темп сенсомоторних реакцій та знижувався рівень астенії (за таблицями Шульте). Поліпшення рухових симптомів, пам'яті, уваги, зменшення виявів депресії зумовило значне тривале поліпшення якості життя та щоденної активності пацієнтів.

Висновки. Отримані результати засвідчили, що Цераксон є ефективним препаратом у лікуванні виявів хвороби Паркінсона. Відзначено поліпшення рухових симптомів хвороби, активізацію когнітивних функцій, поліпшення уваги, пам'яті, розумових реакцій, мотивації, активності та працездатності. Під впливом препарату суттєво знизилася депресивність, поліпшилася настрій та виникло бажання жити.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, Цераксон, цитиколін.

Хвороба Паркінсона — поширене хронічне дегенеративне тривале прогресуюче захворювання. За теорією Х. Браака, спорадична хвороба Паркінсона має тривалий продромальний період, протягом якого спостерігають деякі немоторні симптоми. Особливу увагу приділяють ранньому виявленню порушення нюху, вагусної дисфункції, розладів сну [1, 4].

У пацієнтів із хворобою Паркінсона без ознак загального інтелектуального зниження спостерігають специфічний пізнавальний дефіцит таких функцій, як відбір і перетворення інформації, пам'ять та засвоєння нового матеріалу, увага, мовні, зорово-просторові, виконавчі функції [3, 7, 9]. Це можна пояснити вибірковою ураженням лобно-підкіркових зв'язків.

Когнітивні порушення частково пов'язані з депресією та її симптомами (психомоторне сповільнення, дефіцит уваги, зміна добового ритму сну і бадьорості, порушення лібідо, втрата маси тіла, постійне відчуття втоми, слабкість вираження емоцій, нестабільність психічного стану).

Лікування хвороби Паркінсона ґрунтується на замісній терапії препаратами леводопи та впливі на допамінові рецептори [8]. На ранніх стадіях захворювання симптоми добре коригуються та контролюються леводопою та іншими допамінергічними препаратами, однак їх прийом не зупиняє прогресування хвороби, і у більшості пацієнтів розвиваються симптоми «примержання», падіння, автономні розлади, деменція, які не піддаються лікуванню протипаркінсонічними препаратами, а та-

кож виникають леводопаїндуковані моторні ускладнення [5, 10].

Новітнє розуміння молекулярних процесів захворювання відкриває можливості для використання препаратів, які могли б зупинити чи сповільнювати його розвиток. Доцільно випробовувати препарати, які впливають на оксидантний стрес, регулюють функцію мітохондріальних та інших мембран, впливають на клітинний транспорт, модулюють невпинний хід апоптозу [2, 6].

На базі львівського Центру рухових розладів нервової системи проведено відкрите дослідження впливу цитиколіну (Цераксону) на моторні та немоторні симптоми хвороби Паркінсона. Виявлено зв'язок між якістю життя пацієнтів та хворобою Паркінсона і рівнем поліпшення рухових та мозкових функцій під впливом цитиколіну.

Мета роботи — дослідити вплив цитиколіну (Цераксону) на моторні та немоторні симптоми хвороби Паркінсона; встановити зв'язок між якістю життя пацієнтів з хворобою Паркінсона та рівнем поліпшення рухових і мозкових функцій під впливом цитиколіну.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 25 пацієнтів (15 жінок і 10 чоловіків) з ідіопатичною хворобою Паркінсона II стадії за Хеном — Яром. Усі пацієнти були віком понад 50 років. Тривалість захворювання становила від 1 до 7 років.

У всіх пацієнтів захворювання діагностували за критеріями United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDRS) для ідіопатичної хвороби Паркінсона з моторними (брадикінезія, ригідність, тремор) та немоторними (когнітивні порушення, депресія, апатія) виявами. В дослідженні не включали хворих з підвищеною чутливістю до Цераксону, артеріальною гіпотонією, а також тих, хто приймав непротипаркінсонічні препарати.

Використовували Цераксон у дозі 1000 мг до-

венно протягом 10 днів, далі у таблетках 500 мг по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 20 днів внутрішньо перорально. Під час дослідження пацієнти, які отримуватимуть Цераксон, продовжували приймати протипаркінсонічні препарати у незмінних дозуваннях.

Документально оформляли чотири візити. На першому візиті Цераксон призначали довенно, на другому — таблетований препарат. Третій візит відбувався через 20 днів після закінчення прийому Цераксону, а четвертий — через місяць після закінчення лікування (через 60 днів після першого візиту).

Для визначення ефективності препарату використовували непрямі прогностичні параметри, а саме результати оціночних шкал, які застосовували при кожному візиті: уніфікованої шкали оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS), шкали оцінки якості життя (PDQ-39), оцінки пацієнтом (PGI) та лікарем (CGI) ефективності лікування, загальної оцінки пізнавальної активності (MMSE), оцінки безпосередньої та відтермінованої пам'яті (тест 15 слів Рея), оцінки сенсомоторних реакцій та рівня розумової працездатності (за таблицями Шульте), визначення наявності депресії (шкала депресії Бека), батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД).

Результати та обговорення

Це короткотривале дослідження виявило позитивний вплив Цераксону на моторні симптоми хвороби Паркінсона у пацієнтів, збільшення рухової активності. Спостерігали достовірні зміни загальної оцінки за UPDRS упродовж періоду лікування (рис. 1). Якщо під час першого візиту середній показник становив 46 балів, то під час третього — 35,64 бала. Відміна Цераксону призводила до збільшення показників UPDRS, які, однак, були нижчими від результатів обстеження під час першого візиту. На нашу думку, такі зміни зумовлені нетривалим курсом лікування.

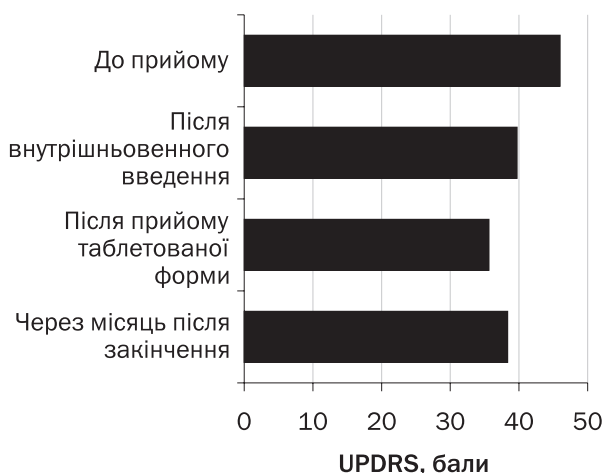


Рис. 1. Зміни симптомів хвороби Паркінсона під впливом лікування Цераксоном

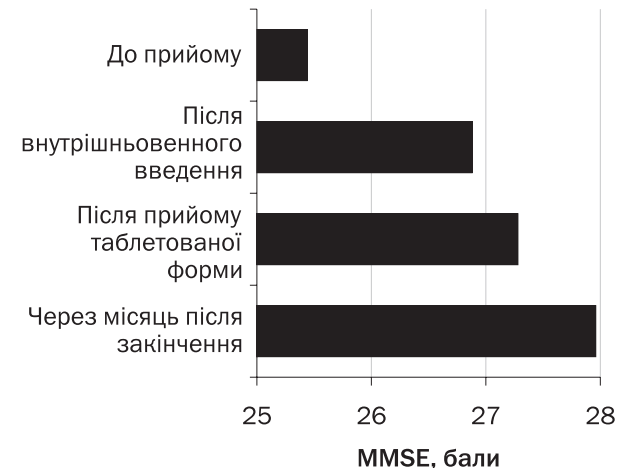


Рис. 2. Зміни оцінки за MMSE під впливом лікування Цераксоном

У пацієнтів до прийому Цераксону виявлено порушення уваги, рахунку, конструкційного праксису (за шкалою MMSE). Під впливом лікування спостерігали поліпшення загального результату когнітивних функцій пацієнтів. Позитивний ефект зберігався навіть після відміни Цераксону (рис. 2).

У БТЛД входять завдання на оцінку здатності до концептуалізації, проста та ускладнена реакція вибору, динамічний праксис, завдання на оцінку плинності мови, дослідження хапальних рефлексів. Під час першого візиту спостерігали помірні порушення динамічного праксису, простої реакції вибору, адинамічність мовних функцій. Лікування Цераксоном сприяло поліпшенню концентрації, уваги, праксису та мовній флюєнтності у хворих (рис. 3).

Важливу роль у соціальній адаптації, самопочутті у середовищі, сприйнятті оточуючих людей та зовнішніх обставин відіграють запам'ятовування і відтворення слів. Обстеження виявило порушення вер-

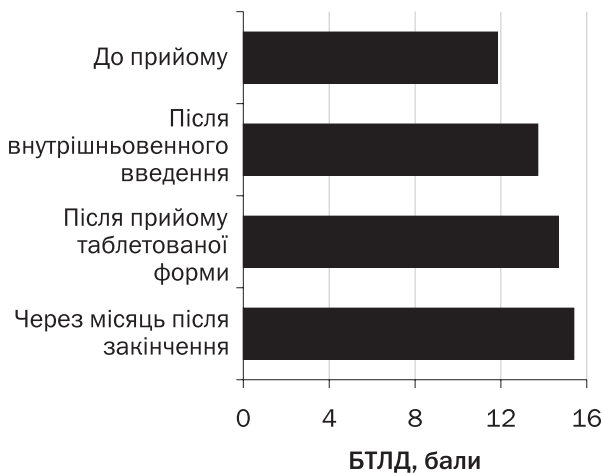


Рис. 3. Зміни оцінки за БТЛД під впливом лікування Цераксоном

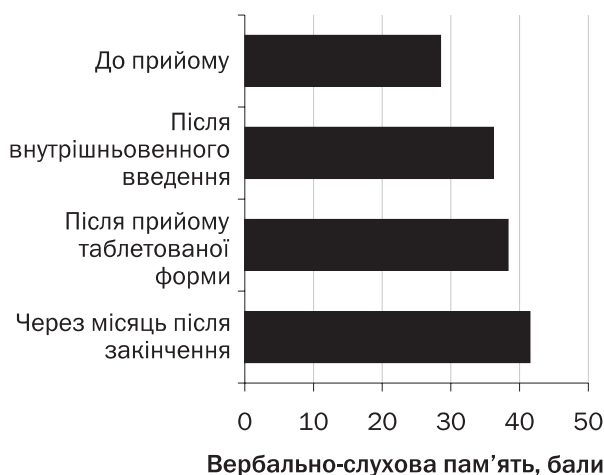


Рис. 4. Зміни вербально-слухової пам'яті під впливом лікування Цераксоном

бально-слухової пам'яті у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Під впливом лікування із застосуванням Цераксону відзначено поліпшення активності мнестичних процесів, зменшилася кількість зайвих слів-асоціацій, вплив інтерферуючих чинників (рис. 4).

Темп сенсомоторних реакцій та рівень розумової працездатності визначали за таблицями Шульте. На початку дослідження рівень виснажованості підвищувався на 3,4 таблиці. Хворі робили помилки, показуючи не ті цифри (замість однозначної показували двозначну — 2 знаходили в 21). Це свідчило про підвищену виснажованість та порушення уваги. Після лікування спостерігали поліпшення темпу сенсомоторних реакцій, рівень астенії відносно знизився (рис. 5).

На початку дослідження хворі скаржилися на тяжкість у голові, фізичне напруження. Спостерігали зниження показників за соматичними субшкалами шкали депресії Бека (рис. 6). Таких симпто-

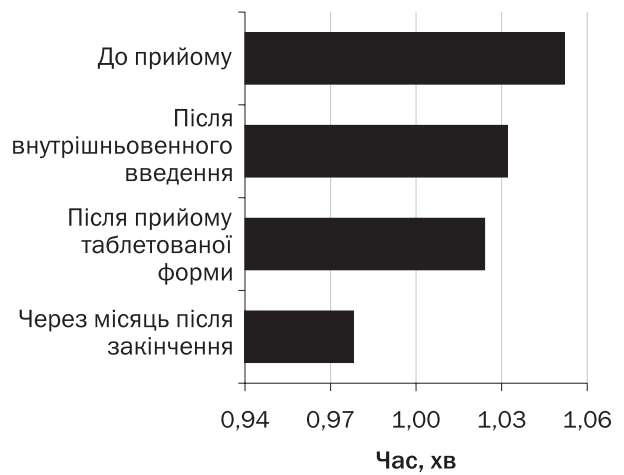
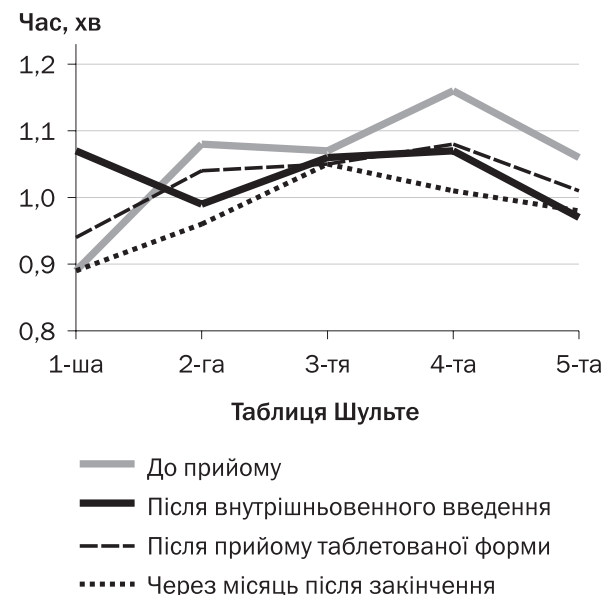


Рис. 5. Вплив лікування Цераксоном на швидкість сенсомоторних реакцій та рівень розумової працездатності за таблицями Шульте

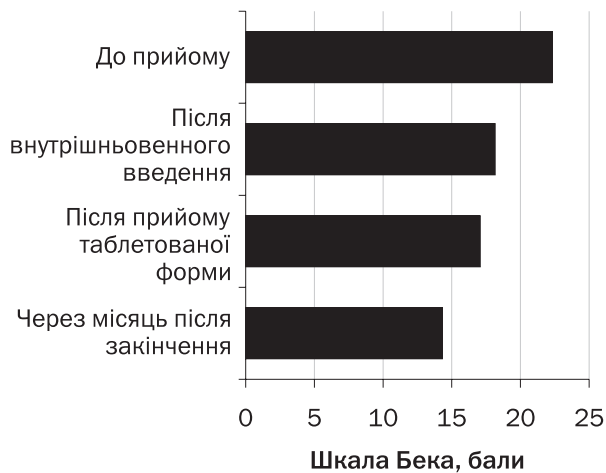


Рис. 6. Зміни оцінки за шкалою Бека під впливом лікування Цераксоном

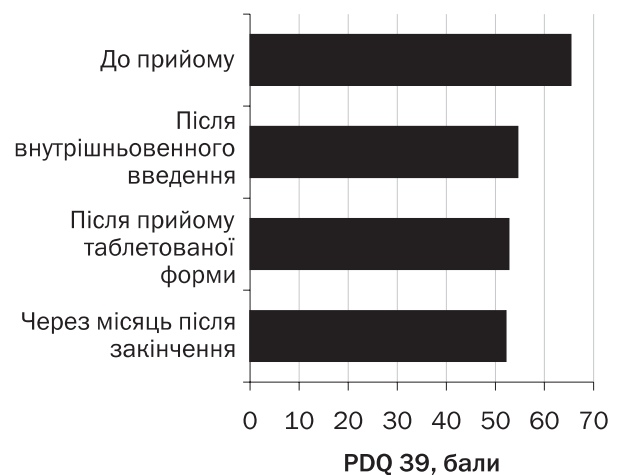


Рис. 7. Зміни показників опитувальника PDQ 39 під впливом лікування Цераксоном

мів, як самозвинувачення, почуття провини чи автодеструктивні думки, в пацієнтів не спостерігали.

Аналіз результатів засвідчив наявність у спектрі фармакотерапевтичного потенціалу Цераксону певного антидепресивного ефекту. Виявлено редукцію афективних порушень, на що вказувало зменшення показника шкали депресії Бека. Це відповідало суб'єктивній самооцінці пацієнтів, які відзначали зменшення втомлюваності, фізичну легкість у всьому тілі, поліпшення загального настрою. Значно поліпшилося сприйняття пацієнтами якості свого життя.

Поліпшення рухових симптомів, пам'яті, уваги, зменшення виявів депресії зумовило значне тривале підвищення якості життя та щоденної активності пацієнтів з хворобою Паркінсона, які приймали Цераксон, що виявлялося поліпшенням показників опитувальника PDQ 39 (рис. 7).

За оцінкою невролога, який проводив обстеження, стан пацієнтів поліпшився на 1—2 пункти (CGI), хоча за оцінкою самих пацієнтів їхній стан залишився без змін (PGI).

Висновки

Отримані результати свідчать, що Цераксон — це ефективний препарат у лікуванні хвороби Паркінсона. Упродовж дослідження спостерігали зменшення рухових симптомів хвороби без підвищення дози протипаркінсонічних препаратів. У пацієнтів активізувалися когнітивні функції, поліпилися увага, пам'ять, розумові реакції, мотивація, активність та працездатність. Під впливом препарату значно знизилася депресивність, поліпшився настрій, з'явилося бажання жити.

На нашу думку, Цераксон у комбінації з протипаркінсонічними препаратами ефективний для лікування моторних та немоторних симптомів хвороби Паркінсона, рекомендований прийом — тривалим курсом.

Доцільно провести випробування препарату при різних стадіях хвороби Паркінсона протягом тривалого періоду для обґрунтування нейропротективної дії та сповільнення процесів прогресування захворювання.

Література

1. Auluck P.K., Caraveo G., Lindquist S. α -Synuclein: membrane interactions and toxicity in Parkinson's disease // *Ann. Rev. Cell Develop. Biol.*— 2010.— Vol. 26.— P. 211—233.
2. Dawson T.M., Dawson V.L. Neuroprotective and neurorestorative strategies for Parkinson's disease // *Nat. Neurosci.*— 2002.— Suppl. 5.— P. 1058—1061.
3. Doshay L.J. Method and value of physiotherapy in Parkinson's disease // *N. Eng. J. Med.*— 1962.— 266.— P. 878—880.
4. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's Disease // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*— 2009.— 1170.— P. 615—622. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04365.
5. Jankovic J., Shoulson I., Weiner W.J. Early-stage Parkinson's disease: to treat or not to treat // *Neurology.*— 1994.— 44 (suppl. 1).— P. S4—S7.
6. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease // *N. Eng. J. Med.*— 1993.— 328.— P. 176—183.
7. Patti F., Reggio A., Nicoletti F. et al. Effects of rehabilitation therapy on Parkinsonians 'disability and functional independence // *J. Neurol. Rehab.*— 1996.— 10.— P. 223—231.
8. Pouttinen H.M., Rinne U.K. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.*— 1996.— 19.— P. 283—296.
9. Quinn N. Parkinsonism — recognition and differential diagnosis // *BMJ.*— 1995.— 310.— P. 447—452.
10. Stocchi F., Nordera G., Marsden C.D. Strategies for treating patients with advanced Parkinson's disease with disastrous fluctuations and dyskinesias // *Clin. Neuropharmacol.*— 1997.— 20.— P. 95—115.

Я.Е. САНОЦКИЙ, С.Я. КИРИЛЮК,
Н.М. ОСТРОВСКАЯ, М.Б. ФЕДЕВИЧ, Л.В. ФЕДОРИШИН

Влияние Цераксона (цитиколина) на моторные и немоторные проявления болезни Паркинсона

Цель — исследовать влияние цитиколина (Цераксона) на моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона; определить связь между качеством жизни пациентов с болезнью Паркинсона и уровнем улучшения двигательных и мозговых функций под воздействием цитиколина.

Материалы и методы. На базе Львовского центра двигательных расстройств нервной системы проведено открытое исследование, в котором участвовали 25 пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона (15 женщин и 10 мужчин) II стадии по классификации Хена—Яра. У всех пациентов заболевания диагностировали по критериям United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDRS) для идиопатической болезни Паркинсона с моторными и немоторными проявлениями. Цераксон применяли в дозе 1000 мг внутривенно на протяжении 10 дней, затем в таблетках 500 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении 20 дней. Использовали оценочные шкалы: унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона (UPDRS), шкалу оценки качества жизни (PDQ-39) и оценку пациентом и врачом эффективности лечения, шкалу MMSE, тест 15 слов Рея, таблицы Шульте, шкалу депрессии Бека, батарею тестов на лобную дисфункцию.

Результаты. Наблюдали достоверные позитивные изменения общей оценки по UPDRS на протяжении периода лечения Цераксон. У пациентов улучшались внимание, счет, конструктивный праксис (по шкале MMSE), темп сенсомоторных реакций и снижался уровень астении (по таблицами Шульте). Улучшение двигательных симптомов, памяти, внимания, уменьшения проявлений депрессии обусловило значительное длительное улучшение качества жизни и ежедневной активности пациентов.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Цераксон — эффективный препарат в лечении проявлений болезни Паркинсона. Отмечено улучшение двигательных симптомов болезни, активизация когнитивных функций, улучшение внимания, памяти, умственных реакций, мотивации, активности и работоспособности. Под влиянием препарата существенно снизилась депрессивность, улучшилось настроение и возникло желание жить.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, Цераксон, цитиколин.

Ya.Ye. SANOTSKYI, S.Ya. KYRYLIUK,
N.M. OSTROVSKA, M.B. FEDEVYCH, L.V. FEDORYSHYN

Ceraxon (cytycoline) impact on motor and nonmotor Parkinson's disease manifestations

Objective – to investigate *Ceraxon* (cytycoline) impact on motor and nonmotor Parkinson's disease manifestations, to determine the relation of patients' with Parkinson's disease life quality and level of motor and cerebral functions improvement under *Ceraxon* impact.

Methods and subjects. The open investigation was carried out on the base of Lviv centre of NS motor dysfunctions. 25 patients (15 female and 10 male) with Parkinson's disease of II stage Hyun-Yar classification were under the examination. All patients were diagnosed according to United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDRS) criteria for motor and nonmotor Parkinson's disease manifestations. *Ceraxon* dosage was 1000 mg intravenous during 10 days, then oral dose was 500 mg 1 tablet twice a day during 20 days. The following assessment scales were used: UPDRS, PDQ-39, assessment of treatment quality both by a doctor and a patient, MMSE, test on 15 Ray's words, Schulte tables, Beck's depression scale, frontal dysfunction battery tests.

Results. The evidenced -based improvements were noted according to UPDRS. Attention, calculation, structural praxis (MMSE), sensomotoric reactions temp improved, asthenia level was reduced (Schulte tables). Memory, motor symptoms improvement was proved, depression elimination provided continuous life quality and every day activity improvement.

Conclusions. Results evidence positive impact of *Ceraxon* on Parkinson's disease. Motor disease symptoms, cognitive functions stimulation, attention, memory, motivation and work efficiency were improved. Under the medication impact we noted significant depression elimination, mood improvement and wish to live appeared.

Key words: Parkinson's disease, *Ceraxon*, cytykoline. □



Е.И. СЛЫНЬКО¹, А.Н. ХОНДА²

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

²Киевский медицинский университет УАНМ

Диагностика и хирургическое лечение спинальных гемангиобластом

Цель — уточнить клинические и диагностические особенности спинальных гемангиобластом и факторов, влияющих на результаты хирургического лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 64 больных, прооперированных по поводу спинальных опухолей. У 52 больных диагностирована солидная гемангиобластома, у остальных — спинальные опухоли как часть проявлений болезни von Hippel—Lindau. Проведен анализ клинических проявлений, данных рентген-радиологических обследований, результатов хирургического лечения, лучевой терапии, операционных находок, данных гистологического исследования удаленных гемангиобластом.

Результаты. Результаты клинических, рентген-радиологических и гистологических сопоставлений указывают на зависимость эффективности лечения от полноты обследования, что позволяет до операции установить диагноз гемангиобластомы. Отмечено длительное прогрессирующее нарастание компрессионного синдрома. Корреляция между выраженностью пареза и чувствительными нарушениями отсутствует. Резко выраженное нарастание симптоматики обусловлено кровоизлияниями в опухоль. Нейровизуализирующие методики обследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография, ангиография) позволяют выявить компрессию спинного мозга, уточнить диагноз гемангиобластомы и спланировать рациональное хирургическое лечение.

Выводы. Лечебная тактика определяется наличием и выраженностью спинального компрессионного синдрома, подтвержденного данными нейровизуализирующих методик обследования. Благоприятный результат хирургического лечения спинальных гемангиобластом зависит от радикальности удаления опухоли. Использование микрохирургической техники при радикальном удалении гемангиобластом позволяет до минимума уменьшить осложнения. При болезни von Hippel—Lindau и частичном удалении опухоли или ее рецидиве необходимо проведение лучевой терапии.

Ключевые слова: гемангиобластома, спинной мозг.

Спинальная гемангиобластома (ангиоретикулома) — это высококоваскуляризованная опухоль, чаще всего поражающая спинной мозг. Интрамедуллярная локализация высококоваскуляризованной опухоли делает ее хирургическое удаление трудным и рискованным. Риск оперативного вмешательства возрастает при неадекватной диагностике и отсутствии дооперационного предположения о наличии данной опухоли.

Это редкая опухоль [20, 58]. Ее частота составляет от 1,6 до 2,1 % всех первичных опухолей спинного мозга. У 80 % больных эти опухоли сопровождаются кистами [22]. Гемангиобластомы, ассоциированные с болезнью von Hippel—Lindau, составляют треть всех гемангиобластом [17, 29].

Публикации о серийных наблюдениях спинальных гемангиобластом крайне редки. Большая серия наблюдений получена в результате 10-летнего исследования во Франции (1983—1993) [44]. Серия наблюдений включала 230 случаев гемангиобластом в виде спорадических опухолей или как проявления болезни von Hippel—Lindau. При этой болезни, кроме гемангиобластом мозжечка, спинного мозга, сетчатки, встречались почечные кисты, карциномы, феохромоцитомы, панкреатические кисты. Большинство (77 %) опухолей локализовалось в мозжечке, остальные — в спинном мозге. Спинальные гемангиобластомы ассоциировались с болезнью von Hippel—Lindau в 50 % случаев, в то время как субтенториальные опухоли — в

36 % [44, 10]. E. Emery и соавт. [12] сообщили о 20 больных (8 мужчин и 12 женщин) со спинальными гемангиобластомами. Начало заболевания до 50 лет отмечено у 76 % больных. У 19 больных были интрадуральные опухоли (экстремедуллярные — у 15,5 % больных, интрамедуллярные — у 75 %; 62,5 % опухолей локализовались вблизи дорсальной поверхности спинного мозга, остальные имели экзофитный рост). У одного больного опухоль локализовалась экстрадурально. Кисты выявлены у 70 % больных. У 2 больных имело место острое кровоизлияние в опухоль, у 10 — заболевание было связано с болезнью von Hippel — Lindau. По данным немецких авторов [63], из 41 больного с гемангиобластомами мужчин было 23. Средний возраст больных составил 42,2 года (от 4 до 70 лет). 76 % опухолей располагались в мозжечке, 9 % — в полушариях мозга, 7 % — в спинномозговом канале, 5 % — в стволе мозга.

Гемангиобластомы центральной нервной системы представляют собой солидные или кистозные опухоли, имеющие обильную васкуляризацию. Микроскопически опухоль состоит из большого количества тонкостенных, плотно упакованных кровеносных сосудов, выстланных плоскими эндотелиальными клетками, разделенными большими полигональными интерстициальными или стромальными клетками с пенистой цитоплазмой. Обнаруживается тончайшая соединительнотканная строма [53].

Существуют два варианта опухоли. Клеточный вариант характеризуется превалированием клеточных элементов над сосудами, ретикулярный — наличием многочисленных сосудов с небольшим количеством агрегированных стромальных клеток, расположенных между сосудами. В строме часто обнаруживаются жировые клетки, перициты [5]. Электронно-микроскопические исследования выявили различные клеточные типы в этой опухоли, включая аномальные эндотелиальные клетки, остатки перицитов, гладких мышечных клеток, а также переходные типы [35, 53]. Гистогенез опухолей не ясен. Ультраструктурные находки позволяют предположить, что стромальные клетки, эндотелиальные клетки и перициты происходят из ангиогенной мезенхимы [32, 35]. Фактор XIIIa, обнаруживаемый в стромальных клетках, предположительно указывает на фиброгистиоцитарную дифференцировку этой опухоли [40]. Хотя иммуногистохимическими методами не выявлено каких-либо характерных для этой опухоли маркеров, многие авторы предполагают, что большинство опухолевых клеток являются измененными перицитами и эндотелиальными клетками [41]. Предполагают, что в опухоли параллельно происходят два неопластических процесса — рост опухолевых клеток в строме и формирование новых сосудов. Механизм роста новых сосудов в опухоли и формирование кист окончательно не ясен. Однако его связывают

с фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF), который регулирует рост эндотелия и проницаемость сосудов. Обнаружены повышенный синтез этого фактора, а также высокое содержание его рецепторов в опухоли [20, 58]. Полагают, что фактор синтезируется в стромальных клетках [3].

Для диагностики данной опухоли наиболее информативной является магнитно-резонансная томография (МРТ). Характерные МРТ-признаки такой опухоли (интрамедуллярный сосудистый узел, увеличенные дренирующие перимедуллярные вены, диффузное утолщение спинного мозга, внутримозговые кисты) позволяют установить диагноз в дооперационный период [8]. МРТ-признаки являются специфическими — опухолевый узел находится, как правило, внутри обширной кисты [16, 56]. После контрастирования Gd-DTPA опухолевый узел интенсивно накапливает контраст. Опухолевый узел содержит серпантинovidные области пустого сигнала, что свидетельствует о сосудистой природе опухоли. Киста выглядит изоинтенсивной относительно ликвора и немного гипоинтенсивной — относительно спинного мозга. В некоторых случаях точная диагностика локализации опухолевого узла невозможна без контрастирования [19]. Отек представляется как плохо отграниченная область сигнала низкой интенсивности в T1-режиме и умеренно повышенного сигнала в T2-взвешенном режиме [19]. У 85 % больных обнаруживается диффузное утолщение спинного мозга на большом протяжении, на расстоянии большем, чем сама опухоль. Феномен интенсивного утолщения спинного мозга является уникальным для этого типа опухоли. Утолщение спинного мозга, вероятно, обусловлено отеком и нарушением микроциркуляции в спинном мозге [54]. Наличие диффузного утолщения спинного мозга требует дифференцирования гемангиобластомы от других внутримозговых опухолей, а наличие серпантинovidных сосудов — от внутримозговых артериовенозных мальформаций (АВМ).

Селективная ангиография с субтракцией информативна как для диагностики гемангиобластом, так и для изучения ее васкуляризации, гемодинамики [11, 39].

В последнее время для диагностики спинальных сосудистых процессов все шире используют МРТ-ангиографию. Показана ее высокая информативность в отношении выявления питающих и дренирующих сосудов опухоли [31]. У одного нашего больного при использовании данного метода выявлены питающие и дренирующие сосуды опухоли. Собственная сосудистая сеть опухоли при применении МРТ-ангиографии не обнаруживается.

Опухоль наиболее часто встречается в солидном варианте (79 % случаев), имеет внутримозговую локализацию (60 %), локализована в медуллоцервикальной области, шейном или грудном отделе спинного мозга [14, 33]. В 67 % случаев она соп-

ровождается кистой, в 48 % — имеются варикозовидные сосудистые расширения на задней поверхности спинного мозга [4]. Некоторые авторы сообщают, что наиболее частым местом экзофитного роста опухоли является медуллярный конус (60 % больных) [4]. Двое наших больных с экзофитным ростом опухоли имели шейный процесс.

Описаны множественные гемангиобластомы спинного мозга с синдромом сирингомиелии [15, 30, 50]. Случаи небольшой гемангиобластомы спинного мозга, ассоциированной с обширной кистой, часто встречаются в литературе [23, 43]. Сообщается, что цервикотораколюмбарная киста неизвестной причины часто вызывается небольшой гемангиобластомой [36]. Опубликован необычный случай полного замещения опухолью спинного и продолговатого мозга [48]. Иногда опухоль может локализоваться среди корешков конского хвоста [47, 51, 59]. Описан редкий случай чисто экстрамедуллярной, интрадуральной опухоли [24]. Сообщается также об экстрадуральном поражении гемангиобластомой тела позвонка [1, 18]. Опубликовано сообщение о диффузном спинальном лептоменингеальном распространении гемангиобластомы при болезни von Hippel — Lindau [2].

Среди осложнений спинальной гемангиобластомы описаны внутриспинальные [62] или субарахноидальные [6, 21, 26, 34] кровоизлияния. У большинства больных развивается нижняя параплегия [62].

В клинической картине среди неврологических расстройств на первый план выходят радикулярные боли, нарушение глубокой чувствительности. Двигательные расстройства, обычно сегментарного характера, встречаются редко. Крайне редко наблюдаются нарушения поверхностной чувствительности.

Для лечения спинальных гемангиобластом применяют микрохирургическое удаление опухоли, эмболизацию ее сосудистого русла, облучение [38, 42].

Гемангиобластомы целесообразно эмболизировать во время предоперативного вмешательства. Это обеспечивает аваскулярное хирургическое поле [12, 13, 55, 57]. Иногда облитерация сосудов приводит к полному исчезновению сосудистого рисунка опухоли без неврологических последствий [55]. В последнее время предлагается интраоперационная инъекция в опухоль чистого этанола, что приводит к облитерации сосудов опухоли и последующему аваскулярному ее удалению [28].

Обильная васкуляризация и внутримозговое расположение опухоли представляют трудности для ее хирургического удаления. Во время хирургического вмешательства опухоль часто пропускают, если до операции нейровизуальные данные были неправильно интерпретированы. Так, при отсутствии четкого представления о локализации опухолевого узла найти его в большой кисте бывает трудно. В таких

случаях патологию часто интерпретируют как сирингомиелию, глиоз, астроцитому [56]. Ультразвуковое сканирование во время операции позволяет точно установить локализацию опухоли, уменьшить травмирование мозга [49]. Некоторые авторы подчеркивают важность в таком случае интраоперационной гистологической диагностики [25, 52].

По данным E. Emery и соавт. [12], среди 19 оперированных больных один больной умер от послеоперационных сердечно-сосудистых нарушений. Тотальное удаление опухоли проведено у 17 больных. Симптоматика регрессировала у 8 больных, осталась неизменной — у 6, временно усугубилась — у 4 больных. По данным других авторов [60, 61], регресс неврологической симптоматики отмечен у 82—85 % больных после радикального удаления опухоли.

Считается, что прогноз заболевания после проведения радикальных оперативных вмешательств при спорадических случаях гемангиобластом хороший. В случае диссеминированного заболевания или болезни von Hippel — Lindau прогноз обычно плохой, заболевание часто сопровождается рецидивами, возникновением опухолей в разных местах. Сообщается, что среди больных с болезнью von Hippel — Lindau 50 % умирает вследствие развития множественных опухолей [12, 27, 37]. Карциномы почек и феохромоцитомы надпочечников — наиболее частые причины смерти таких больных.

Хотя гемангиобластомы рассматривают как доброкачественные опухоли, они могут рецидивировать в 25 % случаев. Рецидивы коррелируют с возрастом больных до 30 лет, болезнью von Hippel — Lindau, наличием множественных опухолей. Гистологически рецидивирующие опухоли характеризуются отсутствием кист, низким содержанием липидов в стромальных клетках [9].

При неполном удалении опухолей рекомендуется применение лучевой терапии. Лучевая терапия также показана при локализации опухоли в труднодоступных местах, обильной ее васкуляризации, плохом соматическом состоянии больных [42]. В последние годы использование линейного ускорителя при облучении спинальных гемангиобластом позволило значительно уменьшить частоту рецидивов данной опухоли [7].

Цель работы — уточнить клинические и диагностические особенности спинальных гемангиобластом и факторов, влияющих на результаты хирургического лечения.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ наблюдений 64 больных, оперированных по поводу спинальных опухолей. У 52 больных диагностирована солидная гемангиобластома, у остальных — спинальные опухоли как часть проявлений болезни von Hippel — Lindau.

Радиологическая диагностика включала: рентгенографию позвоночника в стандартных проекциях (у всех больных), миелографию водорастворимым контрастом (у 8 больных), компьютерную томографию (КТ) (у 9 больных), МРТ (у всех больных), ангиографию (АГ) (у 48), МРТ-ангиографию (у 21 больного).

Исключительно интрамедуллярная локализация опухоли обнаружена у 36 больных, у 20 — интрамедуллярная опухоль имела экзофитное распространение в субдуральные пространства, у 8 — опухоль располагалась среди корешков конского хвоста (табл. 1).

У 28 наблюдаемых нами больных интрамедуллярная опухоль локализовалась в кисте и была тотально удалена после миелотомии. У 20 больных с опухолями, имеющими экзофитный рост, также проведено ее тотальное удаление. У всех этих больных выявлена киста. У 8 больных, у которых кисты не было, выполнено частичное удаление опухоли. У 8 больных с опухолью корешков конского хвоста ее тотально удалили.

Проведен анализ клинических проявлений, данных нейровизуализирующих методик исследования, результатов хирургического лечения и лучевой терапии. Учитывали операционные находки и данные гистологического исследования ткани опухоли.

Результаты и обсуждение

Данные клинических, нейровизуализирующих методик исследования и гистологических сопоставлений указывают на зависимость эффективности лечения от полноты обследования, что позволяет до операции установить диагноз гемангиобластомы. Клинические проявления характеризуются длительным прогрессирующим нарастанием компрессионного синдрома поражения спинного мозга, проводниковыми расстройствами.

У одного больного с гемангиобластомой и кровоизлиянием в опухоль при поступлении в стационар выявлена параплегия, у 2 — грубый парез, у 8 — умеренный, у 6 — легкий парез. Корреляция между выраженностью пареза и чувствительными

расстройствами отсутствовала. У 47 больных с гемангиобластомами чувствительные расстройства обычно превалировали над двигательными. У большинства больных отмечено длительное прогрессирующее нарастание неврологической симптоматики. Катастрофическое нарастание симптоматики обусловлено кровоизлиянием в опухоль.

При КТ с высокой разрешающей способностью гемангиобластом спинного мозга обнаруживали диффузное утолщение спинного мозга, образование внутримозговых кист, небольшой опухолевый узел внутри кисты. Внеспинномозговые гемангиобластомы не имели типичной КТ-картины.

При МРТ внутриспинномозговых гемангиобластом отмечали выраженное кистообразование, локализацию узла опухоли в кисте, гомогенное контрастирование Магневистом узла опухоли (рис. 1, 2). Прилегание опухолевого узла в кисте к дорсальной поверхности спинного мозга и зоне входа задних корешков, выраженное утолщение спинного мозга непропорционально размерам опухоли, сосудистый рисунок на поверхности спинного мозга являлись дополнительными типичными МРТ-признаками этой опухоли. Питающие и дренирующие сосуды выглядели как области пустого сигнала. Отек спинного мозга представлялся плохо очерченной областью относительно низкой интенсивности сигнала в T1-режиме и относительно высокой интенсивностью сигнала — в T2-режиме.

Диагностически ценным исследованием была спинальная МР-ангиография. Использовали фазово-контрастные режимы МР (2D- и 3D-техника), и time-of-flight (3D) МР-режим. На МР-томографе (1,5 Тл) визуализировались питающие, дренирующие сосуды опухоли, ее тень.

В диагностике гемангиобластом, имеющих экзофитное экстрамедуллярное распространение, МРТ позволяла выявить наличие подоболочечного очага овальной или округлой формы. Очаг имел негетерогенную структуру и проявлял себя интенсивным МР-сигналом в T1- и T2-взвешенных режимах. Опухоль интенсивно накапливала контраст.

При проведении спинальной селективной АГ обнаруживалась ограниченная сосудистая тень в проекции позвоночного канала. Контрастировались мелкие сосуды опухоли. Кровоток в опухоли был медленный, ее тень обнаруживалась на поздних фазах при АГ. В кровоснабжении опухоли участвовали ветви межреберных сегментарных артерий, радикулотомедуллярные артерии, передняя и задние спинномозговые артерии (рис. 3).

Таким образом, нейровизуализирующие методики обследования (КТ, МРТ, АГ) позволяют выявить компрессию спинного мозга, уточнить диагноз гемангиобластомы и спланировать рациональное хирургическое лечение.

Всем больным проведены хирургические вмешательства с применением микрохирургической

Т а б л и ц а 1

Распределение больных с гемангиобластомами в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Количество больных
Интрамедуллярное расположение	36
Интрамедуллярное расположение с экзофитным распространением в субдуральные пространства	20
Корешки конского хвоста	8
Всего	64



Рис. 1. Гемангиобластома на уровне С1—СVII: сагиттальный МРТ-срез в T1-взвешенном режиме после внутривенного введения Магневиста. Видны 3 опухолевых узла в стенке обширной внутримозговой кисты



Рис. 2. Гемангиобластома на уровне С1—СVII: фронтальный срез в T1-взвешенном режиме после введения Магневиста. Опухолевый узел прилежит к задней поверхности спинного мозга

техники. Показанием для хирургического лечения является нарастающая компрессия спинного мозга, проводниковые неврологические нарушения.

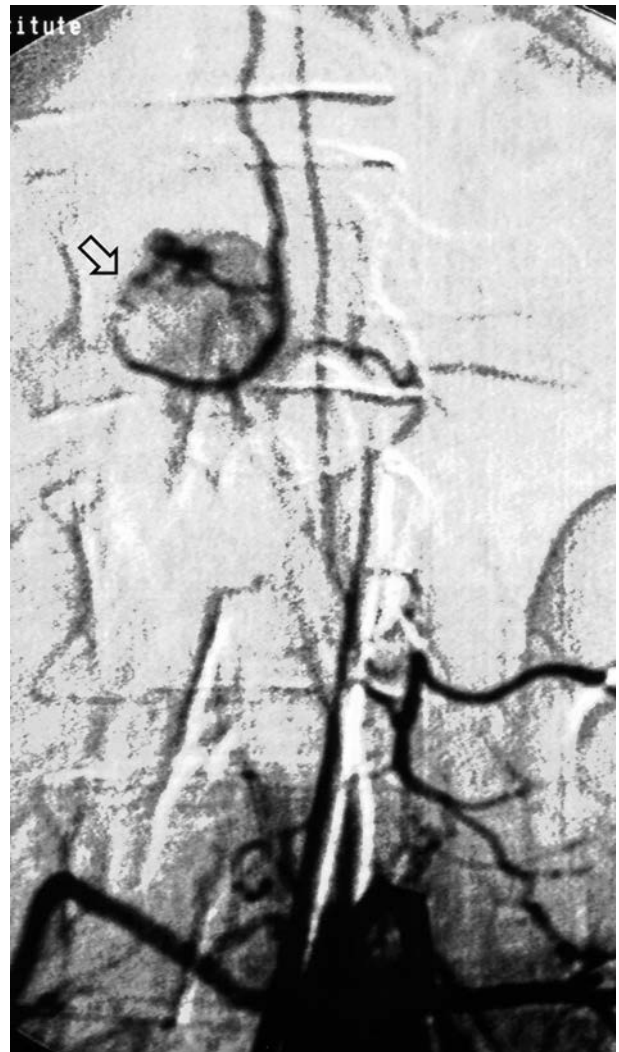


Рис. 3. Гемангиобластома на уровне ThXII—L1: селективная ангиография L1 сегментарной артерии слева (средняя фаза). Контрастируется сосудистая тень опухоли (обозначена стрелкой)

При интрамедуллярном расположении опухоли оперативное вмешательство начинали с миелотомии. Обычно миелотомию проводили в месте наибольшего расширения спинного мозга или на уровне предполагаемой кисты. При наличии толстых, питающих опухоль сосудов, проникающих в спинной мозг, на этом уровне вмешательство не выполняли, сосуды оставляли интактными. После вскрытия, как правило, обширной внутримозговой кисты проводили поиск внутримозгового узла опухоли. Последний всегда был небольшой, занимал не более 10 % объема кисты, локализовался дорсально. Иногда его обнаружение представляло сложность. После обнаружения узла опухоли выполняли его постепенную деваскуляризацию путем коагуляции питающих сосудов и дренирующих вен по его окружности. Сосуды опухоли коагулировали и пересекали в направлении с поверхности мозга в его глубину. Опухолевый узел также посте-

пенно коагулювали с целью его сморщивания и достижения дополнительного оперативного пространства. После деваскуляризации опухолевый узел удаляли (рис. 4). Применение микрохирургической техники позволяет при радикальном удалении гемангиобластом до минимума снизить осложнения. В конце оперативного вмешательства проводили поиск дополнительных узлов опухоли.

При экзофинном росте опухоли выполняли постепенное коагулирование и пересечение ее сосудов, отделение опухоли от оболочек, мозга, его магистральных сосудов. Опухоль также постепенно коагулювали. Проводили поиск места, где опухоль выходила на поверхность спинного мозга. Обычно это было место входа в спинной мозг задних корешков. После тщательного отделения корешков от опухоли отделяли опухоль по окружности от спинного мозга. Постепенно отделяя опухоль от спинного мозга, начиная с его поверхности, достигали ее интрамедуллярной части. На этом этапе параллельно проводили деваскуляризацию опухоли. Удаляли внутримозговой опухолевый узел.

При локализации опухоли среди корешков конского хвоста ее отделяли от корешков, устанавливали питающие ее сосуды, которые постепенно коагулювали, начиная с артерий.

У 28 больных опухоль локализовалась исключительно в кисте и была полностью удалена после миелотомии. У 20 больных опухоль имела экзофитный рост на поверхность спинного мозга, сопровождалась кистой и также была тотально удалена. Наличие кисты облегчало удаление опухоли. У 8 больных киста и четкая граница между опухолью и спинным мозгом отсутствовала. У этих больных опухоль удалена частично. У 8 больных с опухолью корешков конского хвоста проведено ее тотальное удаление (табл. 2).

Гистологически гемангиобластомы состояли из плотной сети капилляров и кист. Опухоль встречалась в двух вариантах — клеточном и ретикулярном. Кровеносные сосуды были выстланы сочными эндотелиальными клетками, разделены стромальной тканью, в которой отмечено обилие ретикулиновых волокон. В стромальной ткани обнаруживались клетки перичитарного происхождения, прилегающие к сосудам, а также округлые или полигональные эпителиоидные клетки. Иногда в

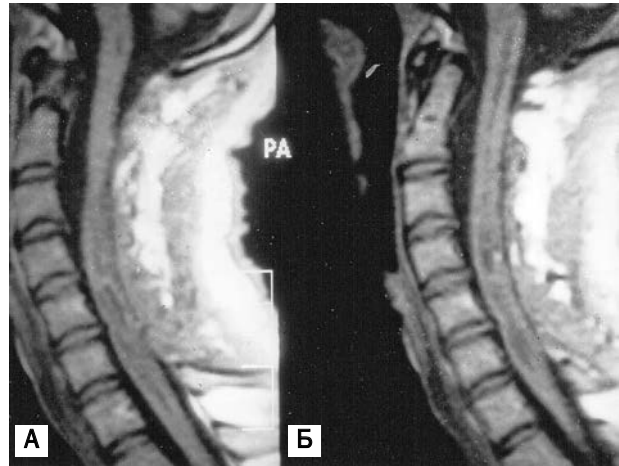


Рис. 4. Гемангиобластома на уровне C1—C7II: сагиттальный МРТ-срез в T1-взвешенном режиме после внутривенного введения Магневиста (А). Тот же больной через 4 мес после удаления опухолевых узлов, опорожнения кисты. T1-взвешенный режим после внутривенного введения Магневиста. Опухолевые узлы отсутствуют, киста коллабировала (Б)

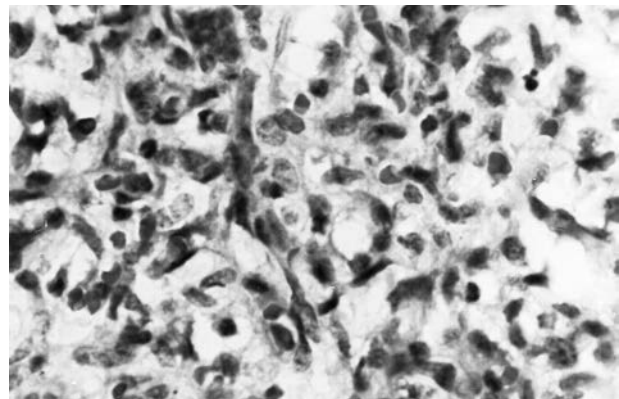


Рис. 5. Гемангиобластома на уровне C1—C7II: гистологическое исследование удаленной опухоли. Опухоль состоит из крупных эндотелиальных клеток, выстилающих капилляры, и перичитов, расположенных вокруг сосудов, а также круглых стромальных клеток. Окраска гематоксилином-эозином, × 400

строме опухоли встречались жировые клетки. Митозы в такой опухоли обнаруживались редко, анапластические клетки отсутствовали (рис. 5).

Т а б л и ц а 2

Результаты хирургических вмешательств

Локализация опухоли	Тотальное удаление	Субтотальное удаление	Частичное удаление	Всего
Интрамедуллярное расположение	28	—	8	36
Интрамедуллярное расположение с экзофитным распространением в субдуральное пространство	20	—	—	20
Корешки конского хвоста	8	—	—	8
Всего	56	—	8	64

Из 64 больных с гемангиобластомами у 20 проводниковые расстройства полностью исчезли в течение 2 мес после операции (полное выздоровление), у 24 — отмечены «хорошие результаты» (больные достигли полезной мышечной силы, способности ходить и возвратились к работе, несмотря на некоторые неврологические нарушения — сенсорные нарушения, спастичность, аномальные рефлексы), у 12 — «частичное выздоровление» (больные ограничены домашними условиями, нуждаются во внешних ортопедических приспособлениях для передвижения, имеют выраженный парез, сенсорные нарушения), у 8 — неврологические функции значимо не восстановились.

Литература

1. Arbizu T., Espino A., Aceves J. et al. Vertebral hemangioblastoma: an atypical localization // *Neurologia*.— 1992.— 7.— P. 73—76.
2. Bakshi R., Mechtler L.L., Patel M.J. et al. Spinal leptomeningeal hemangioblastomatosis in von Hippel–Lindau disease: magnetic resonance and pathological findings // *J. Neuroimaging*.— 1997.— 7 (4).— P. 242—244.
3. Bohling T., Hatva E., Kujala M. et al. Expression of growth factors and growth factor receptors in capillary hemangioblastoma // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*— 1996.— 55 (5).— P. 522—527.
4. Browne T.R., Adams R.D., Roberson G.H. Hemangioblastoma of the spinal cord. Review and report of five cases // *Arch. Neurol.*— 1976.— 33.— P. 435—441.
5. Burger P.C., Scheithauer B.W. Atlas of tumour pathology. Third series, fascicle 10. Tumours of the central nervous system.— Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
6. Cerejo A., Vaz R., Feyo P.B., Cruz C. Spinal cord hemangioblastoma with subarachnoid hemorrhage // *Neurosurgery*.— 1990.— 27.— P. 991—993.
7. Chang S.D., Meisel J.A., Hancock S.L. et al. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel–Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery // *Neurosurgery*.— 1998.— 43 (1).— P. 28—34.
8. Colombo N., Kucharczyk W., Brant-Zawadzki M. et al. Magnetic resonance imaging of spinal cord hemangioblastoma // *Acta Radiol. Suppl. (Stockh.)*.— 1986.— 369.— P. 734—737.
9. De la Monte S.M., Horowitz S.A. Hemangioblastomas: clinical and histopathological factors correlated with recurrence // *Neurosurgery*.— 1989.— 25.— P. 695—698.
10. Decq P. Guidelines for the maintenance of Hippel–Lindau disease in daily practice. French Society of Neurosurgery // *Neurochirurgie*.— 1998.— 44 (4).— P. 273—274.
11. Di Chiro G., Rieth K.G., Oldfield E.H. et al. Digital subtraction angiography and dynamic computed tomography in the evaluation of arteriovenous malformations and hemangioblastomas of the spinal cord // *J. Comput. Assist. Tomogr.*— 1982.— 6.— P. 655—670.
12. Emery E., Hurth M., Lacroix-Jousselin C. et al. Intraspinal hemangioblastoma. Apropos of a recent series of 20 cases // *Neurochirurgie*.— 1994.— 40.— P. 165—173.
13. Eskridge J.M., McAuliffe W., Harris B. et al. Preoperative endovascular embolization of craniospinal hemangioblastomas // *Am. J. Neuroradiol.*— 1996.— 17.— P. 525—531.
14. Fukushima T., Sakamoto S., Iwaasa M. et al. Intramedullary hemangioblastoma of the medulla oblongata—two case reports and review of the literature // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*.— 1998.— 38 (8).— P. 489—498.
15. Furu H., Matsuo H., Nakao K. et al. Von Hippel–Lindau disease with multiple spinal cord hemangioblastomas, syringomyelia and pheochromocytoma // *Intern. Med.*— 1995.— 34.— P. 216—219.
16. Grunberg A., Rodesch G., Hurth M. et al. Magnetic resonance imaging of intraspinal hemangioblastoma // *Neurochirurgie*.— 1994.— 40.— P. 155—164.
17. Hida K., Tada M., Iwasaki Y., Abe H. Intramedullary disseminated capillary hemangioma with localized spinal cord swelling: case report // *Neurosurgery*.— 1993.— 33.— P. 1099—1101.
18. Higgins J.N., Lammie G.A., Savy L.E. et al. Intraosseous vertebral haemangioblastoma: MRI // *Neuroradiology*.— 1996.— 38, suppl. 1.— P. S107—110.
19. Hoff D.J., Tampieri D., Just N. Imaging of spinal cord hemangioblastomas // *Can. Assoc. Radiol. J.*— 1993.— 44.— P. 377—383.
20. Holt S.C., Bruner J.M., Ordonez N.G. Capillary hemangioblastoma. An immunohistochemical study // *Am. J. Clin. Pathol.*— 1986.— 86.— P. 423—429.
21. Irie K., Kuyama H., Nagao S. Spinal cord hemangioblastoma presenting with subarachnoid hemorrhage // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*.— 1998.— 38 (6).— P. 355—358.
22. Izu T., Abe H., Iwasaki Y. et al. Diagnosis and surgical treatment of spinal hemangioblastoma // *No Shinkei Geka*.— 1991.— 19.— P. 149—155.
23. Kaffenberger D.A., Shah C.P., Murtagh F.R. et al. MR imaging of spinal cord hemangioblastoma associated with syringomyelia // *J. Comput. Assist. Tomogr.*— 1988.— 12.— P. 495—498.
24. Kitanaka C., Kuwahara M., Teraoka A. Intradural, purely extramedullary hemangioblastoma of the spinal cord — case report // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*.— 1993.— 33.— P. 377—380.
25. Konig A., Laas R., Muller D. Three cases of intramedullary spinal hemangioblastoma: the role of intraoperative histological diagnosis // *Neurosurg. Rev.*— 1987.— 10.— P. 153—155.
26. Kormos R.L., Tucker W.S., Bilbao J.M. et al. Subarachnoid hemorrhage due to a spinal cord hemangioblastoma: case report // *Neurosurgery*.— 1980.— 6.— P. 657—660.
27. Lodrini S., Lasio G., Cimino C., Pluchino F. Hemangioblastomas: clinical characteristics, surgical results and immunohistochemical studies // *J. Neurosurg. Sci.*— 1991.— 35.— P. 179—185.
28. Lonser R.R., Heiss J.D., Oldfield E.H. Tumor devascularization by intratumoral ethanol injection during surgery. Technical note // *J. Neurosurg.*— 1998.— 88 (5).— P. 923—924.
29. Lunardi P., Cervoni L., Maleci A., Fortuna A. Isolated haemangioblastoma of spinal cord: report of 18 cases and a review of the literature // *Acta Neurochir. (Wien)*.— 1993.— 122.— P. 236—239.
30. Mascalchi M., Padovani R., Taiuti R., Quilici N. Syringomyelia in myotonic dystrophy due to spinal hemangioblastoma // *Surg. Neurol.*— 1998.— 50 (5).— P. 446—448.
31. Mascalchi M., Quilici N., Ferrito G. et al. Identification of the feeding arteries of spinal vascular lesions via phase-contrast MR angiography with three-dimensional acquisition and phase display // *Am. J. Neuroradiol.*— 1997.— 18 (2).— P. 351—358.
32. McComb R.D., Jones T.R., Pizzo S.V., Bigner D.D. Localization of factor VIII/von Willebrand factor and glial fibrillary acidic protein in the hemangioblastoma: implications for stromal cell histogenesis // *Acta Neuropathol.*— 1982.— 56.— P. 207—213.
33. Michaud L.J., Jaffe K.M., Benjamin D.R. et al. Hemangioblastoma of the conus medullaris associated with cutaneous hemangioma // *Pe Miyasaka diatr. Neurol.*— 1988.— 4.— P. 309—312.
34. Minami M., Hanakita J., Suwa H. et al. Cervical hemangioblastoma with a past history of subarachnoid hemorrhage // *Surg. Neurol.*— 1998.— 49 (3).— P. 278—281.
35. Mizuno J., Iwata K., Takei Y. Immunohistochemical study of hemangioblastoma with special reference to its cytogenesis // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*.— 1993.— 33.— P. 420—424.

Выводы

Лечебная тактика определяется наличием и выраженностью спинального компрессионного синдрома, подтвержденного данными нейровизуализирующих методик обследования. Благоприятный результат хирургического лечения спинальных гемангиобластом зависит от радикальности удаления опухоли. Использование микрохирургической техники при радикальном удалении гемангиобластом позволяет до минимума снизить осложнения. При болезни von Hippel — Lindau и частичном удалении опухоли или ее рецидиве необходимо проведение лучевой терапии.

36. Mock A., Levi A., Drake J.M. Spinal hemangioblastoma, syrinx, and hydrocephalus in a two-year-old child // *Neurosurgery*.— 1990.— 27.— P. 799—802.
37. Mohan J., Brownell B., Oppenheimer D.R. Malignant spread of haemangioblastoma: report on two cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 1976.— 39.— P. 515—525.
38. Murota T., Symon L. Surgical management of hemangioblastoma of the spinal cord: a report of 18 cases // *Neurosurgery*.— 1989.— 25.— P. 699—707.
39. Nelson P.K., Setton A., Berenstein A. Vertebrospinal angiography in the evaluation of vertebral and spinal cord disease // *Neuroimaging Clin. N. Am.*— 1996.— 6 (3).— P. 589—605.
40. Nemes Z. Fibrohistiocytic differentiation in capillary hemangioblastoma // *Hum. Pathol.*— 1992.— 23.— P. 805—810.
41. Omulecka A., Lach B., Alwasiak J., Gregor A. Immunohistochemical and ultrastructural studies of stromal cells in hemangioblastoma // *Folia Neuropathol.*— 1995.— 33.— P. 41—50.
42. Patrice S.J., Sneed P.K., Flickinger J.C. et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1996.— 35.— P. 493—499.
43. Pou Serradell A., Mares Segura R., Lamarca Ciuro J.L. Combined medullary hemangioblastoma and syringomyelia in a patient with von Hippel-Lindau disease: pathological study // *Rev. Neurol.*— 1988.— 144.— P. 456—458.
44. Richard S., Beigelman C., Gerber S. et al. Does hemangioblastoma exist outside von Hippel-Lindau disease? // *Neurochirurgie*.— 1994.— 40.— P. 145—154.
45. Richard S., Campello C., Taillandier L. et al. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group // *J. Intern. Med.*— 1998.— 243 (6).— P. 547—553.
46. Richardson R.G., Griffin T.W., Parker R.G. Intramedullary hemangioblastoma of the spinal cord: definitive management with irradiation // *Cancer*.— 1980.— 45.— P. 49—50.
47. Rohde V., Voigt K., Grote E.H. Intra-extradural hemangioblastoma of the cauda equina // *Zentralbl. Neurochir.*— 1995.— 56.— P. 78—82.
48. Rojiani A.M., Elliott K., Dorovini-Zis K. Extensive replacement of spinal cord and brainstem by hemangioblastoma in a case of von Hippel-Lindau disease // *Clin. Neuropathol.*— 1991.— 10.— P. 297—302.
49. Sanders W.P., Ausman J.I., Dujovny M. et al. Ultrasonic features of two cases of spinal cord hemangioblastoma // *Surg. Neurol.*— 1986.— 26.— P. 453—456.
50. Sanford R.A., Smith R.A. Hemangioblastoma of the cervicomedullary junction. Report of three cases // *J. Neurosurg.*— 1986.— 64.— P. 317—321.
51. Schnyder P., Fankhauser H., Mansouri B. Computed tomography in spinal hemangioma with cord compression. Report of two cases // *Skeletal Radiol.*— 1986.— 15.— P. 372—375.
52. Silverman J.F., Dabbs D.J., Leonard J.R., Harris L.S. Fine needle aspiration cytology of hemangioblastoma of the spinal cord. Report of a case with immunocytochemical and ultrastructural studies // *Acta Cytol.*— 1986.— 30.— P. 303—308.
53. Singounas E.G. Haemangioblastomas of the central nervous system // *Acta Neurochir.*— 1978.— 44.— P. 107—113.
54. Solomon R.A., Stein B.M. Unusual spinal cord enlargement related to intramedullary hemangioblastoma // *J. Neurosurg.*— 1988.— 68.— P. 550—553.
55. Tampieri D., Leblanc R., TerBrugge K. Preoperative embolization of brain and spinal hemangioblastomas // *Neurosurgery*.— 1993.— 33.— P. 502—505.
56. Trost H.A., Seifert V., Stolke D. Advances in diagnosis and treatment of spinal hemangioblastomas // *Neurosurg Rev.*— 1993.— 16.— P. 205—209.
57. Vazquez-Anon V., Botella C., Beltran A. et al. Preoperative embolization of solid cervicomedullary junction hemangioblastomas: report of two cases // *Neuroradiology*.— 1997.— 39 (2).— P. 86—89.
58. Witzmann-Voos S., Plate K.H. Pathology, genetics and cell biology of hemangioblastomas // *Histol. Histopathol.*— 1996.— 11.— P. 1049—1061.
59. Wolbers J.G., Ponssen H., Kamphorst W. Hemangioblastoma of the cauda equina // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 1985.— 87.— P. 55—59.
60. Xu Q., Bao W., Mao R. Magnetic resonance imaging and microsurgical treatment of intramedullary hemangioblastoma of the spinal cord // *Chi Chin. Med. J. (Engl.)*.— 1995.— 108.— P. 117—122.
61. Yasargil M.G., Antic J., Lაცiga R. et al. The microsurgical removal of intramedullary spinal hemangioblastomas. Report of twelve cases and a review of the literature // *Surg. Neurol.*— 1976.— 3.— P. 141—148.
62. Yu J.S., Short M.P., Schumacher J. et al. Intramedullary hemorrhage in spinal cord hemangioblastoma. Report of two cases // *J. Neurosurg.*— 1994.— 81.— P. 937—940.
63. Zimmermann M., Seifert V., Schreyer F. et al. Hemangioblastoma: description of a disease picture and report of 41 cases // *Zentralbl. Neurochir.*— 1997.— 58 (1).— P. 1—6.

Є.І. СЛИНЬКО, О.М. ХОНДА

Діагностика та хірургічне лікування спінальних гемангіобластом

Мета — уточнити клінічні та діагностичні особливості спінальних гемангіобластом і чинників, які впливають на результати хірургічного лікування.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів обстеження і лікування 64 хворих, прооперованих з приводу спінальних пухлин. У 52 хворих діагностовано солідну гемангіобластому, у решти — спінальні пухлини як вияв хвороби von Hippel—Lindau. Проаналізовано клінічні вияви, дані рентген-радіологічних досліджень, результати хірургічного лікування, променевої терапії, операційні знахідки, дані гістологічних досліджень видалених гемангіобластом.

Результати. Результати клінічних, рентген-радіологічних та гістологічних зіставлень указують на залежність ефективності лікування від повноти обстеження, що дає змогу до операції встановити діагноз гемангіобластоми. Відзначено тривале прогресуюче наростання компресійного синдрому. Кореляція між вираженістю парезу та чутливими порушеннями відсутня. Різко виражене наростання симптоматики зумовлено крововиливами в пухлину. Нейровізуалізаційні методики обстеження (комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, ангіографія) дають змогу виявити компресію спинного мозку, уточнити діагноз гемангіобластоми і спланувати раціональне хірургічне лікування.

Висновки. Лікувальна тактика визначається наявністю та вираженістю спінального компресійного синдрому, підтвердженого даними нейровізуалізаційних методик обстеження. Сприятливий результат хірургічного лікування спінальних гемангіобластом залежить від радикальності видалення пухлини. Використання мікрохірургічної техніки при радикальному видаленні гемангіобластом дає змогу до мінімуму зменшити ускладнення. При хворобі von Hippel—Lindau і частковому видаленні пухлини або її рецидиві необхідно проведення променевої терапії.

Ключові слова: гемангіобластома, спинний мозок.

Ye.I. SLYNKO, A.N. KHONDA

Diagnosis and surgical treatment of spinal hemangioblastomas

Objective – to clarify the clinical and diagnostic features of spinal hemangioblastomas and the factors influencing the results of surgical treatment.

Methods and subjects. A retrospective analysis of examination results and treatment of 64 patients operated on for spinal tumors was performed. 52 patients had hemangioblastoma, 12 patients were presented with spinal tumors as part of the manifestations of von Hippel-Lindau disease. Clinical manifestations, radiological X-ray data of surveys, the results of surgical treatment, radiation therapy, operational findings, histological examination of the data removed hemangioblastomas were analyzed.

Results. Clinical, X-ray radiological and histological comparisons indicated the dependence of the efficiency of treatment on the completeness of the survey, which allows pre-operative diagnosis of hemangioblastoma. Progressive increase in long-term compression syndrome was detected. The correlation between paresis and sensory disturbances was absent. A pronounced increase in symptoms was caused by bleeding into the tumor. Neurovisual methods of examination (CT, MRI, hypertension) revealed the compression of the spinal cord hemangioblastomas and helped to clarify the diagnosis and to plan surgical treatment.

Conclusions. Therapeutic tactics was determined by the presence and severity of spinal compression syndrome, confirmed by neurovisual techniques of survey data. The favorable results of surgical treatment of spinal hemangioblastomas depends on the tumor removal efficacy. Microsurgical technique allows to minimize the complications. In von Hippel-Lindau disease and partial removal of the tumor or its recurrence, radiation therapy is necessary.

Key words: hemangioblastoma, the spinal cord.

Визначення рівня церебрального заліза при розсіяному склерозі. Кількісне 3-Тл МРТ дослідження

Khalil M., Langkammer C., Ropele S. Determinants of brain iron in MS. A quantitative 3T MRI study // *Neurology*.— 2011.— Vol. 77.— P. 1691—1697.

Церебральне залізо є важливим кофактором для різних фізіологічних процесів нейронального метаболізму, зокрема для процесів мієлінізації та генерації мітохондріальної енергії. Однак надмірно високий рівень заліза може спричинити токсичну дію внаслідок збільшення продукції вільних радикалів, що зумовлює оксидантний стрес. Базальні ганглії при фізіологічному старінні мають здатність накопичувати негемоване залізо. Також відзначено підвищений рівень йонів заліза у головному мозку при різних хронічних нейродегенеративних захворюваннях, зокрема при хворобі Паркінсона. У пацієнтів з розсіяним склерозом (РС) підвищений рівень церебрального заліза виявлено ще понад 20 років тому, однак тоді не було можливості провести кількісний аналіз через недосконалі інструментальні методики.

Австрійські вчені на чолі з М. Khalil провели комплексне клініко-нейропсихологічне та нейровізуалізаційне дослідження 113 хворих (78 пацієнтів з РС та 35 — з клінічно ізольованим синдромом),

порівнявши дані з контрольною групою (35 здорових осіб). Відкладання заліза в сірій речовині підкіркових структур вивчено шляхом проведення пацієнтам R2-релаксометрії.

Результати дослідження продемонстрували підвищений вміст йонів заліза в ділянці базальних гангліїв у хворих з РС порівняно з пацієнтами з клінічно ізольованим синдромом ($p < 0,001$) та контрольною групою ($p < 0,005$), який позитивно корелював з віком ($r = +0,5$, $p < 0,001$), тривалістю захворювання ($r = +0,5$, $p < 0,001$), оцінкою за шкалою EDSS ($r = +0,3$, $p < 0,005$) та негативно — зі швидкістю нейропсихічної обробки ($r = -0,3$, $p < 0,01$). Ступінчастий лінійний регресійний аналіз засвідчив, що атрофія сірої речовини — це найсильніший незалежний предиктор виявлення йонів заліза ($p < 0,001$). Отже, підвищене відкладання заліза, особливо в ділянці базальних гангліїв, у пацієнтів з РС корелює з прогресуванням захворювання. Накопичення заліза не є патогенетичним чинником розвитку РС та не передуює появі захворювання.

Судинна функція та розсіяний склероз

Fjeldstad A.S., McDaniel J., Witman M.A. et al. Vascular function and multiple sclerosis // *J. Neurol.*— 2011.— Vol. 258.— P. 2036—2042.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне дегенеративне захворювання автоімунної етіології, яке призводить до розвитку запалення в центральній нервовій системі. Побічним продуктом запального процесу є утворення вільних радикалів і розвиток оксидантного стресу. Під час клінічного загострення РС виявлено підвищення рівня С-реактивного білка (С-РБ), що також має місце при інших автоімунних захворюваннях, наприклад, при ревматоїдному артриті, який може асоціюватися з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Під час ремісії РС рівень С-РБ був нормальним, тоді як показники оксидантного стресу залишалися підвищеними.

Американські вчені провели дослідження, в якому оцінили судинну функцію та потенційну роль оксидантного стресу в пацієнтів з РС порівняно з групою здорових осіб. У 14 пацієнтів з ремітуючим

перебігом РС (середній вік — 47 ± 3 роки) та 13 осіб контрольної групи (44 ± 5 років) визначено характер реакції плечової артерії на дилатацію та вираженість реактивної гіперемії з використанням ефекту Допплера. У венозній крові пацієнтів оцінювали такі показники: рівень С-РБ, ліпідної гідропероксидази (ЛГ), супероксидної дисмутази та каталазу активність. Рівні С-РБ ($1,8 \pm 0,5$ мг/л у групі РС та $1,0 \pm 0,5$ мг/л — у контрольній групі) та ЛГ (відповідно $1,2 \pm 0,2$) і $(1,1 \pm 0,1)$ ммоль/л, дані щодо реакції плечової артерії на дилатацію та вираженість реактивної гіперемії вірогідно не відрізнялися у групах. Під час стадії ремісії у пацієнтів не виявлено підвищеного рівня показників системного запалення та оксидантного стресу. Отримані результати засвідчили, що порушення судинної функції, підвищене запалення та оксидантний стрес не є обов'язковими при РС.

Фізична інактивність при хворобі Паркінсона

Van Nimwegen M., Speelman A.D., Hofman-van Rossum E.J. et al.

Physical inactivity in Parkinson's disease // J. Neurol.— 2011.— Vol. 258.— P. 2214—2221.

У пацієнтів з хворобою Паркінсона спостерігається зменшення щоденної фізичної активності через наявність рухових розладів, втоми та апатії. Сидячий спосіб життя є небажаним, оскільки фізична інактивність — це фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, когнітивних розладів, остеопорозу і депресії. Більше того, відсутність фізичної активності може погіршити немоторні симптоми, такі як безсоння і запори. Незважаючи на важливість проблеми, досліджень фізичної активності при хворобі Паркінсона мало, а їх результати суперечливі.

Автори статті кількісно оцінили щоденну активність 699 пацієнтів з хворобою Паркінсона, порівнявши результати з даними контрольної групи осіб, які були включені в дослідження з вивчення стану здоров'я жителів Амстердама віком 55—85 років (Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)). Щоденну фізичну активність проаналізували після відповідей осіб обох груп на питання опитувальника LAPAQ (LASA Physical Activity Questionary), який

включав категорії активності як удома, так і на свіжому повітрі. Оцінювали чинник депресії та коморбідність.

Отримані результати засвідчили, що пацієнти з хворобою Паркінсона були втричі менш активними порівняно з групою контролю (29 %, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 10—44 %). Мультиваріантний регресійний аналіз продемонстрував, що більш виражена тяжкість захворювання, функціональна неспроможність у повсякденному житті та розлади ходи були пов'язані зі зменшенням щоденної фізичної активності при хворобі Паркінсона ($R^2 = 24\%$). Фізична реабілітація таких пацієнтів, розробка мотиваційних заохочень та індивідуальний підхід до кожного сприяють поліпшенню ситуації. Нині триває мультицентрове рандомізоване контрольоване дослідження ParkFit із залученням 3453 пацієнтів з хворобою Паркінсона щодо ефективності розробленої програми, спрямованої на збільшення фізичної активності таких пацієнтів. Перші результати очікуються у 2012 р.

Аспіринорезистентність у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом

Ozben S., Ozben B., Tanrikulu A.M. et al. Aspirin resistance in patients with acute ischemic stroke // J. Neurol.— 2011.— Vol. 258.— P. 1979—1986.

З позицій доказової медицини однією з груп препаратів, які подовжують життя і поліпшують його якість, визнані антитромбоцитарні засоби. Золотим стандартом антитромбоцитарної стратегії цереброваскулярних подій є Аспірин, який зменшує ризик артеріального тромбозу і який застосовують як для первинної, так і для вторинної профілактики. Даних щодо аспіринорезистентності при інсульті на сьогоднішній день недостатньо.

S. Ozben та співавт. обстежили 106 пацієнтів (середній вік — $64,9 \pm 14,6$) року, чоловіків — 53) з гострим ішемічним інсультом, які регулярно приймали Аспірин. Функцію тромбоцитів визначали методом оптичної агрегометрії з використанням експрес-аналізатора Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA (VerifyNow Aspirin). Значення ≥ 550 (ARU) свідчило про резистентність до Аспірину. Аспірино-резистентність встановлено у 35 пацієнтів. Між групами аспіринорезистентних та аспіриночутливих хворих не виявлено значущих відмінностей за середнім віком, співвідношенням статей та наявністю супутніх захворювань. Середній бал за шка-

лою NIHSS становив (15 ± 3) та (12 ± 5) бала відповідно ($p = 0,006$). У 27 пацієнтів в анамнезі був ішемічний інсульт, у 8 з них виявлено резистентність до Аспірину. Рівень госпітальної та 2-річної смертності був значно вищим у хворих з аспірино-резистентністю (20 та 5,6 % ($p = 0,038$) і 60,0 та 31,0 % ($p = 0,004$) відповідно). Результати регресійного аналізу засвідчили, що аспіринорезистентність (відношення шансів (ВШ) — 3,097, 95 % ДІ — 1,070—8,959, $p = 0,037$), вік (ВШ — 1,051, 95 % ДІ — 1,003—1,102, $p = 0,038$) та оцінка за шкалою NIHSS (ВШ — 1,208, 95 % ДІ — 1,016—1,437, $p = 0,033$) є незалежними предикторами 2-річної смертності після інсульту. Заплановано проведення досліджень, які б дали змогу уточнити механізми, які лежать в основі аспіринорезистентності, та розробити протоколи ведення таких пацієнтів. Науковці вважають, що визначення резистентності до Аспірину слід включити в рутинну практику разом з визначенням класичних ризик-чинників, таких як гіпертензія чи гіперліпідемія, при вторинній профілактиці ішемічного інсульту.

Стентування чи агресивна медична терапія при інтракраніальному артеріальному стенозі

Chimowitz M.I., Lynn M.J., Derdeyn C.P. et al., for the SAMMPRIS Trial Investigators.
Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis
// New Engl. J. Med.— 2011.— Vol. 365.— P. 993—1003.

Атеросклеротичний внутрішньочерепний артеріальний стеноз — відомий чинник ризику розвитку первинного і повторного інсульту. Є дві стратегії лікування: 1) агресивна медикаментозна терапія, тобто поєднання антитромбоцитарної терапії та інтенсивної корекції чинників ризику; 2) кризьшкірна транслюмінальна ангіопластика і стентування. Що стосується останнього, то self-expanding Wingspan stent (стент, який самостійно розкривається «як помах крила») — це єдиний стент, офіційно затверджений FDA для використання у хворих з атеросклеротичним внутрішньочерепним 50—99 % артеріальним стенозом, з транзиторною ішемічною атакою (TIA) або інсультом в анамнезі на тлі прийому антитромботичної терапії.

Група вчених на чолі з M.I. Chimowitz провела проспективне рандомізоване дослідження, в яке послідовно включили 451 пацієнта з інсультом або TIA та ангіографічно верифікованим стенозом 70—99 % магістральної внутрішньочерепної артерії. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від схеми лікування: лише агресивна медикаментозна терапія або агресивна медикаментозна терапія та проведення кризьшкірної транслюмінальної ангіо-

пластики і стентування. Агресивна медикаментозна терапія передбачала прийом Аспірину (325 мг/добу) та клопідогрелю (75 мг/добу) протягом 90 днів після включення в дослідження, корекцію підвищеного систолічного артеріального тиску, рівня холестерину, цукру в крові, відмову від куріння, зменшення маси тіла та дозоване фізичне навантаження. Первинною кінцевою точкою був інсульт або смерть протягом 30 днів після включення.

Дослідження було передчасно зупинене через те, що частота інсульту або смерті протягом 30 днів становила 14,7 % у групі кризьшкірної транслюмінальної ангіопластики та стентування порівняно з 5,8 % у групі, де застосовували лише медикаментозну терапію ($p = 0,002$). Незважаючи на невелику кількість пацієнтів, імовірність виникнення інсульту або смерті значно відрізнялася за період одnorічного спостереження: 20 % — у групі кризьшкірної транслюмінальної ангіопластики та стентування, 12,2 % — у групі, де застосовували лише медикаментозну терапію ($p = 0,009$). Частота інсультів у групі кризьшкірної транслюмінальної ангіопластики та стентування була вищою в міжпроцедурний період.

Підготувала К.В. Антоненко

ЗАХИСТ ДИСЕРТАЦІЙ

Спеціалізована вчена рада Д 26.613.01 (14.01.15 — нервові хвороби)
станом на травень 2012 року

Захищено дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук:

- Мардзвік Володимир Михайлович
«Церебральний інсульт у осіб молодого віку: особливості діагностики, клініки та лікування»;
- Фартушна Олена Євгенівна
«Патогенетичні підтипи транзиторних ішемічних атак: особливості неврологічної клініки, гемодинаміки та лікування»;
- Кононець Оксана Миколаївна
«Клінічні та параклінічні характеристики попереково-крижових монорадикулярних та полімонорадикулярних синдромів у хворих на цукровий діабет»;
- Назар Оксана Василівна
«Покращення ефективності комплексної реабілітації дітей зі спастичними варіантами церебрального паралічу»;
- Дельва Дмитро Юрійович
«Корекція клітинно-мембранної дисфункції в комплексному лікуванні епілепсії у дітей та підлітків».

Захищено дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

- Гриб Вікторія Анатоліївна
«Патогенетичні аспекти та лікування поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу».

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте отримувати «Український неврологічний журнал» у 2012 році, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 173, 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. У призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату 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»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
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»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
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

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 відповідність методики їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3—5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути 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, ЕХОГРАМИ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, [табл. 1](#), [рис. 2](#).

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

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

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

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

Статті надсилати на адресу:

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

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