

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 2 (27)
2013

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку
наукових фахових видань України

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

Журнал зареєстровано в наукометричних
системах РІНЦ та Google Scholar

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2013

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

О. К. Напреєнко (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. І. Боброва (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

І. З. Самосюк (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

В. В. Кузнецов (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. М. Дзюба (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Т. І. Негрич (Львів)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 5-ВР від 24.05.2013 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Дизайн та верстка

В. С. Мамчич
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

(44) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: vitapol@i.com.ua

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 1480 від 26.08.2003 р.

Ум. друк. арк. 16,97

Замовлення № 0213N

Наклад — 2100 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 10.06.2013 р.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

© Український неврологічний журнал, 2013 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2013

Передплатний індекс 96474

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

реклама

реклама

7 Вступне слово редактора

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

8 Рассеянный склероз: нерешенные проблемы и перспективы исследований

Д.В. МАЛЬЦЕВ

Multiple sclerosis: unsolved problems and the prospects for research
D.V. MALTSEV

ЛЕКЦІЇ

17 Обґрунтування топічного діагнозу в неврології

Т.І. ІЛЛЯШ

Justification of the topical diagnosis in neurology
T.I. ILLYASH

20 Нарушение дыхания при патологии центральной нервной системы

В.И. БОБРОВА, С.Н. НИКИФОРОВ

Violation of breathing at pathology of the central nervous system
V.I. BOBROVA, S.N. NIKIFOROV

ОГЛЯДИ

28 Розсіяний склероз і вітамін D

Л.Б. ОРИНЧАК

Multiple sclerosis and vitamin D
L.B. ORYNCHAK

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

34 Оценка функционального состояния мозга по показателям когнитивных вызванных потенциалов P300 и акустических стволовых вызванных потенциалов у больных, перенесших полушарный ишемический инсульт

І.А. ГРИГОРОВА, А.А. ГЕЛЕТКА, О.А. ТЕСЛЕНКО

Examination of brain functional state and brainstem evoked responses with the method of evoked potentials P300 and acoustic brainstem evoked responses in patients with hemispheric ischemic stroke
I.A. GRYGOROVA, A.A. GELETKA, O.A. TESLENKO

39 Стан екстра- та інтракраніального кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу

Я.А. САЄНКО, А.В. КОВАЛЕНКО, Б.М. МАНЬКОВСЬКИЙ

Extra- and intracranial blood circulation in patients with type 1 diabetes mellitus
Ya.A. SAENKO, A.V. KOVALENKO, B.M. MANKOVSKY

45 Сравнительный анализ когнитивных расстройств и МРТ-картины при рассеянном склерозе у пациентов разных возрастных групп

Л.І. СОКОЛОВА, М.М. СЕПИХАНОВА

Comparative analysis of cognitive disorders and MRI image under disseminated sclerosis in patients of different age groups
L.I. SOKOLOVA, M.M. SEPIKHANOVA

50 Влияние блокаторов глутамата (антагонистов NMDA-рецепторов) на когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона

І.Н. КАРАБАНЬ, Н.В. КАРАСЕВИЧ, М.А. ЧИВЛИКЛИЙ, Н.А. МЕЛЬНИК, О.В. КРИЦКАЯ

Effects of glutamate blockers (NMDA-receptor antagonists) on cognitive functions in patients with Parkinson's disease
I.N. KARABAN, N.V. KARASEVYCH, M.A. CHIVLIKLIY, N.A. MELNYK, O.V. KRYTSKA

59 Характеристика мішкоподібних аневризм басейну передньої мозкової/ передньої з'єднувальної артерії, які було прооперовано ендovasкулярним методом з використанням відокремлюваних спіралей

Д.В. ЩЕГЛОВ

Characteristics of intracranial saccular aneurysms located in the anterior cerebral and anterior communicating arteries, which were coiled
D.V. SCHEGLOV

65 Изучение и рациональная фармакотерапия вегетативного дисбаланса у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения

І.В. ЮРОВ, В.А. КАТРИЧ, Д.В. ПАВЛЕНКО, А.В. ХОРУЖНАЯ

Study and rational pharmacotherapy of vegetative imbalance for patients with chronic brain circulation impairment
I.V. YUROV, V.A. KATRICH, D.V. PAVLENKO, A.V. KHORUZHNA

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- 70 Сирингомиєлія**
(Аналитический обзор и клинические наблюдения)
Т.В. МИРОНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО, М.Г. ЧИТАЛАДЗЕ, В.Н. ВАСИЛЕНКО
Syringomyelia
(Analytical review and clinical supervisions)
T.V. MYRONENKO, M.O. MYRONENKO, M.G. CHITALADZE, V.N. VASILENKO
- 78 Предварительные сравнительные результаты**
поясничной микроэндоскопической дискэктомии и микродискэктомии
Е.И. СЛЫНЬКО, А.П. ГУК, А.М. ЗОЛОТОВЕРХ, В.А. ХОНДА, И.И. АЛЬ-КАШКИШ
Preliminary comparative results of the lumbar
micro endoscopic discectomy and micro discectomy
Ye.I. SLYN'KO, A.P. GUK, A.M. ZOLOTOVERKH, V.O. KHONDA, I.I. AL-QASHQISH
- 83 Технические аспекты эндоваскулярной эмболизации обильноваскуляризованных опухолей**
интра- и экстракраниальной локализации и шеи
Д.В. ЩЕГЛОВ, В.Н. ЗАГОРОДНИЙ, Д.Г. МАМЕДОВ, Х.Э. УЛУТАБАНЧА
Technical aspects of endovascular embolization of hypervascular tumors
of intra-, extracranial and neck localization
D.V. SCHEGLOV, V.N. ZAGORODNIY, J.G. MAMMADOV, H.E. ULUTABANCHA

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

- 88 Ривастигмин: новые возможности в фармакотерапии деменций**
С.Г. БУРЧИНСКИЙ
Rivastigmin: new possibilities in pharmacotherapy of dementia
S.G. BURCHINSKY
- 101 Предикторы вибору сценаріїв призначення**
агоністів дофамінових рецепторів при хворобі Паркінсона: ропінірол
С.П. МОСКОВКО, М.О. КИРИЛЬЧУК, Г.С. МОСКОВКО
Predictors of dopamine receptors agonists administration choice
in Parkinson's disease therapy: ropinirole
S.P. MOSKOVKO, M.O. KYRYLCHUK, G.S. MOSKOVKO
- 105 Клинико-диагностические и терапевтические особенности алкогольной энцефалопатии**
О.А. ТЕСЛЕНКО
Clinical diagnostic and therapeutic features of alcohol encephalopathy
O.A. TESLENKO
- 118 ГАМК-ергічна корекція у психоневрології: ретроспектива та сучасність**
М.М. ПРОКОПІВ, Л.І. СОКОЛОВА
Gamma aminobutyric acid correction in psychoneurology: retrospective and modern review
M.M. PROKOPYV, L.I. SOKOLOVA

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 123 Влияние физиологической беременности и родов на формирование и течение**
экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита как модели рассеянного склероза
П.В. ВОЛОШИН, Т.М. ВОРОБЬЁВА, Н.П. ВОЛОШИНА, В.В. ГЕЙКО
Influence of physiological pregnancy and delivery on forming and clinical course
of experimental autoimmune encephalomyelitis as a model of multiple sclerosis
P.V. VOLOSHYN, T.M. VOROBJOVA, N.P. VOLOSHYNA, V.V. GEYKO
- 132 Влияние предшествующей беременности и родов**
на течение экспериментального энцефаломиелимита у крыс
Т.М. ВОРОБЬЁВА, А.В. ШЛЯХОВА, Е.В. ВЕСЕЛОВСКАЯ
The influence of previous pregnancy and labor on the course of experimental multiple sclerosis in rats
T.M. VOROBJOVA, A.V. SHLAKHOVA, E.V. VESELOVSKAJA

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

- 138 За матеріалами зарубіжних видань**
Підготувала К.В. АНТОНЕНКО
By the foreign publications
Prepared by K.V. ANTONENKO
- 142 До уваги передплатників**
- 143 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Шановні колеги!

Сучасний розвиток інформаційного простору вимагає чіткої систематизації та обліку. Робота з літературними джерелами — невід’ємна частина будь-яких наукових досліджень. Звернення тих чи інших пошуковців до певного літературного джерела свідчить про наукову цінність статті й визначає індекс цитування автора. Ці показники є визначальними, коли йдеться про науковий потенціал не лише окремого вченого, а й країни, в якій він працює.

*Більшість доступної сьогодні наукової інформації згуртовано в наукометричних базах. Зокрема, до однієї з найпотужніших з них — Scopus — входять відомі у світі неврологічні журнали *Neurology*, *Stroke*, *Annals of Neurology*, *Neuropsychology* та інші. «Український неврологічний журнал» сьогодні індексується пошуковою системою Google Scholar Академія та зареєстрований у наукометричній системі РІНЦ (російський індекс наукового цитування).*

Належність журналу до цих баз вимагає нових правил оформлення статей і співпраці з авторами з метою точної їх ідентифікації в різних пошукових системах. Редакція «Українського неврологічного журналу» і надалі буде підтримувати високий рівень видання та відповідність його сучасним стандартам.

Чекаємо на ваші статті.

*З найкращими побажаннями
головний редактор
доктор медичних наук, професор*

Л.І. Соколова



Д.В. МАЛЬЦЕВ

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

Рассеянный склероз: нерешенные проблемы и перспективы исследований

Несмотря на большое количество публикаций, в теории рассеянного склероза остается много проблем, без решения которых невозможен дальнейший прогресс в диагностике и лечении. Освещены белые пятна в патогенезе этой болезни и указаны направления дальнейших исследований, результаты которых позволили бы оптимизировать существующие диагностические и терапевтические алгоритмы.

Ключевые слова: рассеянный склероз, микробные триггеры, иммунодефицит, иммунотерапия.

Рассеянный склероз (РС) — распространенное аутоиммунное заболевание нервной системы, являющееся важной медико-социальной проблемой современности. Несмотря на обилие публикаций и достигнутый прогресс в понимании его патогенеза, остается много принципиальных вопросов, на которые до сих пор не получен исчерпывающий ответ. В последнее десятилетие наблюдается несоответствие между достижениями микробиологии и иммунологии в области РС и действующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов. В настоящей публикации освещены белые пятна в патогенезе болезни и намечены наиболее перспективные направления исследований, результаты которых будут способствовать оптимизации диагностических и лечебных алгоритмов.

Инфекционные агенты

Впервые было отмечено, что РС может быть ассоциирован с вирусом кори, поскольку у пациентов зачастую выявляют аномально высокий титр антител к этому вирусу. Сегодня для многих это покажется устаревшим фактом, однако исследования, проведенные в последнее время, снова привлекли внимание к упомянутой ассоциации [8, 19]. Существует мнение, что высокий титр антител к вирусу кори у пациентов с РС может быть следствием полик-

лональной активации В-лимфоцитов под влиянием EBV [8]. Именно EBV рассматривают как основной триггер РС [39]. Однако накопилось много данных о роли других вирусов герпеса — HHV-6 и VZV [22, 25, 26]. Реже провокатором болезни может быть *M. pneumoniae* [109], а еще реже — эндогенные ретровирусы [79]. Напротив, CMV-инфекция ассоциирована со сниженным риском развития РС [112]. Подобное положительное влияние ранее описано для HHV-7 по отношению к синдрому Уэста у детей [75]. Относительно новыми данными являются доказательства причастности HSV-1 к возникновению РС [37]. Описано как непосредственное воздействие вируса [32], так и опосредованное — через активацию других инфекционных агентов, особенно ретровирусов [79]. Таким образом, РС является гетерогенным состоянием по провоцирующим факторам. Возможно, именно это и определяет клиническую неоднородность самого РС.

Главным механизмом срыва иммунной толерантности считают молекулярную мимикрию антигенных микробных агентов под молекулы мозга, но степень такой мимикрии, равно как и задействованные антигенные детерминанты, существенно отличаются в зависимости от инфекции [28, 95, 96]. В то же время, показано, что инфекционные факторы не только запускают, но и поддерживают аутоиммунную реакцию при РС. Так, продемонстрировано, что реактивация вируса

© Д.В. Мальцев, 2013

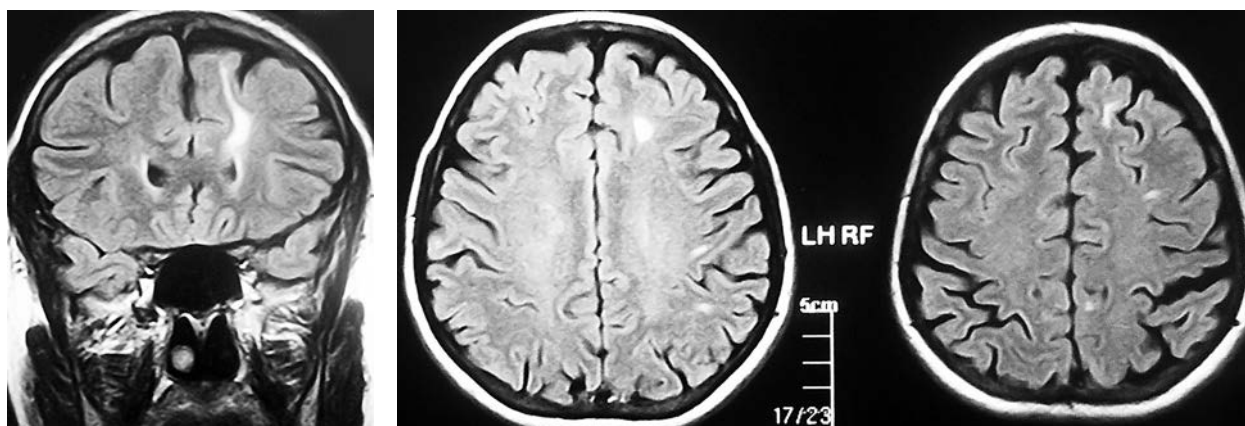


Рис. 1. Мультифокальний лейкоенцефалит EBV-етиології (собственне спостереження)

совпадає з обостреннями хвороби [48]. Поки накоплено мало даних про вплив мікробного агента на клінічну картину і течення РС. Однак є підстави вважати, що вірус кори викликає переважно первинно-прогресуючі форми хвороби [19], а EBV і HHV-6 асоційовані з рецидивуюче-ремітуючим теченням РС [11]. Тем не менше, при HHV-6-інфекції частіше зустрічаються атипичні форми хвороби, ніж при EBV [81]. VZV, по-видимому, асоційований з вторинно-прогресуючим РС [77]. Неясно, як впливають на течення РС *M. pneumoniae*, ретровіруси та комбінації мікроорганізмів. Якщо ці дані будуть підтверджені та доповнені в наступних дослідженнях, можна буде створити класифікацію РС залежно від інфекційного фактора. Описані також випадки зворотної зв'язку — реактивації герпесвірусів під впливом РС, наприклад, активації HSV-1 з гангліона в області трійничного нерва [94].

Не слід забувати, що не тільки аутоімунний процес, але й самі віруси здатні індукувати демієлінізацію, уражаючи шваннівські клітини та індукуючи запальну реакцію. Так, описані неодинокі випадки мультифокального демієлінізуючого лейкоенцефаліта, викликаного HHV-6 та EBV, які було важко диференціювати від РС [9, 16, 21, 59, 73, 82] (рис. 1).

В одній з недавніх публікацій ми повідомили про 4 випадки HHV-6-енцефаліта, при яких вимагалася ретельна диференціальна діагностика з прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією та РС [4]. VZV-вазкулопатія малих церебральних судів також дуже нагадує РС за нейровізуалізаційними ознаками, хоча осередки при цій патології є лакунарними інфарктами, а не пляшками демієлінізації (рис. 2).

Ми описали реактивовану VZV-інфекцію у молодого пацієнта з послідовним ураженням спинного мозку, церебральних судів та зорового нерва, дуже нагадує РС [5].

K. Naman і співавт. повідомили про мультифокальний демієлінізуючий енцефаліт, викликаний HSV-1, який імітував РС за клінічними симптомами, МР-ознаками та теченням [45]. Випадок ретроульбарного неврити описано при EBV- та HHV-6-інфекції [12, 68].

E. Merelli і співавт. рекомендують розрізняти вірусні та аутоімунні обострення при РС, особливо — при HHV-6-інфекції, що важливо для підбору адекватної терапії. Автори описали поєднання РС з HHV-6-лейкоенцефалітом, причому останній імітував екзацербацию аутоімунної хвороби [69]. R.L. Singhal і L.C. Corman доповіли

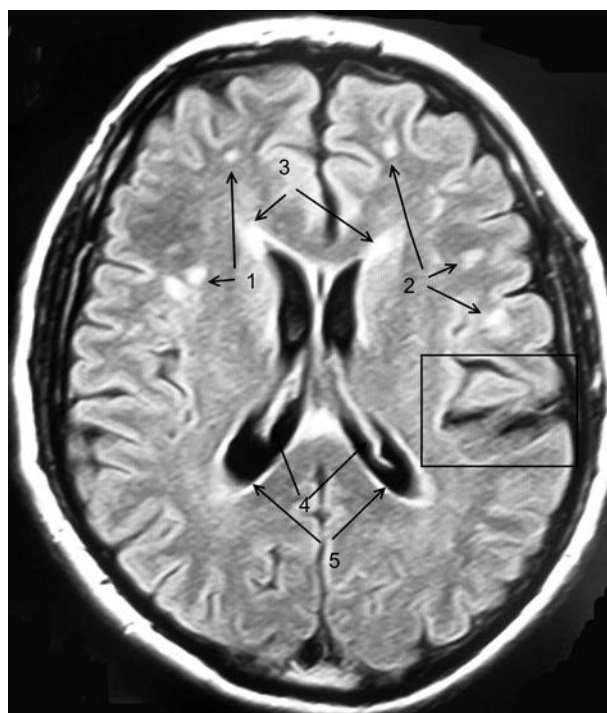


Рис. 2. Вазкулопатія малих церебральних судів VZV-етиології (собственне спостереження)

1, 2 — осередки лакунарних інфарктів; 3, 5 — лейкоареоз; 4 — дилатація жовчужкової системи; фокальна атрофія позначена квадратом

о подостром HSV-1-энцефалите, развившемся на фоне РС и сопровождавшемся появлением новых клинических симптомов и очагов на МРТ, которые можно было спутать с обострением аутоиммунной болезни [91]. Кроме того, поражения, связанные с VZV-васкулопатией, могут формироваться на фоне существующего РС, что усложняет диагностику [85]. Как показывает практика, у пациентов с РС все имеющиеся симптомы обычно автоматически связывают именно с аутоиммунным процессом, игнорируя клинично-инструментальные проявления возможной вирусной нейроинфекции. Необходимо разработать четкие критерии дифференциальной диагностики вирусных и аутоиммунных атак при РС, что невозможно без рационального использования микробиологических и иммунологических тестов.

Иммунологические тесты

Краеугольным камнем диагностики аутоиммунных болезней считают проведение иммунологических тестов, выявляющих специфический субстрат аутоиммунной реакции — аутоантитела и аутореактивные клетки. При РС до сих пор не используют иммунологические тесты, а диагноз устанавливают по клинично-инструментальным данным. Этим объясняются многочисленные диагностические ошибки.

На сегодняшний день опубликовано много работ, в которых анализируют наиболее типичные ошибки в диагностике РС. V.V. Brinar и M. Nabek выделяют основные и второстепенные инфекционные заболевания, которые часто путают с РС. К первым относят болезнь Уиппла, нейроборрелиоз, сифилис, ВИЧ-энцефалопатию, бруцеллез, HHV-6-лейкоэнцефалит, гепатит С, микоплазменный энцефалит и болезнь Крейтцфельда — Якоба, а ко вторым — болезнь кошачьей царапины, вызванную *Bartonella hensellae*, средиземноморскую лихорадку риккетсиозной этиологии и лептоспироз мозга [20]. Не следует также забывать о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызванной JC-вирусом [36]. L.R. Veeravolu и соавт. описали случай HTLV-1-нейроинфекции, напоминающий РС [15]. J.R. Berger и соавт. сообщили о менингоэнцефалите, вызванном вирусом Коксаки группы В, который был похож на РС [17]. Более того, даже системная HSV-2-инфекция может напоминать РС и быть причиной диагностической ошибки, как описали W.B. White и соавт. [108].

К неинфекционным болезням, имеющим сходные с РС клинично-инструментальные признаки, следует отнести антифосфолипидный синдром [51], нейроформу синдрома Шегрена [97], оптическую невропатию Лебера [64, 102] (рис. 3), параинфекционные неврологические поражения [103], целиакию [67], полигландулярный аутоиммунный синдром [35], аденолейкодистрофию у женщин-гете-

розигот [92], узелковый периартериит [105], синдром Muckle — Wells [31] и некоторые случаи генетически детерминированного нарушения митохондриальной β -оксидации [83]. Большое значение имеет дифференциальный диагноз с оптикомиелитом Девика и мультифазным диссеминированным энцефаломиелитом, поскольку терапия, модифицирующая течение РС, может навредить таким больным [27].

Предложен специальный термин «болезнь, напоминающая РС» (multiple sclerosis-like disease), который охватывает все случаи различных заболеваний, при которых часто ошибочно устанавливают диагноз РС [35]. Только использование иммунологических тестов, объективизирующих специфический субстрат аутоиммунной реакции при РС, позволит избежать многочисленных диагностических ошибок и проволочек с назначением адекватной терапии.

На сегодняшний день известно, по крайней мере, три механизма аутоагрессии при РС, каждый из которых может быть оценен в лабораторных исследованиях. Эти тесты доступны в Украине, однако их часто не используют. Классическим является Th1-опосредованный путь, связанный с аутоантителами к основному белку миелина и заканчивающийся реакцией антитело-зависимой цитотоксичности в ткани ЦНС [28]. Позже был открыт механизм, опосредованный Th17, в результате которого в мозге накапливаются сенсibilизированные нейтрофилы [101]. Также в патогенезе РС принимают участие специфические цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты [50, 54]. Есть основания полагать, что каждый механизм по-своему влияет как на характер очагов демиелинизации на МР-снимках, так и на течение и прогноз болезни, а также на чувствительность к препаратам терапии, модифицирующей течение РС. Однако эти связи еще предстоит изучить, так как имеющихся данных явно не достаточно для выводов. Когда такие связи будут детально охарактеризованы, мы получим несколько информативных диагностических и прогностических лабораторных тестов при РС. Использо-

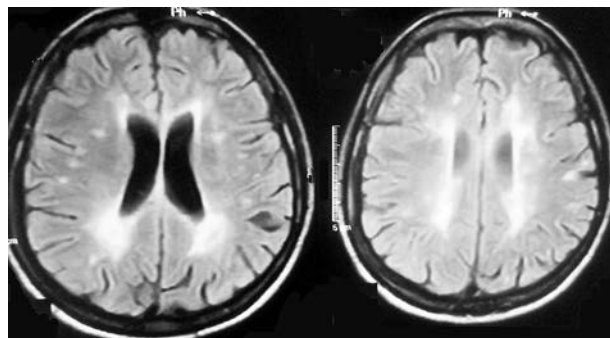


Рис. 3. Оптическая невропатия Лебера «плюс» с МР-картиной болезни, напоминающей РС (собственное наблюдение)

ние антител к аквапорину-4 для дифференциальной диагностики РС и оптикомиелита Девика рассматривают как перспективный тест при РС [52].

Иммунологические тесты позволяют также установить первичный иммунодефицит, осложнением которого может быть РС. G. Lamougeux и соавт. рассматривали РС как мультиспецифическую иммунодефицитную болезнь еще в 1977 г. [65]. Теория иммунодефицита может объяснить семейные случаи РС [107], дебют болезни в молодом возрасте, реактивацию оппортунистических микроорганизмов, сочетание с другими аутоиммунными расстройствами, например, буллезным пемфигидом [60], и чувствительность к иммунотерапии [41]. Согласно нашему опыту, изолированный дефицит естественных киллеров и дефицит молекулы CD16 являются наиболее частыми первичными иммунодефицитами, опосредующими развитие РС. S. Koch и соавт. в 2005 г. продемонстрировали ассоциацию РС с генетически детерминированным дефицитом ILT6 естественных киллеров [61]. Позже G. Kabalak и соавт. показали связь этого первичного иммунодефицита с синдромом Шегрена, нейроформы которого весьма напоминают РС [58]. K.P. Wandinger и соавт. выявили функциональный дефицит киллерных клеток у пациентов с РС, заключающийся в аномально низкой продукции интерферонов I типа и ИЛ-2 [106]. Мы описали ассоциацию РС с семейным дефицитом больших гранулярных лимфоцитов, основу которых составляют естественные киллеры [3], а также с дефицитом IgE [2]. E. Merelli и соавт. показали, что во время обострения РС количество естественных киллеров в ликворе крайне низкое, что отличало его от других воспалительных заболеваний ЦНС [70]. Риск развития РС у пациентов с дефицитом естественных киллеров можно объяснить сниженным надзором за эндогенными вирусами, выступающими в роли провокаторов аутоиммунной реакции. Действительно, в клинической картине изолированного дефицита естественных киллеров преобладают рецидивирующие герпесвирусные инфекции [76]. R. Rizzo и соавт. недавно описали неэф-

фективный ответ со стороны естественных киллеров по отношению к HSV-1 у пациентов с РС из-за нарушенной экспрессии KIR2DL2 [87]. В то же время, J. Nao и соавт. показали, что резидентные естественные киллеры в ЦНС в норме угнетают активность Th17, обеспечивая профилактику аутоиммунных осложнений при действии инфекционных триггеров [46]. Поэтому ассоциацию дефицита естественных киллеров и РС можно объяснить также нарушением иммунорегуляторных механизмов, препятствующих аутоагрессии. Кроме того, показано значение полиморфизма гена IRF5 как фактора высокого риска развития РС [100]. Иногда РС может быть связан с первичной нейтропенией, как сообщают E.J. Munzel и соавт. [71]. В нашей практике также имел место подобный случай (рис. 4). Такое сочетание может создавать препятствия для назначения средств профилактической терапии РС, угнетающих миелопоэз. Мы разрешили эту проблему за счет базисных препаратов для лечения идиопатической нейтропении.

Существуют, по крайней мере, 4 сообщения об ассоциации РС с дефицитом IgA [53, 78, 86, 99] и 2 публикации — о связи с первичным дефицитом компонента комплемента C2 [18, 98]. Эти случаи могут объяснить эффективность внутривенной иммуноглобулинотерапии при РС у некоторых пациентов [62]. R.A. Clarke и соавт. описали РС в семье с синдромом Луи — Барр [29]. Существуют несколько сообщений о связи РС с точечными мутациями в гене PTPRC, приводящими к дефициту CD45 [55].

Иногда сами иммунодефициты имитируют РС, что может стать причиной диагностической ошибки. M.K. Jensen и соавт. описали EBV-положительную первичную лимфому ЦНС у монозиготных близнецов с общим переменным иммунодефицитом, которую было трудно отличить от РС по клинико-нейровизуализационным признакам [57]. M.G. Hadfield и соавт. доложили о множественных очаговых поражениях мозга при хронической гранулематозной болезни, очень похожих на таковые при РС [44]. Описана также мультифокальная демиелинизация при мутации TNFRSF1A R92Q [47] и синдроме Muckle — Wells [31]. Мы показали, что множественные очаги демиелинизации, вызванные HHV-6, могут наблюдаться у пациентов с дефицитом миелопероксидазы фагоцитов [4].

Если говорить о связи вторичных иммунодефицитов и РС, то следует выделить дефицит витамина D, приводящий к дисфункции регуляторных Т-клеток и повышенному риску аутоагрессии [88]. На сегодняшний день рекомендуют принимать витамин D₃ и кальций как вспомогательную терапию при РС [84]. В то же время, ВИЧ может имитировать РС путем индукции мультифокальной энцефалопатии [30].

Таким образом, внедрение иммунологических тестов поможет в диагностике и лечении РС сразу

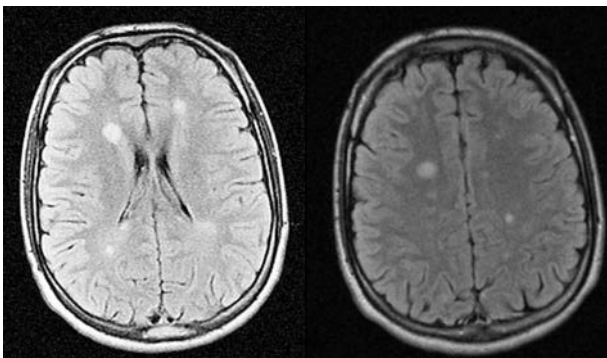


Рис. 4. РС у пациента с идиопатической нейтропенией (собственное наблюдение)

на нескольких уровнях, поэтому проведение дальнейших исследований в этом направлении весьма перспективно и актуально.

Лечебные стратегии

Несмотря на успешную апробацию большого количества препаратов, на сегодняшний день именно β -интерфероны и глатирамера ацетат являются основой профилактической терапии РС. Эффективность глатирамера ацетата не превышает 30—40 %, и его действие затрагивает лишь один механизм патогенеза болезни, опосредованный Th1 [93]. Бета-интерфероны воздействуют сразу на два механизма — Th1-опосредованный, уменьшая проницаемость гематоэнцефалического барьера и изменяя экспрессию ряда провоспалительных субстанций, и Th17-индуцированный, угнетая накопление сенсibilизированных нейтрофилов в ткани ЦНС [101]. По-видимому, эти отличия объясняют более высокую эффективность β -интерферонов как средств базисной терапии РС, по данным некоторых исследований, достигающую 60—70 %. Недавно установленным механизмом иммуномодулирующего воздействия β -интерферонов является подавление экспрессии TLR-9, принимающего участие в патогенезе РС [13]. Однако механизм действия этих препаратов может быть шире, нежели постулируется ныне. Так, существует ряд публикаций, указывающих на прямой противовирусный эффект β -интерферонов по отношению к герпетическим агентам у пациентов с РС [10, 34, 40, 42, 49]. Более того, у больных, принимающих эти препараты, снижаются частота и тяжесть ОРВИ, что указывает на более широкий противовирусный потенциал терапии [74]. T. Petersen и соавт. продемонстрировали подавление эндогенных ретровирусов HERV-N и HERV-W у пациентов с РС под влиянием препарата β -интерферона [80]. Н.Я. Спивак и соавт. показали, что прямой противовирусный эффект β -интерферонов в зависимости от условий эксперимента в 10—100 раз выше, чем у α -интерферонов, которые являются общепризнанными противовирусными агентами [7]. Об эффективности β -интерферонов при дефиците естественных киллеров стало известно еще в 80-х годах прошлого столетия [14, 111]. J. Jaworska и соавт. выявили способность HHV-6 подавлять продукцию эндогенных β -интерферонов в организме человека [56]. Поэтому такие препараты можно рассматривать и как противомикробные агенты, и как средства базисной терапии иммунодефицита, лежащего в основе многих случаев РС. В то же время, не ясна эффективность β -интерферонов при РС, индуцированном микоплазменной инфекцией, априори менее чувствительной к подобной терапии, чем герпесвирусы. По-видимому, рациональное использование микробиологических и иммунологических тестов позволит улучшить под-

бор средств терапии, модифицирующей течение РС, который сегодня проводят эмпирически.

В последнее время наметилась тревожная тенденция к возврату к иммуносупрессивным методам профилактического лечения РС, которые потерпели фиаско в недавнем прошлом, уступив место иммунотерапии. Новые иммуносупрессивные препараты зачастую дают более быстрый эффект, чем иммунотерапевтические агенты, подобно глюкокортикоидам во время обострений. Однако безопасность такой терапии сомнительна, особенно — в долгосрочной перспективе. Об ассоциации приема натализумаба с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией стало известно благодаря наблюдениям при РС и болезни Крона. Недавно A. Kwiatkowski и соавт. описали случай височного долевого некротически-геморрагического энцефалита HSV-1-этиологии после назначения натализумаба у 36-летней женщины с РС [63]. E.S. Shenoy и соавт. сообщили о HSV-2-менингите при приеме натализумаба [90]. Более того, K. Yao и соавт. показали, что натализумаб приводит к усилению репродукции HHV-6 в олигодендроцитах больных РС из-за снижения иммунного надзора [110]. A. Schweikert и соавт. сообщили о развитии первичной лимфомы ЦНС у пациента с РС, получавшего натализумаб [89]. Как продемонстрировали L. Costelloe и соавт., алемтузумаб оказался несколько эффективнее β -интерферона при ремиттирующем РС, однако в трети случаев индуцировал другие аутоиммунные осложнения, чаще всего — тиреоидит [33]. H. Nakano и соавт. сообщили о развитии neuromyelitis optica и VZV-менингита под влиянием митоксантрона у пациента с РС. Тяжесть осложнений терапии существенно превышала таковую самого РС [72]. A. Caruso и соавт. описали угрожающий жизни DIHS/DRESS у пациента с РС, принимающего митоксантрон [23]. Как известно, это осложнение сегодня связывают с HHV-6-инфекцией. Финголимод может вызывать ухудшение клинической и нейровизуализационной картины РС, как было показано в нескольких недавних исследованиях [24, 43, 104]. Ухудшение состояния при приеме финголимоды возможно также вследствие индукции реактивации герпесвирусов. Так, J.N. Ratchford и соавт. описали развитие VZV-энцефалита и васкулопатии церебральных сосудов у пациента с РС, принимавшего этот селективный цитостатик [85].

Учитывая доказанную роль некоторых инфекционных агентов в патогенезе РС, перспективной представляется профилактическая антимикробная терапия при этой болезни. В этом направлении уже сделаны первые шаги, однако еще очень мало известно об эффективности подобного подхода к лечению. J. Луске и соавт. продемонстрировали пользу от профилактической терапии ацикловиром в дозе 800 мг трижды в сутки у пациентов с

ремиттирующим РС в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n = 60) [66]. В то же время, применение валацикловира ассоциировалось только с тенденцией к клинико-инструментальному улучшению, однако исследованию не хватило статистической мощности для однозначных выводов об эффективности апробируемого терапевтического подхода [38]. В недавнем исследовании, проведенном под руководством Л.И. Соколовой, показана польза от противовирусного лечения при РС [6]. Наши наблюдения также указывают на положительное влияние ациклических аналогов гуанозина. Напротив, рокситромицин, подавляющий *M. pneumoniae*, оказался бесполезным в профилактической терапии РС [109]. Тем не менее, С.К. Евтушенко в известной монографии по РС у детей указывает на пользу от применения антибиотиков у некоторых пациентов [1]. К сожалению, во многих из исследований не проведен надлежащий микробиологический контроль, что могло повлиять на результаты испытания. Действительно, ациклические аналоги гуанозина не воздействуют на такие инфекционные агенты, как вирус кори, ретровирусы и *M. pneumoniae*, с которыми мог быть ассоциирован РС у некоторых пациентов, принимавших участие в исследованиях. С другой стороны, рокситромицин потенциально полезен только при РС, индуцированном микоплазменной инфекцией, что требовало специального отбора пациентов, который не проводили. Помимо этого, следует проверять, действительно ли достигнуто подавление интересующего микроба под влиянием испытываемого препарата в организме конкретного больного, чтобы избежать случаев резистентности, которые могут повлиять на результат исследования. Нельзя допускать подмену понятий, когда утверждение о несостоятельности лечебного подхода базируется на данных о несовершенстве апробированного медикамента. Необходимы дальнейшие исследования в области профилактической противомикробной терапии при РС с тщательно продуманным дизайном.

Заклучение

Новые достижения в области микробиологии и иммунологии подрывают основы устоявшейся концепции о сугубо аутоиммунной природе РС, а также ставят под сомнение представления о цельности и самостоятельности болезни. P.K. Stys задает справедливый вопрос: является ли РС действительно аутоиммунной болезнью или всего лишь реакцией [93]? Слишком велики отличия между концентрическим склерозом Балло, марбургским вариантом и классическим рецидивирующе-ремиттирующим РС. Даже в рамках ремиттирующей формы болезни отмечается широкая вариабельность по времени дебюта, частоте и тяжести атак, зонам поражения нервной системы, клиническим симптомам, исходам и чувствительности к терапии.

Открытия в области микробиологии и иммунологии объясняют неоднородность РС разнообразием микробных триггеров, иммунопатологических механизмов и иммунодефицитов, лежащих в основе болезни. Есть основания полагать, что комплекс проявлений, который мы ныне именуем РС, на самом деле является не одной болезнью, а группой гетерогенных синдромов различных заболеваний со сходной клинико-инструментальной картиной. Это объяснило бы беспрецедентную неоднородность РС и невозможность идентификации одной причины болезни. Подобные изменения сегодня происходят и в учении о бронхиальной астме. Тем не менее, последние достижения в понимании патогенеза РС открывают новые многообещающие пути оптимизации диагностики и терапии. В изменении традиционных взглядов нет ничего плохого, если эти трансформации основываются на доказательствах, ведь в конечном итоге мы все, пациенты, врачи и функционеры Министерства здравоохранения, заинтересованы в достижении прогресса в профилактике и лечении РС, который невозможен без понимания истинной природы болезни. Однако необходимо еще много потрудиться, чтобы проникнуть в неизвестные глубины патогенеза РС.

Литература

1. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей.— К., 2009.— 250 с.
2. Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., Царик В.В. Клініка, діагностика і лікування ізольованого дефіциту IgE: огляд літератури і описання клінічних випадків // Імунологія та алергологія.— 2012.— № 3.— С. 5—21.
3. Мальцев Д.В. Клинический полиморфизм семейного дефицита больших гранулярных лимфоцитов // Клин. иммунол., аллергол., инфектол.— 2009.— № 3 (22)— С. 36—40.
4. Мальцев Д.В. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом герпесу людини 6-го типу // Укр. мед. часопис.— 2012.— № 1 (87)— С. 136—142.
5. Мальцев Д.В., Климчук В.В. Труднощі у діагностиці неврологічних ускладнень VZV-інфекції: випадки з клінічної практики // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 5 (85)— С. 122—127.
6. Соколова Л.И. Герпесвирусная инфекция и прогноз при рассеянном склерозе // Имунол. та алергол.— 2012.— № 3 (дод.).— С. 12.
7. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов.— К., 2002.— 163 с.
8. Ahlgren C., Oden A., Bergstrom T., Lycke J. Serum and CSF measles antibody levels increase over time in patients with multiple sclerosis or clinically isolated syndrome // J. Neuroimmunol.— 2012.— Vol. 247 (1—2).— P. 70—74.
9. Akasaka M., Sasaki M., Ehara S. et al. Transient decrease in cerebral white matter diffusivity on MR imaging in human herpes virus-6 encephalopathy // Brain Dev.— 2005.— Vol. 27 (1).— P. 30—33.

10. Alvarez-Lafuente R., De Las Heras V., Bartolome M. et al. Beta-interferon treatment reduces human herpesvirus-6 viral load in multiple sclerosis relapses but not in remission // *Eur. Neurol.*— 2004.— Vol. 52 (2).— P. 87—91.
11. Alvarez-Lafuente R., de las Heras V., Garcia-Montojo M. et al. Human herpesvirus-6 and multiple sclerosis: relapsing-remitting versus secondary progressive // *Mult. Scler.*— 2007.— Vol. 13 (5).— P. 578—583.
12. Anderson M.D., Kennedy C.A., Lewis A.W., Christensen G.R. Retrobulbar neuritis complicating acute Epstein-Barr virus infection // *Clin. Infect. Dis.*— 1994.— Vol. 18 (5).— P. 799—801.
13. Balashov K.E., Aung L.L., Vaknin-Dembinsky A. et al. Interferon- β inhibits toll-like receptor 9 processing in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.*— 2010.— Vol. 68 (6).— P. 899—906.
14. Bandyopadhyay S., Miller D.S., Matsumoto-Kobayashi M. et al. Effects of interferons and interleukin 2 on natural killing of cytomegalovirus-infected fibroblasts // *Clin. Exp. Immunol.*— 1987.— Vol. 67 (2).— P. 372—382.
15. Beeravolu L.R., Frohman E.M., Frohman T.C. et al. Pearls & Oysters: «Not multiple sclerosis» and the changing face of HTLV-1.— P. A case report of downbeat nystagmus // *Neurology.*— 2009.— Vol. 72 (24).— P. e119—120.
16. 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.
17. Berger J. R., Fee D. B., Nelson P., Nuovo G. Coxsackie B meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and a multiple sclerosis-like illness // *J. Neurovirol.*— 2009.— Vol. 15 (3).— P. 282—287.
18. Bertrams J., Opferkuch W., Grosse-Wilde H. et al. C2 Hypocomplementaemia in multiple sclerosis // *Lancet.*— 1976.— Vol. 2 (7999).— P. 1358—1359.
19. Bretschneider J., Tumani H., Kiechle U. et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome // *PLoS One.*— 2009.— Vol. 4 (11).— P. e7638.
20. Brinar V.V., Habek M. Rare infections mimicking MS // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2010.— Vol. 112 (7).— P. 625—628.
21. 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.
22. Carrigan D.R., Knox K.K. Human herpesvirus six and multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 1997.— Vol. 3 (6).— P. 390—394.
23. Caruso A., Vecchio R., Patti F., Neri S. Drug rash with eosinophilia and systemic signs syndrome in a patient with multiple sclerosis // *Clin. Ther.*— 2009.— Vol. 31 (3).— P. 580—584.
24. Centonze D., Rossi S., Rinaldi F., Gallo P. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab // *Neurology.*— 2012.— Vol. 79 (19).— P. 2004—2005.
25. Cermelli C., Berti R., Soldan S.S. et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection // *J. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 187 (9).— P. 1377—1387.
26. Challoner P.B., Smith K.T., Parker J.D. et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1995.— Vol. 92 (16).— P. 7440—7444.
27. Chen S., Wu A., Zhang B. et al. A case of exacerbated multiphasic disseminated encephalomyelitis after interferon beta treatment // *J. Neurol. Sci.*— 2013.— Vol. 325 (1—2).— P. 176—179.
28. Cirone M., Cuomo L., Zompetta C. et al. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: a study of T cell cross-reactivity to viral and myelin basic protein antigens // *J. Med. Virol.*— 2002.— Vol. 68 (2).— P. 268—272.
29. Clarke R.A., Fang Z.M., Lee C.S. et al. Multiple sclerosis in a radiosensitive family with low levels of the ATM protein // *Australas. Radiol.*— 2002.— Vol. 46 (3).— P. 267—274.
30. Coban A., Akman-Demir G., Ozsut H., Eraksoy M. Multiple sclerosis-like clinical and magnetic resonance imaging findings in human immunodeficiency virus positive-case // *Neurologist.*— 2007.— Vol. 13 (3).— P. 154—157.
31. Compeyrot-Lacassagne S., Tran T.A., Guillaume-Czitrom S. et al. Brain multiple sclerosis-like lesions in a patient with Muckle-Wells syndrome // *Rheumatology (Oxford).*— 2009.— Vol. 48 (12).— P. 1618—1619.
32. Cortese I., Capone S., Luchetti S. et al. Cross-reactive phage-displayed mimotopes lead to the discovery of mimicry between HSV-1 and a brain-specific protein // *J. Neuroimmunol.*— 2001.— Vol. 113 (1).— P. 119—128.
33. Costelloe L., Jones J., Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis // *Expert Rev. Neurother.*— 2012.— Vol. 12 (3).— P. 335—341.
34. Dominguez-Mozo M.I., Garcia-Montojo M., De Las Heras V. et al. MHC2TA mRNA levels and human herpesvirus 6 in multiple sclerosis patients treated with interferon beta along two-year follow-up // *BMC Neurol.*— 2012.— Vol. 12.— P. 107.
35. Donadio V., Cortelli P., Liguori R. et al. Multiple sclerosis-like disease in polyglandular autoimmune syndrome // *J. Neurol.*— 2001.— Vol. 248 (1).— P. 61—62.
36. Dupuis M., Fernandes Xavier F.G., Gonsette R.E., Brucher J.M. Progressive multifocal leukoencephalopathy mimicking multiple sclerosis as the sole clinical manifestation of acquired immunodeficiency syndrome // *Acta Neurol. Belg.*— 1986.— Vol. 86 (5).— P. 285—296.
37. Ferro M. T., Franciotta D., Prella A. et al. Active intrathecal herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and human herpesvirus-6 (HHV-6) infection at onset of multiple sclerosis // *J. Neurovirol.*— 2012.— Vol. 18 (5).— P. 437—440.
38. Friedman J.E., Zabriskie J.B., Plank C. et al. A randomized clinical trial of valacyclovir in multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 2005.— Vol. 11 (3).— P. 286—295.
39. Gabibov A.G., Belogurov A.A. Jr., Lomakin Y.A. et al. Combinatorial antibody library from multiple sclerosis patients reveals antibodies that cross-react with myelin basic protein and EBV antigen // *FASEB J.*— 2011.— Vol. 25 (12).— P. 4211—4221.
40. Garcia-Montojo M., De Las Heras V., Bartolome M. et al. Interferon beta treatment: bioavailability and antiviral activity in multiple sclerosis patients // *J. Neurovirol.*— 2007.— Vol. 13 (6).— P. 504—512.
41. Garcia-Montojo M., Martinez A., De Las Heras V. et al. Herpesvirus active replication in multiple sclerosis: a genetic control? // *J. Neurol. Sci.*— 2011.— Vol. 311 (1—2).— P. 98—102.
42. Garcia-Montojo M., De Las Heras V., Dominguez-Mozo M. et al., HHV-6 and Multiple Sclerosis Study Group. Human herpesvirus 6 and effectiveness of interferon β 1b in multiple sclerosis patients // *Eur. J. Neurol.*— 2011.— Vol. 18 (8).— P. 1027—1035.
43. Gross C.M., Baumgartner A., Rauer S., Stich O. Multiple sclerosis rebound following herpes zoster infection and suspension of fingolimod // *Neurology.*— 2012.— Vol. 79 (19).— P. 2006—2007.
44. Hadfield M.G., Ghatak N.R., Laine F.J. et al. Brain lesions in chronic granulomatous disease // *Acta Neuropathol.*— 1991.— Vol. 81 (4).— P. 467—470.
45. Hamano K., Robain O., Gray F., Farkas-Bargeton E. Focal perivascular alterations of white matter in herpes simplex encephalitis — a histological and immunocytochemical study // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*— 1986.— Vol. 40 (2).— P. 209—219.
46. Hao J., Liu R., Piao W. et al. Central nervous system (CNS)-resident natural killer cells suppress Th17 responses and CNS autoimmune pathology // *J. Exp. Med.*— 2010.— Vol. 207 (9).— P. 1907—1921.
47. Hoffmann L.A., Lohse P., Konig F.B. et al. TNFRSF1A R92Q mutation in association with a multiple sclerosis-like demyelinating syndrome // *Neurology.*— 2008.— Vol. 70 (13 Pt 2).— P. 1155—1156.
48. Hollsbach P., Kusk M., Bech E. et al. Presence of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6B DNA in multiple sclerosis patients: associations with disease activity // *Acta Neurol. Scand.*— 2005.— Vol. 112 (6).— P. 395—402.
49. Hong J., Tejada-Simon M.V., Rivera V.M. et al. Anti-viral properties of interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 2002.— Vol. 8 (3).— P. 237—242.
50. Hong J., Zang Y.C., Li S. et al. Ex vivo detection of myelin basic protein-reactive T cells in multiple sclerosis and controls using specific TCR oligonucleotide probes // *Eur. J. Immunol.*— 2004.— Vol. 34 (3).— P. 870—881.
51. Hughes G.R. Migraine, memory loss, and «multiple sclerosis». Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome // *Postgrad. Med. J.*— 2003.— Vol. 79 (928).— P. 81—83.
52. Isobe N., Yonekawa T., Matsushita T. et al. Clinical relevance of serum aquaporin-4 antibody levels in neuromyelitis optica // *Neurochem Res.*— 2013, Mar 2. [Epub ahead of print].
53. Iwasaki Y., Kinoshita M., Uchida A. A case of multiple sclerosis demonstrating ossification of anterior, posterior longitudinal ligament, thickening of the skull, and selective IgA deficiency // *Rinsho Shinkeigaku.*— 1987.— Vol. 27 (9).— P. 1122—1126.
54. Jacobsen M., Cepok S., Quak E. et al. Oligoclonal expansion of memory CD8⁺ T cells in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients // *Brain.*— 2002.— Vol. 125 (Pt 3).— P. 538—550.
55. Jacobsen M., Schweer D., Ziegler A. et al. A point mutation in PTPRC is associated with the development of multiple sclerosis // *Nat. Genet.*— 2000.— Vol. 26 (4).— P. 495—499.

56. Jaworska J., Gravel A., Fink K. et al. Inhibition of transcription of the beta interferon gene by the human herpesvirus 6 immediate-early 1 protein // *J. Virol.*— 2007.— Vol. 81 (11).— P. 5737—5748.
57. Jensen M.K., Koch-Henriksen N., Johansen P. et al. EBV-positive primary central nervous system lymphomas in monozygote twins with common variable immunodeficiency and suspected multiple sclerosis // *Leuk Lymphoma.*— 1997.— Vol. 28 (1—2).— P. 187—193.
58. Kabalak G., Dobberstein S.B., Matthias T. et al. Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjogren's syndrome // *Arthritis Rheum.*— 2009.— Vol. 60 (10).— P. 2923—2925.
59. Kamei A., Ichinohe S., Onuma R. et al. Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection // *Eur. J. Pediatr.*— 1997.— Vol. 156 (9).— P. 709—712.
60. Kirtschig G., Walkden V.M., Venning V.A., Wojnarowska F. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: a report of three cases and review of the literature // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1995.— Vol. 20 (6).— P. 449—453.
61. Koch S., Goedde R., Nigmatova V. et al. Association of multiple sclerosis with ILT6 deficiency // *Genes Immun.*— 2005.— Vol. 6 (5).— P. 445—447.
62. Kraus D., Konen O., Straussberg R. Schilder's disease: non-invasive diagnosis and successful treatment with human immunoglobulins // *Eur. J. Paediatr. Neurol.*— 2012.— Vol. 16 (2).— P. 206—208.
63. Kwiatkowski A., Gallois J., Bilbault N. et al. Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 2012.— Vol. 18 (6).— P. 909—911.
64. La Russa A., Cittadella R., Andreoli V. et al. Leber's hereditary optic neuropathy associated with a multiple-sclerosis-like picture in a man // *Mult. Scler.*— 2011.— Vol. 17 (6).— P. 763—766.
65. Lamoureux G., Toupin J., Leyva F. Multiple sclerosis: a multi-specific immune deficiency disease // *Ann. Immunol. (Paris).*— 1977.— Vol. 128 (1—2).— P. 531—536.
66. Lycke J., Svennerholm B., Hjelmquist E. et al. Acyclovir treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J. Neurol.*— 1996.— Vol. 243 (3).— P. 214—224.
67. Mansueti P., Di Stefano L., D'Alcamo A., Carroccio A. Multiple sclerosis-like neurological manifestations in a coeliac patient: nothing is as it seems // *BMJ.*— Case Rep.— 2012.— pii: bcr2012006392.
68. Mechai F., Boutolleau D., Manceron V. et al. Human herpesvirus 6-associated retrobulbar optic neuritis in an HIV-infected patient: response to anti-herpesvirus therapy and long-term outcome // *J. Med. Virol.*— 2007.— Vol. 79 (7).— P. 931—934.
69. 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.
70. Merelli E., Sola P., Fagioni P. et al. Natural killer cells and lymphocyte subsets in active MS and acute inflammation of the CNS // *Acta Neurol. Scand.*— 1991.— Vol. 84 (2).— P. 127—131.
71. Munzel E. J., Wimperis J. Z., Williams A. Relapsing-remitting multiple sclerosis and chronic idiopathic neutropenia: a challenging combination // *BMJ.*— Case Rep.— 2013.— pii: bcr2012007936.
72. Nakano H., Motoyama R., Tanaka K., Tanaka M. A case of neuromyelitis optica with varicella zoster virus meningitis during mitoxantrone treatment // *Rinsho Shinkeigaku.*— 2011.— Vol. 51 (9).— P. 703—705.
73. Novoa L.J., Nagra R.M., Nakawatase T. et al. Fulminant demyelinating encephalomyelitis associated with productive HHV-6 infection in an immunocompetent adult // *J. Med. Virol.*— 1997.— Vol. 52 (3).— P. 301—308.
74. Oikonen M.K., Eralinna J.P. Beta-interferon protects multiple sclerosis patients against enhanced susceptibility to infections caused by poor air quality // *Neuroepidemiology.*— 2008.— Vol. 30 (1).— P. 13—19.
75. Ono J., Imai K., Tanaka-Taya K. et al. Decreased frequency of seizures in infantile spasms associated with lissencephaly by human herpes virus 7 infection // *Pediatr. Int.*— 2002.— Vol. 44 (2).— P. 168—170.
76. Orange J.S. Human natural killer cell deficiencies // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*— 2006.— Vol. 6 (6).— P. 399—409.
77. Ordóñez G., Martínez-Palomo A., Corona T. et al. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2010.— Vol. 112 (8).— P. 653—657.
78. Pereira L.F., Gomez M., Garcia Trujillo J.A. et al. Selective immunoglobulin A deficiency is exceptionally associated with multiple sclerosis // *Neurologia.*— 2012.— Vol. 27 (5).— P. 316.
79. Perron H., Suh M., Lalande B. et al. Herpes simplex virus ICPO and ICP4 immediate early proteins strongly enhance expression of a retrovirus harboured by a leptomeningeal cell line from a patient with multiple sclerosis // *J. Gen. Virol.*— 1993.— Vol. 74 (Pt1).— P. 65—72.
80. Petersen T., Moller-Larsen A., Ellermann-Eriksen S. et al. Effects of interferon-beta therapy on elements in the antiviral immune response towards the human herpesviruses EBV, HSV, and VZV, and to the human endogenous retroviruses HERV-H and HERV-W in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.*— 2012.— Vol. 249 (1—2).— P. 105—108.
81. Pohl D., Rostasy K., Krone B., Hanefeld F. Balo's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 76 (12).— P. 1723—1725.
82. Poppe M., Bruck W., Hahn G. et al. Fulminant course in a case of diffuse myelinoclastic encephalitis — a case report // *Neuropediatrics.*— 2001.— Vol. 32 (1).— P. 41—44.
83. Powell B.R., Kennaway N.G., Rhead W.J. et al. Juvenile multiple sclerosis-like episodes associated with a defect of mitochondrial beta oxidation // *Neurology.*— 1990.— Vol. 40 (3 Pt 1).— P. 487—491.
84. Pozuelo-Moyano B., Benito-Leon J., Mitchell A.J., Hernandez-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis // *Neuroepidemiology.*— 2012.— Vol. 40 (3).— P. 147—153.
85. Ratchford J. N., Costello K., Reich D.S., Calabresi P.A. Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod // *Neurology.*— 2012.— Vol. 79 (19).— P. 2002—2004.
86. Remolina Lopez A.J., Uribe Rueda C., Patrucco L. et al. Selective IgA deficiency and multiple sclerosis // *Neurologia.*— 2011.— Vol. 26 (6).— P. 375—377.
87. Rizzo R., Gentili V., Casetta I. et al. Altered natural killer cells' response to herpes virus infection in multiple sclerosis involves KIR2DL2 expression // *J. Neuroimmunol.*— 2012.— Vol. 251 (1—2).— P. 55—64.
88. Royal W. 3rd, Mia Y., Li H., Naunton K. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D levels in patients with multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.*— 2009.— Vol. 13 (1—2).— P. 135—141.
89. Schweikert A., Kremer M., Ringel F. et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab // *Ann. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (3).— P. 403—406.
90. Shenoy E.S., Mylonakis E., Hurtado R.M., Venna N. Natalizumab and HSV meningitis // *J. Neurovirol.*— 2011.— Vol. 17 (3).— P. 288—290.
91. Singhal R.L., Corman L.C. Subacute herpes simplex virus type 1 encephalitis as an initial presentation of chronic lymphocytic leukemia and multiple sclerosis: a case report // *J. Med. Case Rep.*— 2011.— Vol. 5.— P. 59.
92. Stockler S., Millner M., Molzer B. et al. Multiple sclerosis-like syndrome in a woman heterozygous for adrenoleukodystrophy // *Eur. Neurol.*— 1993.— Vol. 33 (5).— P. 390—392.
93. Stys P.K. Multiple sclerosis: autoimmune disease or autoimmune reaction? // *Can. J. Neurol. Sci.*— 2010.— Vol. 37 (2).— P. S16—23.
94. Suzuki N., Mizuno H., Nakashima I., Itoyama Y. Herpes labialis in multiple sclerosis with a trigeminal lesion // *Intern. Med.*— 2011.— Vol. 50 (3).— P. 259.
95. Tait A.R., Straus S.K. Phosphorylation of U24 from human herpes virus type 6 (HHV-6) and its potential role in mimicking myelin basic protein (MBP) in multiple sclerosis // *FEBS Lett.*— 2008.— Vol. 582 (18).— P. 2685—2688.
96. Tejada-Simon M.V., Zang Y.C., Hong J. et al. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.*— 2003.— Vol. 53 (2).— P. 189—197.
97. Thong B.Y., Venketasubramanian N. A case of Sjogren's syndrome or multiple sclerosis? A diagnostic and therapeutic dilemma // *Rheumatol. Int.*— 2002.— Vol. 22 (6).— P. 256—258.
98. Trouillas P., Berthoux F., Betuel H. et al. Hypocomplementaemic multiple sclerosis: heterozygous C2 deficiency linked to HLA A10, B18 // *Lancet.*— 1976.— Vol. 2 (7993).— P. 1023.
99. Van Thiel D.H., Smith W.I. Jr., Rabin B.S. et al. A syndrome of immunoglobulin A deficiency, diabetes mellitus, malabsorption, a common HLA haplotype. Immunologic and genetic studies of forty-three family members // *Ann. Intern. Med.*— 1977.— Vol. 86 (1).— P. 10—19.
100. Vandenbroeck K., Alloza I., Swaminathan B. et al. Validation of IRF5 as multiple sclerosis risk gene: putative role in interferon beta therapy and human herpes virus-6 infection // *Genes Immun.*— 2011.— Vol. 12 (1).— P. 40—45.

101. Veldhuis W.B., Floris S., van der Meide P.H. et al. Interferon-beta prevents cytokine-induced neutrophil infiltration and attenuates blood-brain barrier disruption // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2003.— Vol. 23 (9).— P. 1060—1069.
102. Verry C., Loiseau D., Scherer C. et al. Multiple sclerosis-like disorder in OPA1-related autosomal dominant optic atrophy // *Neurology.*— 2008.— Vol. 70 (13 Pt 2).— P. 1152—1153.
103. Vidal R., Uriz S., Ledesma L. et al. Parainfectious transverse myelitis in an adolescent. Difficulties in the etiological diagnosis // *Revista Neurol.*— 1996.— Vol. 24 (127).— P. 296—299.
104. Visser F., Wattjes M.P., Pouwels P.J. et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment // *Neurology.*— 2012.— Vol. 79 (19).— P. 2000—2003.
105. Waisburg H., Meloff K.L., Buncic R. Polyarteritis nodosa complicated by a multiple sclerosis like syndrome // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1974.— Vol. 1 (4).— P. 250—252.
106. Wandinger K.P., Wessel K., Neustock P. et al. Diminished production of type-I interferons and interleukin-2 in patients with multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.*— 1997.— Vol. 149 (1).— P. 87—93.
107. Wellek A., Korsukewitz C., Bach J.P. et al. Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 2011.— Vol. 17 (9).— P. 1060—1066.
108. White W.B., Hanna M., Stewart J.A. Systemic herpes simplex virus type 2 infection. Proctitis, urinary retention, arthralgias, and meningitis in the absence of primary mucocutaneous lesions // *Arch. Intern. Med.*— 1984.— Vol. 144 (4).— P. 826—827.
109. Woessner R., Grauer M.T., Frese A. et al. Long-term antibiotic treatment with roxithromycin in patients with multiple sclerosis // *Infection.*— 2006.— Vol. 34 (6).— P. 342—344.
110. Yao K., Gagnon S., Akhyani N. et al. Reactivation of human herpesvirus-6 in natalizumab treated multiple sclerosis patients // *PLoS One.*— 2008.— Vol. 3 (4).— P. e2028.
111. Ziegler H.W., Kay N.E., Zarling J.M. Deficiency of natural killer cell activity in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Int. J. Cancer.*— 1981.— Vol. 27 (3).— P. 321—327.
112. Zivadinov R., Nasuelli D., Tommasi M.A. et al. Positivity of cytomegalovirus antibodies predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients // *Neurol. Res.*— 2006.— Vol. 28 (3).— P. 262—269.

Д.В. МАЛЬЦЕВ

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

Розсіяний склероз: нерозв'язані проблеми й перспективи досліджень

Незважаючи на велику кількість публікацій, у теорії розсіяного склерозу залишається багато проблем, без розв'язання яких неможливий подальший прогрес у діагностиці та лікуванні. Висвітлено білі плями в патогенезі цього захворювання і вказано напрями подальших досліджень, результати яких дали б змогу оптимізувати діагностичні та терапевтичні алгоритми.

Ключові слова: розсіяний склероз, мікробні тригери, імунодефіцит, імунотерапія.

D.V. MALTSEV

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

Multiple sclerosis: unsolved problems and the prospects for research

Despite a great deal of publications, in the modern theory of multiple sclerosis, many problems still remain unsolved, without solving of which no further advances in the diagnosis and treatment can be possible. The present work elucidates "blind spots" in pathogenesis of the disease to indicate the most perspective directions of research, the results of which would allow the optimization of existing diagnostic and therapeutic algorithms.

Key words: multiple sclerosis, microbial triggers, immunodeficiency, immunotherapy.



Т.І. ІЛЛЯШ

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

Обґрунтування топічного діагнозу в неврології

Висвітлено особливості проведення топічної діагностики в неврології, визначено основні клінічні синдроми, наведено приклади обґрунтування і формулювання топічного діагнозу.

Ключові слова: топічний діагноз, клінічні неврологічні синдроми.

Завершальний етап діагностики, тобто розпізнавання захворювання, — це встановлення клінічного діагнозу. Знання методів діагностики, принципів побудови та визначення діагнозу має важливе значення, тому що вибір лікувальних та профілактичних заходів ґрунтується на діагнозі.

Діагностичний процес у неврології має свої особливості, що зумовлено складністю будови нервової системи та її функції (забезпечення регуляції діяльності всього організму). Неврологічна діагностика передбачає обов'язкове встановлення топічного діагнозу після проведення неврологічного огляду хворого. Топічний діагноз дає уявлення про рівень ураження нервової системи, локалізацію патологічного вогнища, тобто відповідає на запитання: «Де локалізується процес? Які структури нервової системи ушкоджені?» Для невролога відповіді на ці запитання мають важливе значення для подальшого встановлення клінічного, нозологічного діагнозу. Аналіз виявлених неврологічних симптомів дає змогу встановити тип ураження нервової системи (вогнищеве чи дифузне). Топічна діагностика є основою неврології і здійснюється шляхом пошуку відповідності встановлених у хворого клінічних виявів ураженню тих чи тих структур нервової системи. Топічний діагноз у неврології зазвичай є досить точним, хоча рівень та ступінь ураження нервової системи донедавна не можна було встановити візуально, оскільки нервова система не доступна для безпосереднього огляду. Поява нейровізуалізаційних методів об-

стеження дала змогу лише частково вирішити цю проблему. Тому і сьогодні досвідчений невролог часто може лише опосередковано визначити, які структури нервової системи ушкоджені. Встановлення топічного діагнозу дає змогу запобігти діагностичним помилкам та зайвим дослідженням, а також звужує діагностичний пошук. Без цього неможливо провести подальшу діагностику.

Топічний діагноз встановлюють шляхом визначення клінічного синдрому, який вказує на рівень і комбінацію пошкоджень окремих структур нервової системи. Синдром — це одночасна наявність декількох симптомів, зумовлених патологічним процесом відповідної локалізації або характерних для певного захворювання. Визначаючи клінічний синдром, необхідно пам'ятати, що є кілька варіантів неврологічних розладів. У разі руйнування того чи іншого нервового центру або провідних шляхів виникають симптоми випадіння відповідних функцій, які зазвичай постійні (парез, анестезія, геміанопсія, афазія, апраксія тощо). Збудження нервових центрів, подразнення провідних шляхів різними патологічними процесами призводять до появи симптомів подразнення, які мають непостійний характер (джексонівська епілепсія, галюцинації, парестезії, імперативні позиви до сечовипускання тощо). Часто симптоми подразнення та випадіння функцій спостерігають одночасно, тому для їх диференціювання та встановлення значення для топічної діагностики необхідне знання анатомії і структурно-функціональних взаємозв'язків у нервовій системі.

Для визначення топічного діагнозу необхідно знати основні симптомокомплекси та їх варіанти,

© Т.І. Ілляш, 2013

які виникають у разі ураження певних відділів нервової системи. За локалізацією процесу в нервовій системі розрізняють три групи топічних синдромів:

- периферичні;
- спинномозкові;
- мозкові.

Периферичні синдроми виникають у разі ураження одного периферичного нерва (невритичний) чи множинного, симетричного ураження нервів (поліневритичний), а також при пошкодженні передніх або задніх корінців спинного мозку (корінцевий) та нервових сплетень.

Спинномозкові синдроми діагностують за ураження структур спинного мозку на різних рівнях. Виділяють сегментарні, провідникові та сегментарно-провідникові синдроми. Сегментарні синдроми виникають у разі пошкодження структур сегментарного апарату спинного мозку — заднього рогу (задньороговий), переднього рогу (передньороговий), бічного рогу та передньої білої спайки. Провідникові — у разі пошкодження провідних шляхів у задньому, бічному чи передньому канатиках спинного мозку. Сегментарно-провідникові синдроми виникають при комбінованому ураженні як сегментарних, так і провідникових структур спинного мозку — всього його поперечника на різних рівнях (шийний, грудний, поперековий, крижовий), у разі руйнування половини поперечника спинного мозку на цих рівнях (синдром Броун-Секара) або пошкодження окремих ділянок сірої і білої речовини спинного мозку.

Мозкові (церебральні) синдроми виникають у разі ураження головного мозку. Серед стовбурових синдромів розрізняють інтра- або екстрамедулярні, бульбарні, мостові, середньомозкові (мезенцефальні), а також мозочкові.

Ураження підкіркових структур спричиняє таламічний, стріо-палідарний та гіпоталамічний синдроми.

Синдроми ураження часток головного мозку поділяють на лобові, тім'яні, скроневі та потиличні.

Окремо виділяють менінгеальний синдром, поява якого свідчить про подразнення мозкових оболонок головного та спинного мозку.

Топічний діагноз має бути обґрунтованим та правильно встановленим. Наводимо приклади об-

ґрунтування та формулювання топічного діагнозу.

1. Наявність у хворого спинномозкового сегментарного синдрому, який характеризується появою больової і температурної анестезії за сегментарним типом (за збереження тактильної чутливості) в дерматомах С₅—Т₁ з обох боків та периферичного парезу верхніх кінцівок, свідчить про двобічне ураження задніх і передніх рогів спинного мозку на цьому рівні (сегменти С₅—Т₁).

2. Виявлення у пацієнта правобічного периферичного парезу мимічних м'язів, який супроводжується слюзотечею з правого ока і порушенням смаку на передніх 2/3 правої половини язика, свідчить про ураження правого лицьового нерва в кістковому каналі піраміди скроневої кістки вище за місце відходження барабанної струни, але нижче від стремінцевого нерва.

3. Поява у хворого дисфагії, дисфонії, нечіткої, дизартричної мови, ознак атрофії м'язів язика з фібрилярними посмикуваннями в них свідчить про наявність бульбарного синдрому, зумовленого ураженням рухових ядер ІХ, Х, ХІІ пар черепних нервів.

4. Виникнення у хворого сенсорної афазії, правобічної верхньої квадрантної геміанопсії та періодичних слухових галюцинацій вказує на наявність синдрому ураження лівої скроневої частки головного мозку. Патологічний процес подразнює кірковий центр слуху у верхній скроневій звивині, пошкоджує сенсорний мовний центр Верніке та волокна зорової променистості.

Багато захворювань вибірково уражають структури нервової системи. Тому, встановивши локалізацію вогнища ураження, можна припустити характер патологічного процесу. Так, наявність клінічних ознак ураження оболонок основи головного мозку найчастіше може свідчити про туберкульозний менінгіт, синдром ураження задніх рогів спинного мозку, характерний для сирингомієлії, синдром ураження передніх рогів, притаманний поліомієліту чи кліщовому енцефаліту тощо.

Правильне визначення топічного діагнозу потребує від лікаря глибоких знань з пропедевтичної неврології, методики дослідження неврологічних хворих, умінь аналізувати основні симптомокомплекси, що трапляються за наявності ураження різних відділів нервової системи.

Література

1. Бер М., Фротшер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: Анатомия, физиология, клиника / Пер. с англ. под ред. З.А. Суслиной. — 4-е изд. — М.: Практическая медицина, 2009. — 478 с.
2. Винницький О.Р. Диференціальна діагностика неврологічних

синдромів. — К.: Здоров'я, 1976. — 192 с.

3. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. — М.: Медицина, 1999. — 880 с.
4. Справочник по формированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 250 с.

Т.И. ИЛЬЯШ

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

Обоснование топического диагноза в неврологии

Указаны особенности проведения топической диагностики в неврологии, определены основные клинические синдромы, приведены примеры обоснования и формулировки топического диагноза.

Ключевые слова: топический диагноз, клинические неврологические синдромы.

T.I. ILLYASH

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Justification of the topical diagnosis in neurology

Peculiarities of topical diagnostics in neurology are indicated, main clinical syndromes are determined, examples of justification and formulation of the topical diagnosis are given.

Key words: topical diagnosis, clinical neurological syndromes.



В.И. БОБРОВА¹, С.Н. НИКИФОРОВ²

¹Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика
МЗ Украины, Киев

²Станция скорой медицинской помощи, Буча,
Киевская область

Нарушение дыхания при патологии центральной нервной системы

Рассмотрены изменения частоты и ритма дыхания при патологических процессах в центральной нервной системе. Представлены общие принципы и определение острой дыхательной недостаточности, ее классификация по анатомо-физиологическим изменениям в организме. Освещены характерные патологические типы дыхания, появление которых может указывать на локализацию поражения того или иного отдела центральной нервной системы, и их прогностическое значение.

Ключевые слова: острая дыхательная недостаточность, патологические типы дыхания, диагностика патологических процессов в центральной нервной системе.

Известно, что острая дыхательная недостаточность — это синдром, требующий оказания неотложной медицинской помощи. Степень выраженности дыхательной недостаточности определяется многими факторами, среди которых большое значение имеет патогенез.

В структуре состояний организма, протекающих с явлениями дыхательной недостаточности, значительное место занимают заболевания и патологические состояния в неврологии. С подобной патологией часто приходится сталкиваться медикам разных специальностей на догоспитальном и раннем госпитальном этапах лечения.

Нарушение ритма и глубины дыхания, как клиническое проявление острой дыхательной недостаточности, является критерием оценки прогноза течения заболеваний и синдромов.

Для острой дыхательной недостаточности при инсультах разного генеза, черепно-мозговых травмах, судорогах, комах характерно то, что она усугубляет течение основного заболевания и порой является ведущим синдромом, требующим срочно вмешательства.

Дыхательный центр управляет режимом дыхания. Центр расположен преимущественно в стволе головного мозга и, в значительной мере, в других

структурных образованиях головного и спинного мозга. Вышеуказанные образования имеют функциональные связи с корой большого мозга и гипоталамусом, а также с подкорковыми центрами регуляции других жизненно важных вегетативных функций. За координацию деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга отвечают нейроны ряда интегративных ядер бульбарной ретикулярной формации.

К основным элементам дыхательного центра относят:

- инспираторный центр Баумгартена, представленный обособленной и структурно высокоорганизованной частью ретикулярной формации;
- экспираторный центр (менее специализированные структуры);
- ядро диафрагмального нерва в шейных сегментах спинного мозга (чаще C_{IV} — C_V), мотонейроны которого контактируют с аксонами ретикулоспинального пути и регулируются желатинозной субстанцией — наиболее высокоорганизованной структурой спинного мозга, где происходит анализ и синтез протопатической и соматовисцеральной афферентации.

Импульсация с механорецепторов легких в конце каждого вдоха и выдоха приводит к торможению текущей и стимуляции следующей фазы дыхательного акта (рефлексы Геринга — Брейера), благодаря чему осуществляется саморегуляция

© В.И. Боброва, С.М. Нікіфоров, 2013

дыхания на определенном уровне метаболических потребностей организма.

Острая дыхательная недостаточность как нозологическая форма, требующая специальной диагностики и соответствующего лечения, выделена сравнительно недавно. В 1953 г. Ибсен, а затем Лассен в 1954 г. опубликовали данные о лечении с помощью искусственной вентиляции легких недостаточности дыхания, возникшей у больных в связи с эпидемией полиомиелита в Копенгагене в 1952 г.

Уолмер в 1954 г. дал следующее определение этой нозологической формы: «Недостаточность дыхания возникает тогда, когда обмен газов между лёгкими и кровью меньше, чем между кровью и тканями, то есть когда внешнее дыхание не находится в равновесии с тканевым (внутренним) дыханием».

Конечным результатом любой дыхательной недостаточности являются гипоксемия и гипоксия (в ряде случаев — гиперкапния). Тем не менее, способы и методы лечения острой дыхательной недостаточности могут быть различными, поэтому важно определить причины, вызывающие острую дыхательную недостаточность в каждом конкретном случае [1].

Синдром дыхательной недостаточности — патологическое состояние, при котором легкие не в состоянии обеспечить адекватный газообмен (М.К. Сайка с соавт., 1974). При этом происходит повышение pCO_2 (выше 50 мм рт. ст.) или снижение pO_2 (ниже 60 мм рт. ст.), или указанные сдвиги происходят одновременно.

Классификацию дыхательной недостаточности в зависимости от *анатомо-физиологических изменений*, приводящих к ее возникновению, предложил в 1950 г. А. Courmand [10]:

1. Вентиляционная.
2. Альвеолярно-респираторная.
3. Артериовенозное шунтирование.

В *этиопатогенетическом* отношении острая дыхательная недостаточность может быть представлена следующими формами [8]:

1. Легочная:
 - с преобладанием обструкции дыхательных путей (инородное тело, опухоль, спазм и стеноз дыхательных путей);
 - с преобладанием вентиляционно-перфузионных нарушений;
 - с преобладанием ограничительных, рестриктивных нарушений (синдром напряжения в грудной клетке).
2. Торакоабдоминальная форма (перелом ребер, торакотомия, выраженный метеоризм).
3. Сердечно-сосудистая форма (недостаточность кровообращения, дефицит циркулирующего объема крови).
4. Центрогенная форма (угнетение дыхательного центра при травмах, инсультах, энцефалитах, отравлении опиатами или барбитуратами);

5. Нервно-мышечная форма (полиневрит, миастения, столбняк, приступ эпилепсии, травма спинного мозга, дерматомиозит, мышечная дистрофия, действие миорелаксантов).

6. Смешанные формы.

Анализ классификации и патогенеза дыхательной недостаточности позволяет сделать вывод, что дыхательная недостаточность имеет две разновидности — нарушение внешнего дыхания и нарушения внутреннего дыхания.

Дыхательная недостаточность может сопровождаться одышкой и нарушением ритма дыхания.

Экспираторная одышка возникает при уменьшении эластичности легочной ткани (эмфизема), спазме мелких бронхов и закупорке их слизью (бронхиальная астма), нарушении функции центров дыхания (II стадия асфиксии).

Инспираторная одышка характеризуется преимущественным удлинением фазы выдоха при стенозе (сужение просвета трахеи и верхних дыхательных путей при дифтерии, отеке гортани, спазме голосовой щели, инспирации инородных тел). В случае полной непроходимости гортани и трахеи для воздуха наступает смерть от асфиксии.

Патологические состояния в неврологии сопровождаются нарушением внешнего дыхания в виде нарушения ритма и глубины дыхания вплоть до его полной остановки.

Патологическое дыхание — феномен общебиологической неспецифической реакции организма. Медуллярные теории объясняют патологическое дыхание понижением возбудимости дыхательного центра или усилением тормозного процесса в подкорковых центрах, гуморальным действием токсических веществ и недостатком кислорода. В генезе этого расстройства дыхания определенную роль может играть периферическая нервная система, вызывающая деаферентацию дыхательного центра.

В патологических дыханиях выделяют фазу диспноэ — собственно патологический ритм и фазу апноэ — остановку дыхания. Патологическое дыхание с фазами апноэ обозначают как интермиттирующее, в отличие от ремиттирующего, при котором вместо пауз регистрируют группы поверхностного дыхания.

К патологическому дыханию относят периодическое дыхание типа Чейна — Стокса или дыхание Грокко — Фругони, дыхание Биота, «большое» дыхание Куссмауля, агональное дыхание [9]. Эти нарушения характеризуются появлением пауз в дыхании или изменением глубины дыхательных движений. Причинами могут быть:

1) гуморальные влияния на дыхательный центр, связанные с накоплением в крови недоокисленных продуктов обмена, явления гипоксии и гиперкапнии, обусловленные острыми нарушениями системного кровообращения и вентиляционной функции легких, эндогенными и экзогенными

интоксикациями (тяжелые заболевания печени, почек, сахарный диабет, отравления);

2) реактивно-воспалительный отек клеток ретикулярной формации (черепно-мозговая травма, сдавление стволочной части головного мозга);

3) первичное поражение дыхательного центра вирусной инфекцией (энцефаломиелиты стволочной локализации);

4) нарушение кровообращения в стволочной части мозга (спазм сосудов головного мозга, тромбозомболии, кровоизлияние).

Дыхание Чейна — Стокса (впервые описано в 1816 г. английским врачом Cheyne, а в 1854 г. — его соотечественником Stokes) характеризуется волнообразным нарастанием и уменьшением амплитуды и частоты дыхательных движений. В дыхательных движениях возникают паузы. После паузы длительностью от нескольких секунд до одной минуты следуют редкие дыхательные движения, сначала поверхностные, бесшумные, затем углубляющиеся и учащающиеся. Достигнув максимальной силы, дыхание становится шумным (как правило, на пятом-седьмом вдохе), а затем в той же последовательности убывает и заканчивается следующей кратковременной дыхательной паузой. Иногда больные во время паузы плохо ориентируются в окружающей обстановке или полностью теряют сознание, которое восстанавливается при возобновлении дыхательных движений. Известна также разновидность патологического дыхания, которая проявляется только глубокими вставочными вдохами — «пиками». Дыхание Чейна — Стокса, при котором между двумя обычными фазами диспноэ регулярно появляются вставочные вдохи, называется альтернирующим дыханием Чейна — Стокса. Известно альтернирующее патологическое дыхание, при котором каждая вторая волна более поверхностна, то есть имеется аналогия с альтернирующим нарушением сердечной деятельности. Дыхание Чейна — Стокса обычно отмечают при пониженной возбудимости дыхательного центра. Это может быть связано с поражением центральной нервной системы, расстройствами кровообращения в стволе головного мозга, эндогенными и экзогенными интоксикациями (уремическая или диабетическая кома, отравление опиатами, этиловым спиртом, ацетоном, барбитуратами и другими веществами). Дыхание Чейна — Стокса может возникнуть при резком повышении внутричерепного давления (травма мозга, сдавление головного мозга опухолью), при астматическом статусе, когда в результате нарушения легочной вентиляции развивается гипоксическо-гиперкапническая кома.

Дыхание Грокко — Фругони (диссоциированное, волнообразное) характеризуется сменой периодов нарастания и уменьшения дыхания, но в отличие от дыхания Чейна — Стокса вместо дыхательной паузы отмечают слабое поверхностное

дыхание с последующим нарастанием глубины дыхательных движений, а затем ее уменьшением [10]. Происходит нарушение сокращений межреберных мышц и диафрагмы. В результате возникает такое состояние, когда верхняя и средняя части грудной клетки находятся в фазе вдоха, а нижняя часть производит как бы выдыхательные движения. Такое расстройство дыхания встречается при нарушении мозгового кровообращения (инсульт, атеросклероз мозговых сосудов), базальных менингитах, травмах ствола, абсцессах головного мозга.

Дыхание Чейна — Стокса и Грокко — Фругони взаимосвязаны и могут переходить друг в друга. Переходная форма называется «неполный ритм Чейна — Стокса».

Дыхание Биота (описал в 1876 г. Biot) — форма периодического дыхания, характеризующаяся в отличие от дыхания Чейна — Стокса чередованием равномерных дыхательных движений и длительных (до полминуты и больше) пауз. Наблюдается при органических поражениях мозга, расстройствах кровообращения, интоксикациях, шоке. Может развиваться также при первичном поражении дыхательного центра вирусной инфекцией (энцефаломиелиты стволочной локализации). Нередко дыхание Биота отмечают при туберкулезном менингите. Такое дыхание развивается при повреждении дыхательных нейронов варолиева моста, но может появиться у абсолютно здоровых людей в горных условиях во время сна в период адаптации.

Дыхание Куссмауля (описал Kussmaul в 1874 г. у больного с диабетической комой) — своеобразное шумное, «большое дыхание», учащенное без субъективного ощущения удушья, при котором глубокие костоабдоминальные инспирации чередуются с большими экспирациями в форме «экстра-экспираций» или активного экспираторного конца. Этот тип патологического дыхания наблюдают у больных в крайне тяжелом состоянии (печеночная, уремическая, диабетическая кома), при отравлении метиловым спиртом или при других заболеваниях, приводящих к ацидозу. Дыхание Куссмауля — это патологическая форма дыхания, которая встречается при тяжелых патологических процессах (предтерминальные стадии жизни).

К терминальному дыханию относятся гаспинг и апнейзис. Впервые описаны британским физиологом Lumsden в 1923—1924 гг. Характерной особенностью этих типов дыхания является изменение структуры отдельной дыхательной волны.

Апнейстическое, то есть неравномерное, хаотическое, нерегулярное, дыхание характеризуется медленным расширением грудной клетки, которая длительное время пребывала в состоянии вдоха. При этом наблюдают непрекращающееся инспираторное усилие, дыхание останавливается на высоте вдоха. Апнейзис — нарушение процесса сме-

ны вдоха на выдох: длительный вдох, короткий выдох и снова — длительный вдох. Развивается при поражении пневмотаксического комплекса. Наблюдается при сохранении дыхательных нейронов продолговатого мозга, но при нарушении связи с дыхательными нейронами варолиева моста. Часто встречается при инфарктах моста, редко наблюдается при прогрессирующих вторичных нарушениях стволовых функций в результате транстенториального вклинения.

Гаспинг, или терминальное редкое дыхание, проявляется судорожными вдохами-выдохами. Оно возникает при резкой гипоксии мозга или в период агонии.

При умирании организма с момента наступления терминального состояния дыхание претерпевает следующие стадии изменений: сначала возникает диспноэ, затем угнетение пневмотаксиса, апнезис, гаспинг и паралич дыхательного центра.

При *дыхательной апраксии* больной не способен произвольно изменять ритм и глубину дыхания, но обычный паттерн дыхания у него не нарушен. Это наблюдают при поражении нейронов лобных долей мозга.

Атактическое, или неравномерное, хаотическое, нерегулярное, дыхание. При нейрогенной гипервентиляции дыхание частое и глубокое. Возникает при стрессе, физической работе, а также при нарушениях структур среднего мозга.

При поражении головного мозга может наблюдаться как учащение (тахипноэ), так и урежение (брадипноэ) частоты дыхания [7].

Гиперпноэ — частое и глубокое, или большое, дыхание. Возможно при любой церебральной коме, в частности, при менингите, геморрагическом инсульте, черепно-мозговой травме (особенно при осложнении их отеком легких центрального генеза). Может также развиваться при эпилептической, эclamпической и алкогольной коме. Нередко гиперпноэ сопровождается появлением слышимого на расстоянии шума движения воздуха в трахее или храпа (в связи с парезом мышц мягкого неба, скоплением слизи в трахее) и характеризуется в последнем случае как стридорозное, или храпящее, дыхание. При нейрогенной гипервентиляции дыхание частое и глубокое. Возникает при стрессе, физической работе, а также при нарушениях структур среднего мозга.

Брадипноэ — редкое дыхание (менее 12 в 1 мин) без существенных изменений или с некоторым увеличением глубины. Связано с повышением порога возбудимости дыхательного центра при сохранении адекватности возникающего возбуждения инспираторных нейронов силе раздражителя. Наблюдается при введении морфина в максимальных терапевтических дозах и в ранней стадии отравления наркотиками, иногда при нарколепсии, редко у здоровых людей во время очень глу-

бокого сна после истощающего недосыпания. Распознается брадипноэ по удлинению дыхательной паузы: отношение продолжительности выдоха к продолжительности вдоха (в норме оно составляет 1,2—1,5) возрастает, как правило, до верхних значений нормы, не превышая ее. После пробуждения и при возобновлении физической активности брадипноэ исчезает. Обычно редкое дыхание без патологических изменений объема легочной вентиляции само по себе не приводит к существенным изменениям газообмена, но оно часто является фазой развития более глубоких расстройств дыхания. Врач, впервые обнаруживший брадипноэ, должен, прежде всего, исключить отравление наркотиками и патологию центральной нервной системы, требующую оказания неотложной помощи. Больным со склонностью к возникновению брадипноэ необходима консультация невропатолога. Метаболический ацидоз, как правило, вызывает брадипноэ.

Олигопноэ — редкое и поверхностное дыхание с уменьшением объема легочной вентиляции. В редких случаях обусловлено ослаблением стимуляции дыхательного центра в связи с угнетением обмена веществ (например, при гипотермии). Чаще всего олигопноэ — это симптом значительного угнетения дыхательного центра с резким повышением порога его возбудимости и ослаблением реакции на прямые и рефлекторные раздражения. При неэффективном лечении переходит в апноэ — остановку дыхания.

При *нейрогенной гипервентиляции* дыхание частое и глубокое. Возникает при стрессе, физической работе, а также при нарушениях структур среднего мозга.

Все типы патологических дыханий — это проявление низшего понтобульбарного автоматизма, высвобожденного вследствие недостаточной функции высших отделов мозга. При далеко зашедших патологических процессах и выраженном ацидозе имеют место дыхание одиночными вздохами и различные сочетания расстройств ритма дыхания — сложные дизритмии.

Аритмии дыхания — центральная форма одышки, в большинстве случаев свидетельствующая о вовлечении в патологический процесс ствола головного мозга. Остро возникающие аритмии дыхания характерны для первичной патологии головного мозга (при инсульте, черепно-мозговой травме, воспалении, отеке), глубокой степени угнетения центральной нервной системы при коме разной этиологии (наблюдается при коме III степени), отравлениях наркотиками, барбитуратами.

Аритмии дыхания — неспецифический симптом, заставляющий врача заподозрить наличие поражения центральной нервной системы, но не отражающий характер этого поражения. В то же время он может быть весьма ценным в диагностическом от-

ношении. Так, при сомнениях в диагнозе травматической эпидуральной гематомы появление у пострадавшего дыхания Чейна—Стокса может помочь разрешить сомнение и своевременно оказать пострадавшему специализированную помощь.

У больных с сочетанием поражения полушарий и орального отдела ствола мозга, так же, как при преобладании поражения больших полушарий, наблюдают нарушения симметрии амплитуды дыхательных движений правой и левой половины грудной клетки, периодическое изменение амплитуды и ритма дыхания. Однако эти нарушения имеют существенные отличия от нарушений внешнего дыхания у больных без поражения стволовых отделов мозга [13]. Наиболее ценным признаком для дифференциальной диагностики контузионного очага и внутричерепной гематомы является не величина, а динамика асимметрии амплитуды дыхательных движений грудной клетки. Значительное и прогрессирующее увеличение асимметрии чаще наблюдают при наличии внутричерепной гематомы.

У ряда больных с преобладающим поражением полушарий и верхних отделов ствола мозга выявляют изменение нормального соотношения времени вдоха и выдоха. Вдох по времени становится равным выдоху. Частота и ритм дыхания при этом остаются нормальными. Возникает своеобразное упорядоченное дыхание. Больные с таким дыханием несколько заторможены, сонливы. Иногда они засыпают даже во время обследования, причем во время сна продолжительность вдоха и выдоха еще более уравниваются.

При нарастании тяжести поражения ствола мозга на фоне своеобразного упорядоченного дыхания появляются периодические более глубокие вдохи или возникает волнообразное изменение амплитуды дыхания. Дыхание становится периодическим.

У больных с преобладанием поражения диэнцефального отдела ствола мозга часто развивается значительное учащение дыхания — до 30—60 дыхательных движений в 1 мин, с выраженным усилением дыхания. Минутный объем дыхания увеличивается, превышая должную величину в несколько раз. Дыхательный объем какое-то время остается без существенных изменений или также повышается. С увеличением легочной вентиляции возрастает оксигенация артериальной крови. Однако этот период весьма непродолжительный. Кратковременное увеличение легочной вентиляции и оксигенации артериальной крови быстро сменяется их уменьшением. Частота дыхания еще больше увеличивается. Присоединяется одышка. Быстро нарастает гипоксия. Значительному учащению дыхания центрального типа обычно сопутствуют гипертермия и симметричное повышение артериального давления. Развивается гипоталамический синдром.

К одной из разновидностей нарушения ритма дыхания относится *Пиквикский синдром* (William Osler

в 1918 г. впервые использовал термин «Пиквикский», доктор Burwell и его коллеги в 1956 г. опубликовали историю болезни). Это патологическое состояние, характеризующееся хронической прогрессирующей дыхательной недостаточностью (при отсутствии первичной патологии в легких) и постепенным развитием «легочного» сердца в сочетании с ожирением, сонливостью. Возникновение Пиквикского синдрома предположительно связывают с заболеваниями и травмами центральной нервной системы. Возможной причиной могут быть психическая травма, инфекционные болезни, патология родов. Однако не всегда удается установить четкую связь между Пиквикским синдромом и перенесенными заболеваниями. Предполагают, что ведущим является нарушение функций центральной нервной системы, в частности гипоталамуса, которое проявляется повышением аппетита, ожирением, расстройством сна, а также снижением чувствительности дыхательного центра к изменению концентрации углекислого газа в крови. Последнее проявляется расстройствами ритма дыхания и снижением объема вентиляции легких, которое усугубляется высоким стоянием и ограничением экскурсии диафрагмы из-за повышения внутрибрюшного давления в связи с ожирением. Дыхательная недостаточность развивается по рестриктивному типу. Гиповентиляция легких приводит к гипоксии с вторичным эритроцитозом и к гипертензии малого круга кровообращения с развитием «легочного» сердца, а также к гиперкапнии с нарушением кислотно-основного равновесия. Больные жалуются на одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, часто — на головную боль по утрам, плохой сон ночью, сонливость днем, утомляемость, снижение либидо. Иногда сонливость настолько выражена, что больные засыпают сразу же, как только оказываются в спокойной обстановке. Сон может наступить во время приема пищи, осмотра больного врачом. При этом, как правило, нарушается ритм дыхания, чаще — по типу дыхания Чейна—Стокса с периодами апноэ.

В 1962 г. Дж. Севрингаус и Р. Митчелл описали синдром «проклятия Ундины» — одну из редких форм центрального сонного апноэ. Они наблюдали больного с тяжелым поражением проводящих путей мозга, у которого был утрачен автоматический контроль вентиляции, а сохранен только произвольный. Больной мог дышать лишь в состоянии бодрствования, при засыпании у него наступало апноэ или дисритмическая гиповентиляция, фактически — удушье. Из-за нарушения режима дыхания примерно на 20 % снижается концентрация кислорода в организме, что приводит к кислородному голоданию жизненно важных органов и систем, особенно головного мозга.

Поскольку патологические типы дыханий в основном связаны с поражением дыхательного цен-

тра, расположенного в продолговатом мозге, остановимся подробнее на патологических состояниях, которые непосредственно связаны с головным мозгом, и нозологических формах, которые опосредованно действуют на головной мозг и вообще на всю центральную нервную систему.

1. *Менингит*. Воспаление мягкой и蛛网膜-дальной оболочек и тесно связанных с ними сосудистых сплетений желудочков. При этом нарушаются всасывание и циркуляция цереброспинальной жидкости, что приводит к развитию внутричерепной гипертензии. В процесс могут вовлекаться вещество головного мозга и спинного мозга, корешки, черепные нервы, сосуды мозга. Для менингитов характерен менингеальный синдром — головная боль, рвота, ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского, общая гиперестезия, высокая температура, воспалительные изменения цереброспинальной жидкости. В зависимости от стадии болезни выраженность симптомов варьирует. Высокое внутричерепное давление и сильная интоксикация обуславливают появление патологического дыхания Чейна—Стокса или Куссмауля. Патологическое дыхание проявляется при поздних стадиях, когда процесс наиболее запущен.

2. Патологические типы дыханий возникают также при *мозговом инсульте* — остром нарушении мозгового кровообращения. В основном патологические типы дыхания возникают при кровоизлияниях в мозг, которые в типичных случаях характеризуются апоплектиформным появлением очаговых симптомов, развитием коматозного состояния и примесью крови в цереброспинальной жидкости. Как правило, кровоизлияние в мозг возникает внезапно у больных, страдающих артериальной гипертензией. Редкой причиной геморрагического инсульта может быть изолированный атеросклероз без повышенного артериального давления. В некоторых случаях очаг геморрагии ограничен и не общается ни с желудочковой системой, ни с под-оболочечным пространством. В этой ситуации цереброспинальная жидкость при поясничном проколе не содержит крови. В случае, если геморрагический фокус невелик, то общемозговые симптомы оказываются невыраженными, а клиническая картина инсульта повторяет картину ишемических поражений мозга. Серьезным осложнением полусферных геморрагий является развитие тенториальных мозговых грыж. Увеличение объема пораженного полушария за счет отека излившейся крови приводит к тому, что медиальные отделы височной доли вклиниваются в вырезку мозжечкового намета и ущемляют средний мозг. Индикатор подобного осложнения — появление у больного в состоянии комы глазодвигательных расстройств. Возможно развитие сдавления дыхательного центра, что влечет за собой изменение дыхания и появление пато-

логических типов дыхания, чаще всего дыхания Чейна—Стокса или Куссмауля.

3. Причиной патологических типов дыхания могут быть *опухоли головного мозга*. Независимо от гистологической структуры клиническая картина складывается из общемозговых и локальных знаков. Общемозговые симптомы (головная боль, рвота, застойные диски зрительных нервов при офтальмоскопии) обусловлены повышением внутричерепного давления. В зависимости от гистологической структуры опухоли и ее локализации скорость развития общемозговых и очаговых симптомов широко варьирует. Клиническая картина формируется в течение многих месяцев, а иногда и лет. Опухоль лобной доли проявляется изменением психики, дефектами памяти, эпилептическими припадками, нарушениями речи, аносмией на стороне расположения опухоли. При опухоли теменной доли возникают локальные судороги, нарушение чувствительности, моторики в противоположной половине тела, при левосторонней локализации — афазия. При опухолях затылочной доли выявляют: выпадение зрения в противоположных полях зрения, зрительную ауру перед судорожным припадком. При поражении продолговатого мозга, в котором находится дыхательный центр, происходит сдавление его либо непосредственно опухолью, либо отеком. В этом случае возникают любые патологические типы дыхания.

4. *Черепно-мозговая травма* — механическая травма черепа, обуславливающая сдавление мозговой ткани, натяжение и смещение ее слоев, что, в свою очередь, приводит к резкому повышению внутричерепного давления. Смещение мозгового вещества может сопровождаться разрывом мозговой ткани и сосудов, ушибом мозга. Обычно эти механические нарушения дополняются сложными дисциркуляторными и биохимическими изменениями в мозге. В случае закрытых черепно-мозговых травм патологические типы дыхания возникают при сдавлении мозга травматической гематомой, чаще всего — эпидуральной или субдуральной, при этом гематома может непосредственно воздействовать на дыхательный центр, сдавливая его и угнетая. В случае открытых черепно-мозговых травм инородные тела и костные осколки могут внедряться в мозг, повреждая непосредственно дыхательный центр. Угнетение дыхательного центра может вызвать появление патологического дыхания любого типа.

Опасность *внутричерепной гипертензии* обусловлена возможностью: 1) сдавления вещества мозга в ограниченном пространстве черепа, что приводит к диффузной ишемии мозга; 2) дислокации (вклинения) мозговой ткани из одного внутричерепного отсека в другой; 3) сдавления зрительных нервов с необратимой утратой зрения. Вклинение чаще всего происходит в вырезку намета

(тенториума) мозжечка (транстеноториальное вклинение) или большое затылочное отверстие. Оно быстро приводит к летальному исходу в результате сдавления ствола мозга и находящихся в нем жизненно важных центров.

Вклинение крючка височной доли (латеральное транстеноториальное вклинение) чаще возникает при наличии объемного образования в височной доле. Ранний признак — расширение зрачка на стороне поражения с утратой его реакции на свет. Позднее развивается полное поражение глазодвигательного (III) нерва с контра- или ипсилатеральным гемипарезом. В дальнейшем происходит расширение другого зрачка, развиваются сопор, затем кома, нарушение ритма дыхания, децеребрационная поза (руки разгибаются и ротируются внутрь, ноги вытягиваются).

Центральное транстеноториальное вклинение обусловлено диффузным отеком мозга, острой гидроцефалией или срединными объемными образованиями. Ранние признаки — сонливость и оглушение, частые глубокие вдохи, зевота, сужение зрачков с ослаблением реакции на свет, ограничение движения глаз вверх, оживление сухожильных рефлексов, двусторонний рефлекс Бабинского. Затем зрачки расширяются и становятся ареактивными. Нарушается ритм дыхания (дыхание Чейна — Стокса, гипервентиляция). Появляется декортикационная поза (руки сгибаются в локтевых суставах, ноги — вытягиваются), которая сменяется децеребрационной, а затем мышечной атонией.

При объемных образованиях задней черепной ямки может происходить вклинение ее структур в вырезку намета мозжечка (снизу вверх) или в

большое затылочное отверстие (сверху вниз).

Для поражения переднего мозга характерны эпилептогенное торможение дыхания, апраксия глубокого дыхания, постгипервентиляционное апноэ, дыхание Чейна — Стокса.

При повреждении гипоталамуса-среднего мозга развивается центральное рефлекторное гиперпноэ (нейрогенный отек легких).

Для поражения моста характерно апнейстическое дыхание. Чаще всего встречается при инфарктах моста, редко — при прогрессирующих вторичных нарушениях стволовых функций в результате транстеноториального вклинения. Может развиваться групповое периодическое дыхание или дыхание Биота.

Поражение продолговатого мозга вызывает атактическое дыхание, медленное регулярное дыхание, гаспинг.

Важным в оказании медицинской помощи является своевременное распознавание нарушения ритма дыхания. В то же время необходимо помнить, что нарушение сознания и обездвиженность больного с инсультом, нарушение ритма дыхания, дыхание через открытый рот, угнетение кашлевого рефлекса в результате действия седативных средств или поражения центров ствола мозга, снижение секреции и высушивание слизистой оболочки дыхательных путей нарушают их дренирование и способствуют возникновению обструкции и инфицированию, результатом чего является пневмония, гиповентиляция легких и, в конечном итоге, — дыхательная недостаточность. Повышение парциального давления CO_2 и снижение парциального давления O_2 ускоряют ишемическое повреждение нейрона и сужают терапевтическое окно.

Литература

1. Бунатян А.А., Рябов Г.А., Маневич А.З. Анестезиология и реаниматология. — М.: Медицина, 1977. — 432 с.
2. Брашавець А.Я. Невідкладна неврологія: Навч. посіб.— 3-тє вид., перероб. і доп.— Х.: СИМ, 2006.— 303 с.
3. Вейнер Г., Левитт Л. Неврология. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. — 256 с.
4. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. — М.: Медицина, 1999. — 880 с.
5. Коллинз Р.Д. Диагностика нервных болезней.— М.: Медицина, 1986.— 238 с.
6. Неотложная помощь в клинике нервных болезней / Под ред. П.В. Волошина.— К.: Здоров'я, 1987.— 216 с.
7. Неотложные состояния и экстренная медицинская помощь / Под ред. Е.И. Чазова.— М.: Медицина, 1989.— 603 с.
8. Неотложные состояния у детей / Под ред. В.М. Сидельникова.— К.: Здоров'я, 1983.— 280 с.
9. Патологическая физиология: Учебник для медицинских вузов / Под ред. А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого и др.— М.: Триада-Х, 2000.— 607 с.
10. Патологические синдромы в педиатрии / Под ред. Е.М. Лукьяновой.— К.: Здоров'я, 1977.— 304 с.
11. Словарь-справочник по физиологии и патофизиологии дыхания / Под ред. В.А. Березовского. — К.: Наук. думка, 1984. — 235 с.
12. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы.— Л.: Медицина, 1974.— 275 с.
13. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга (диагностика и лечение) / Под ред. проф. В.М. Угрюмова.— М.: Медицина, 1974.
14. Яхно Н.Н., Парфёнов В.А. Общая неврология: Учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов.— М.: МИА, 2006.— 200 с.

В.І. БОБРОВА¹, С.М. НІКІФОРОВ²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

² Станція швидкої медичної допомоги, Буча, Київська область

Порушення дихання при патології центральної нервової системи

Розглянуто зміни частоти і ритму дихання при патологічних процесах у центральній нервовій системі. Представлені загальні принципи і визначення гострої дихальної недостатності, її класифікація за анатомо-фізіологічними змінами в організмі. Висвітлено характерні патологічні типи дихання, поява яких може вказувати на локалізацію ураження того або того відділу центральної нервової системи, та їх прогностичне значення.

Ключові слова: гостра дихальна недостатність, патологічні типи дихання, діагностика патологічних процесів у центральній нервовій системі.

V.I. BOBROVA¹, S.N. NIKIFOROV²

¹ P.L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

² Ambulance department, Bucha, Kyiv region

Violation of breathing at pathology of the central nervous system

Changes of frequency and breath rhythm are considered at pathological processes in the central nervous system. The general principles and determination of acute respiratory insufficiency, its classification by anatomical and physiological changes in an organism are presented. Characteristic pathological types of the breath, which emergence can point to localization of defeat of this or that department of the central nervous system, and their predictive value are defined.

Key words: acute respiratory insufficiency, pathological types of breath, diagnostics of pathological processes in the central nervous system.



Л.Б. ОРИНЧАК

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня
Івано-Франківський національний
медичний університет

Розсіяний склероз і вітамін D

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне прогресивне автоімунно-запальне нейродегенеративне захворювання нервової системи, етіологія якого залишається невідомою. Важливе значення у розвитку РС має низький рівень вітаміну D. На підставі проведеного аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури узагальнено відомості щодо ролі вітаміну D у виникненні РС та його впливу на перебіг цього захворювання. Наведено результати найважливіших рандомізованих клінічних досліджень, присвячених цьому питанню.

Ключові слова: розсіяний склероз, етіологія, вітамін D.

Розсіяний склероз (РС) — поширене автоімунно-запальне нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи, яке вражає переважно людей молодого віку і практично завжди на певній стадії розвитку призводить до інвалідизації. Це захворювання є хронічним, у більшості випадків прогресивним, з непередбачуваним перебігом, і на теперішній час невиліковним [1, 3].

Останніми роками відзначається зростання захворюваності на РС [1, 3, 8]. Це зумовлено як удосконаленням методів діагностики, так і абсолютним зростанням кількості хворих. Етіологія РС залишається невідомою. Захворювання найбільш поширене на територіях з прохолодним і вологим кліматом, у зв'язку з чим досі обговорюють його зв'язок з чинниками зовнішнього середовища: складом води, землі (недостатній вміст мікроелементів), продуктів харчування (вживання в їжу великої кількості тваринних жирів), освітленістю тощо. Важливе значення в етіології має вітамін D. Установлено, що нижчий рівень захворюваності на РС — у прибережних районах порівняно з сільськими регіонами, де переважно харчуються молочними продуктами. Відзначено підвищений ризик захворювання в осіб, які споживають багато тваринних жирів, білків, м'яса. Морепродукти, навпаки, мають захисний ефект (джерело вітаміну D) [11].

На сьогодні терапевтичні можливості лікування РС обмежуються переважно контролем автоімунних

реакцій. У терапії РС застосовують імуномодулювальні (інтерферон- β , глатимеру ацетат), імуносупресивні (фінголімод, азатиоприн, мітоксантрон), антитіло-опосередковані (наталізумаб) засоби [24]. Хоча їх ефективність доведено у багатьох масштабних клінічних випробуваннях, багато питань дотепер не розв'язано, зокрема часткова ефективність, незручне парентеральне застосування, безпечність і переносимість, і що важливо, ці препарати дорого коштують. Тому актуальним є і питання впливу вітаміну D на розвиток і прогресування РС.

Вітамін D — група біологічно активних речовин (зокрема холекальциферол та ергокальциферол). Холекальциферол синтезується під дією ультрафіолетових променів у шкірі і надходить в організм людини з їжею. Ергокальциферол може надходити лише з їжею. Сам вітамін D (холекальциферол та ергокальциферол) насправді є провітаміном. Для активації холекальциферол спочатку має перетворитися в печінці на 25-гідрокси-холекальциферол (25(OH)D), який у нирках перетворюється на 1,25-дигідрокси-холекальциферол (кальцитріол). При оцінці адекватності забезпечення організму людини вітаміном D найбільш корисним та універсальним лабораторним показником є концентрація 25-гідрокси-холекальциферолу в сироватці крові. Від 90 до 100 % вітаміну D виробляється ендогенно під впливом інсоляції, яка є максимальною в країнах Африки та Азії. У таких продуктах харчування, як фрукти, овочі, зернові, його дуже мало. Основні джерела вітаміну D — сирий яєчний

© Л.Б. Оринчак, 2013

жовток, кисломолочні продукти, сир, вершкове масло, печінка риби, мореродукти. У найбільшій кількості вітамін D міститься в печінці тріски і палтуса, оселедця, скумбрії, тунця, макрелі. У фізіологічних умовах добова потреба у вітаміні D становить 200—400 МО (профілактика рахіту). Відомо, що 20—30 хв сонячного опромінення на обличчя і передпліччя опівдні протягом місяця у період з квітня до жовтня забезпечує вироблення 2—10 тис. МО/добу у світлошкірих людей. Темна шкіра, креми для засмаги з фактором захисту понад 15 є чинниками, які зменшують синтез вітаміну D у шкірі. За допомогою добре збалансованої дієти можна забезпечити потребу у вітаміні D у кількості близько 100 МО/добу [3, 21, 30]. При вживанні додатково 100 МО вітаміну D на добу протягом 2—3 міс можна збільшити сироваткову концентрацію на 1 нмоль/мл [15]. Дефіцит вітаміну D підвищує ризик хронічних захворювань, включаючи остеопороз, РС, цукровий діабет 1 типу, серцево-судинні захворювання, рак, а також слабкість проксимальних груп м'язів, часті падіння [24].

Е. Acheson та співавт. у 1960 р. висловили припущення про те, що захворюваність на РС залежить від кількості годин, проведених на сонці. Гіпотезу «недостачі сонця» у 1974 р. запропонував доктор П. Гольдберг (Кембридж, Велика Британія). Вона пояснює той факт, що на РС практично не хворіють жителі тропіків, у яких цілий рік достатня кількість сонячних променів, які синтезують у шкірі людини вітамін D. Ця гіпотеза була спочатку запропонована для пояснення географічного розподілу РС. Лише останнім часом зв'язок між вітаміном D і розвитком РС було ретельно досліджено. Згідно з гіпотезою Гольдберга, між 10-м і 15-м роками життя молодь переживає важливий щодо запобігання захворюваності на РС у майбутньому. Якщо в цьому віці організм не отримує достатньої кількості кальцію і вітаміну D, то виникає ризик захворіти на РС. У юному віці норма в 400 МО вітаміну D на добу ледь покриває 30 % дійсної потреби. За підрахунками Гольдберга, для організму, що росте, необхідно 2—3 тис. МО вітаміну D [4].

Ці дані збігаються з відомостями, наведеними в огляді літератури щодо великих проспективних епідеміологічних досліджень. Згідно з ними, поширеність РС є найвищою у тих районах, де мало споживають продуктів, які містять вітамін D. Кількість хворих різко зменшується ближче до екватора, оскільки там вища інсоляція. Особи з низьким рівнем вітаміну D мають значно вищий ризик захворіти на РС [3, 5, 8, 9, 11, 14, 21, 24, 28]. У 60—95 % пацієнтів з РС спостерігають зниження рівня вітаміну D у залежності від пори року. Гіповітаміноз вітаміну D не є специфічним для РС, інколи його можна виявити при багатьох інших патологіях, а також серед практично здорового населення. Однак пацієнти з РС, на відміну від здорових осіб, мають додаткові чинники

ризик (генетична схильність, перенесені інфекції). Ці чинники, ймовірно, взаємодіють один з одним і можуть спричинити захворювання [21]. Дослідження, проведені у Туреччині (2005), також показали, що люди, хворі на РС, мали значно нижчий рівень вітаміну D, ніж здорові особи, багато з них хворіли на остеопороз, скаржилися на болі у м'язах [20].

У США у 2010 р. проведено велике дослідження, в якому обстежили 7 млн американців. Установлено, що при рівні вітаміну D не менше ніж 99 нмоль/л ризик розвитку РС знижується на 62 % порівняно з людьми, в яких вміст вітаміну D становив близько 63,2 нмоль/л. Відзначено, що рівень вітаміну D у сироватці крові молодих людей білої раси є важливим чинником ризику розвитку РС, незалежно від місця проживання чи географічної широти проживання [4].

Відомо, що при ожирінні рівень 25(OH)D знижений, що може бути пов'язане з відкладанням вітаміну D у жирових клітинах. Різниця у кількості вітаміну D у крові людей з індексом маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м² і у людей з нормальною масою тіла становить не менш ніж 37,5 нмоль/л. У багатьох дослідженнях виявлено зв'язок між ІМТ та ризиком розвитку РС. Доведено, що ожиріння у віці до 18 років, але не протягом подальшого життя, пов'язане з підвищеним удвічі ризиком РС [12, 28].

Вітамін D впливає на імунну систему через низку механізмів, включаючи вплив на дендритні клітини (ДК), які відіграють важливу роль в індукції імунної відповіді. ДК відповідають за обробку антигенного матеріалу та презентування його іншим клітинам імунної системи, тобто виконують роль антигенпрезентаційних клітин. Вони першими зустрічають збудника, який уражає людський організм, і відіграють ключову роль у запуску імунної відповіді. ДК утворюються з моноцитів. У 2010 р. у Польщі проведено дослідження, в якому обстежили 26 пацієнтів з ремісивно-рецидивним РС, які ніколи не отримували супресивної терапії. У них вивчали вплив різних доз вітаміну D на ДК. Результати засвідчили, що вітамін D інгібує диференціацію, дозрівання та апоптоз ДК. Здорові люди (контрольна група) і хворі на РС відповідають на лікування вітаміном D по-різному. ДК у пацієнтів з РС після впливу вітаміну D є фенотипно менш зрілими, ніж у здорових осіб після такого впливу. Проведене дослідження виявило, що вітамін D значно гальмує перетворення моноцитів на ДК незалежно від дози. Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень здорових осіб. Припускають, що вітамін D порушує міграцію ДК до різних органів, зокрема до центральної нервової системи, що може мати позитивний ефект у лікуванні РС. Це питання дуже актуальне, оскільки дозрівання і міграція ДК впливають на імунну відповідь [5].

Активна форма вітаміну D здатна пригнічувати Th₁-лімфоцити і збільшувати популяцію Th₂-лімфоцитів, які продукують протизапальні цитокіни. Уста-

новлено, що вітамін D інгібує фактор некрозу пухлин α , який є ключовим чинником запалення, пригнічує синтез ІЛ-12 та ІФН- γ , підвищує рівень ІЛ-4. Отже, вітамін D має як імунорегуляторний, так і модулювальний ефект, завдяки протизапальній імунній активності і частково підвищує функціональну спроможність регуляторних Т-клітин [3].

Учені університетського клінічного центру в Лозанні (Швейцарія) оцінили вплив вітаміну D на CD8⁺, Т-клітини у пацієнтів з РС порівняно з контрольною групою. У дослідженні взяли участь 10 пацієнтів, які страждали на РС, і 10 здорових добровольців. Результати дослідження показали, що прийом активної форми вітаміну D призводить до зменшення секреції прозапальних цитокінів та збільшення секреції протизапальних [17].

У 1987 р. лікар Гольдберг одним із перших провів дослідження терапевтичної дії вітаміну D у хворих з РС. 16 пацієнтів з РС отримували 5 тис. МО вітаміну D на добу та 20 г рибачого жиру, кальцію і магнію. У результаті кількість рецидивів у рік дослідження зменшилася у 2,7 разу порівняно з показником до лікування ($p = 0,005$) [4].

Група вчених з University of Tasmania, яку очолював N. Stewart, досліджувала проспективно 178 хворих на РС. Хворих розподілили на дві групи залежно від прийому інтерферону- β та впливу сонця. Вивчали рівень 25(OH)D у плазмі крові і ступінь активності РС. Згідно з отриманими результатами, хворі, які отримували інтерферон- β , мали значно вищий рівень 25(OH)D під впливом сонячної інсоляції сонця, ніж ті, які не отримували схожої терапії. Науковці пояснили цей факт тим, що у пацієнтів, які отримували інтерферон- β і зазнавали дії сонячних променів, значно збільшилася продукція вітаміну D [29].

В іншому дослідженні спостерігали 73 пацієнтів з ремітивно-рецидивним типом перебігу РС, у яких визначали рівень вітаміну D кожні 8 тиж протягом 1,7 року. Згідно з отриманими результатами, у пацієнтів з вищим рівнем вітаміну 25(OH)D ризик загострення був значно нижчим порівняно з рештою пацієнтів. При підвищенні вмісту вітаміну D у плазмі крові вдвічі ризик загострення знижується на 27 % ($p = 0,008$) [23].

K. Loken-Amsrud і співавт. протягом 24 міс спостерігали за станом здоров'я 88 пацієнтів з РС з ремітивно-рецидивним перебігом. Обстеження передбачало проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) і визначення рівня 25(OH)D за 6 міс до початку терапії і через 18 міс після призначення терапії інтерфероном- β та вітаміном D. Результати показали, що підвищення концентрації 25(OH)D асоційоване зі зниженням ризику появи нових вогнищ на МРТ у режимі T1 на 12,7 % ($p = 0,037$), в режимі T2 — на 11,7 % ($p = 0,044$) і зниженням радіологічної активності захворювання на 41,1 % ($p = 0,024$). Інші вчені виявили схожі результати на

МРТ під впливом високих доз вітаміну D [31]. Таким чином, отримані дані демонструють важливу роль вітаміну D у перебігу і лікуванні РС [16].

В іншому дослідженні визначали вміст вітаміну D₃ у 156 пацієнтів з ремітивно-рецидивним РС. Отримані результати виявили значний зворотний зв'язок між частотою рецидивів і рівнем вітаміну D ($p < 0,0001$), тому припускають, що вітамін D впливає на частоту рецидивів. Відзначено, що при кожному збільшенні рівня вітаміну 25(OH)D на 10 нмоль/л частота рецидивів зменшується на 13,7 % [22].

Американські вчені досліджували 187 тис. жінок протягом 10—20 років. Результати засвідчили, що жінки, які приймали додатково не менш ніж 400 МО на добу, мали нижчий на 40 % ризик розвитку РС. З терапевтичною метою у хворих на РС вони використовували вітамін D у дозі від 28 до 280 000 МО протягом 6 тиж до обстеження. Установлено, що у крові різко зріс рівень 25(OH)D. Зміни активності захворювання чи його прогресування вони не виявили, але на магнітно-резонансній томограмі зменшилася кількість вогнищ, які накопичують гадоліній [24]. Схожий ефект виявлено і в інших дослідженнях [5]. У відкритому рандомізованому проспективному контрольованому 52-тижневому дослідженні J.M. Burton та співавт. також використовували додатково вітамін D у високих дозах. Вони дійшли висновку, що високі дози вітаміну D (приблизно 10 тис. МО/добу) при РС безпечні і чинять імуномодулювальний ефект [6]. У багатьох дослідженнях доведено, що тривале використання вітаміну D (400—6000 МО) у вигляді харчових добавок поліпшує ходу, зменшує м'язовий біль [19].

У невеликому дослідженні, проведеному у 2009 р. в Американській академії неврології, пацієнти отримували високі дози вітаміну D, для того щоб оцінити їх безпечність. Одна група хворих отримувала в середньому 14 тис. МО/добу, а друга — 1 тис. МО/добу (стандартна доза). Установлено, що високі дози — безпечні. У групі з високою дозою рецидивів під час дослідження їх було на 2/3 менше. Крім того, ці пацієнти рідше хворіли на запальні захворювання. Схожі дані опубліковано у 2010 р. у журналі «Neurology». Під контролем доктора J.M. Burton вивчали вплив високих доз вітаміну D протягом тривалого часу. Пацієнти перебували під наглядом 52 тиж. Перші 28 тиж вони отримували 40 тис. МО/добу, наступні 12 тиж — по 10 тис. МО/добу. У жодного з пацієнтів не виявили клінічних, біохімічних чи радіологічних несприятливих ефектів. Не спостерігали стійкої гіперкальціємії, гіперкальцієурії, порушення ниркових чи печінкових функцій. Реєстрували значне зниження Т-клітинної активності у досліджуваній групі (так само, як у інших дослідженнях, згаданих вище) на відміну від контрольної групи. Це зниження було найбільш вира-

женим у пацієнтів, у яких вміст вітаміну D у крові підтримувався на рівні ≥ 100 нмоль/л [6]. Однак при використанні високих доз вітаміну D у лікуванні РС зростає ризик розвитку гіперкальціємії, що потрібно враховувати при застосуванні високих доз цього вітаміну [18].

На сьогодні точно не відомо, в якій дозі вітамін D починає виявляти імуномодулювальний ефект, але відомо, що рекомендована доза 200—400 МО (профілактика рахіту) не має імуномодулювальної дії [18].

Аналіз 20 оригінальних досліджень, опублікованих у період між початком 1990-х і 2010 р., виявив, що 1,25(OH)D має як профілактичний, так і лікувальний ефект при експериментальному аутоімунному енцефаломієліті (EAE) (D.C. Archer, 1991; M. Cantorna та співавт., 1996; T. Mehan, 2002). Цей ефект вимагає наявності кальцію (M. Cantorna та співавт., 1999) і, можливо, існує лише у самок (при використанні вітаміну D₃, імовірно, через вплив на естрогени (K.M. Spach і C.E. Hayes, 2005; F.E. Nashold та співавт., 2009), за участю різних (не виключають один одного) імунологічних механізмів, таких як протизапальний ефект (K.M. Spach та співавт., 2004), дія на макрофаги (F.E. Nashold та співавт., 2000), вплив на різні види цитокінів (M. Cantorna та співавт., 1998; K.M. Spach та співавт., 2006; M.B. Pedersen та співавт., 2007) та регуляторні Т-лімфоцити (Th₁ і Th₂) (F. Mattner та співавт., 2000; G. Muthian та співавт., 2006) [21]. Дослідження впливу вітаміну D на мишей з експериментальним аутоімунним енцефаломієлітом (J. Dorr та співавт.), проведені у 2011—2012 рр., виявили, що вітамін D запобігає розвитку EAE (превентивний ефект), у хворих мишей гальмується прогресування захворювання (терапевтичний підхід). Дослідження EAE виявило синергічний ефект вітаміну D та інтерферону- β [9, 26].

На сьогодні відомо, що рецидиви РС мають двофазний характер з піками на початку весни і пізно восени, коли рівень вітаміну D низький [3, 24]. У дослідженні, проведеному у 2005 р. у Фінляндії, вивчали рівень вітаміну D під час загострень і ремісій. Виявлено, що вміст цього вітаміну був нижчим під час загострень [27]. Схожі дані опубліковано у журналі «Brain» (J. Correale та співавт., 2009). Досліджено 58 хворих на РС у період ремісій, 34 — під час рецидиву, 40 — з первинно-прогресивним перебігом. Виявлено, що рівень вітаміну D був значно нижчим під час загострень, ніж під час ремісій. Результати пацієнтів з первинно-прогресивним перебігом були близькими до таких контрольної групи. У цілому в усіх пацієнтів був нижчий рівень вітаміну D [28].

В іншому дослідженні обстежено 145 пацієнтів з ремісивно-рецидивним перебігом РС (Австралія, 2010). Двічі на рік виміряли рівень 25(OH)D. Виявлено зворотний зв'язок між рівнем 25(OH)D і ризиком рецидиву в наступні 6 міс. Пацієнти отримували

імуномодулювальну терапію. Установлено, що при підвищенні рівня 25(OH)D зменшується ризик рецидивів. Цей ефект залежав від дози: з кожним збільшенням вмісту вітаміну D на 10 нмоль/л ризик рецидиву зменшувався на 12 %, а підвищення рівня вітаміну D на 50 нмоль/л сприяло скороченню ризику рецидиву наполовину [12, 28]. У журналі «Jama» (2006) опубліковане схоже дослідження, але зазначені закономірності виявлено лише у світлошкірих осіб. Учені з університету Коджаелі (Туреччина) провели подібне дослідження і виявили такі самі результати. Додатково вимірювали щільність стегнової кістки. З'ясувалося, що вона знижена у пацієнтів з РС, що спричиняє розвиток остеопорозу. Це має важливе значення у хворих з РС, оскільки низька щільність стегнової кістки призводить до інвалідності внаслідок збільшення частоти падінь. У Туреччині також спостерігають знижений рівень вітаміну D: хоч сонячна інсоляція велика, але це ісламська країна, в якій традиційний стиль одягу передбачає закриття більшої частини тіла [14].

B. Weinstock-Guttman та співавт. з університету штату Нью-Йорк (Буффало) вивчали у хворих на РС вміст вітаміну D у крові, рівень інвалідизації та зміни на MPT. У дослідженні взяли участь 193 пацієнти. Результати свідчать про сильний зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і високим ступенем інвалідизації, а також про значні патологічні зміни на MPT головного мозку (атрофії) [26, 31].

Вчені з університету Каліфорнії вивчили вплив вітаміну D на початок РС у дитячому віці. Обстежено 110 пацієнтів, у яких рівень вітаміну D становив (22 ± 9) нг/мл. Відзначено, що при кожному збільшенні вмісту вітаміну D на 10 нг/мл ризик виникнення захворювання знижувався на 34 % ($p = 0,024$) [19].

РС також корелює з порою року, в яку народився пацієнт. Значне збільшення рівня захворюваності на РС виявлено у тих, хто народився у травні, що відповідає низькому вмісту вітаміну D у зимові місяці, які передують пологам у весняний період [24]. Такої думки дотримуються шотландські та норвезькі вчені [11].

Сезонний ефект опосередковується геном HLA-DRB 1*15 (Lahiru Handunnetthi та співавт., 2010). При дослідженні хворих на РС виявлено, що у них найбільш поширений цей алель. Крім того, частота HLA-DRB 1*15 значно вища в жінок, що може пояснити, чому жінки хворіють частіше. Таку генетичну схильність спостерігають лише за певних умов зовнішнього середовища, зокрема, при низькому рівні вітаміну D. Роль взаємодії вітаміну D і HLA-DRB 1*15 ще остаточно не з'ясовано, але цілком імовірно, що брак цього вітаміну в ранньому дитинстві може впливати на експресію HLA-DRB 1*15 у тимусі. У США при спостереженні за близнюками виявили, що діти, які багато часу перебували дома, у приміщенні, мали вищий ризик

розвитку РС, ніж їхні брати і сестри, які багато часу проводили на відкритому повітрі. Згідно із сучасними уявленнями, у розвитку РС відіграє певну роль взаємозв'язок генетичної схильності і вітаміну D [10].

Учені Оксфордського університету припускають, що дефіцит вітаміну D під час вагітності і в перші роки життя може збільшити ризик розвитку РС у нащадків. Вони також вважають, що недостатність вітаміну D і генетична схильність є одним з основних чинників розвитку РС [19]. Опубліковано результати дослідження («Neurology», 2011) жінок у період вагітності і лактації. Виявлено, що вони мають низький рівень вітаміну D, але він не був пов'язаний з підвищеним ризиком РС. Можливо, це пояснюється тим, що гормональні зміни під час вагітності і лактації, які відбуваються в організмі, знижують прозапальні процеси, котрі посилюються при гіповітамінозі вітаміну D. Вважають, що підвищення рівня вітаміну D у крові вагітних і жінок з РС, які годують груддю, імовірно, не впливає на ризик післяпологових рецидивів [15]. Низький рівень вітаміну D під час вагітності асоційований з підвищеним ризиком розвитку гестаційного діабету. У двох дослідженнях повідомляють про збільшену частоту розвитку РС у жінок, які перенесли гестаційний діабет під час вагітності, порівняно зі здоровими жінками [4]. Значний дефіцит вітаміну D у матерів під час вагітності — це ризик розвитку РС у їх дітей. Тому, згідно з результатами тривалих досліджень, оприлюдненими Американською академією неврології, ризик РС нижчий у немовлят жіночої статі, якщо їх матері під час вагітності вживали харчові добавки вітаміну D. Припускають, що вітамін D у ранньому віці може мати важливе значення у запобіганні РС і, можливо, автоімунним захворюванням (цукровий діабет 1 типу) [28]. Також припускають, що родичі першого покоління хворих на РС мають вищий ризик розвитку РС, а отже, їм можна рекомендувати для профілактики РС приймати вітамін D. Однак цей метод потребує проведення більшої кількості досліджень [12].

Професор G. Jelinek з Австралії (який сам хворіє на РС) рекомендує при встановленні діагнозу РС уперше визначати у хворих рівень вітаміну D. Заз-

вичай виявляють низький рівень цього вітаміну, що могло спровокувати початок РС.

У грудні 2011 р. розпочато сертифіковане рандомізоване контрольоване подвійне сліпе клінічне дослідження, до якого залучено 80 пацієнтів з діагнозом РС або клінічно ізольованим синдромом, яких лікують інтерфероном- β 1b. Додатково вони отримують високі (середньодобова доза — 10 200 МО) або низькі (середньодобова доза — 200 МО) дози вітаміну D протягом 18 міс. Планують вивчити активність захворювання за даними МРТ до початку лікування і після, появу нових симптомів чи прогресування тих, що є, кількість загострень [9].

Того ж року розпочато велике багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебоконтрольоване дослідження «Solar». Планується вивчити вплив вітаміну D як додаткової терапії до інтерферону- β у пацієнтів з РС [26].

Відомо, що темношкірі особи також мають високий рівень недостатності вітаміну D, але при цьому рідше хворіють на РС. Це може свідчити про те, що низький рівень вітаміну D не завжди пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку РС [15].

Потреби людей у вітаміні D значно більші, ніж вважали раніше, а в середніх або високих широтах вони не можуть бути задоволені в більшості населення через брак сонячного світла і більш урбанізований спосіб життя [21]. Наведені дані свідчать про те, що вітамін D відіграє важливу роль у гомеостазі Т-клітин (зокрема, при РС), тому корекція його дефіциту може бути корисною у лікуванні цього захворювання [7, 12, 18]. Багато лікарів побоюються ефектів передозування вітаміну D. Нині немає прямих доказів того, що поєднання вітаміну D з інтерфероном- β при лікуванні РС чинить позитивний ефект [20].

Висновки

Таким чином, вітамін D як екологічний чинник відіграє певну роль у розвитку РС, а також впливає на перебіг захворювання. Однак рекомендувати використовувати вітамін D у високих дозах у клінічній практиці при лікуванні РС ще зарано через недостатню доказову базу рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності вітаміну D.

Література

1. Волошина Н.П., Грицай Н.М., Негрич Т.І. Розсіяний склероз: актуальність проблеми в Україні, сучасні аспекти імунопатогенезу, клініки, діагностики та лікування // Здоров'я України.— 2007.— № 4.— С. 52—56.
2. Негрич Т.І. Сучасні підходи до патогенетичного лікування розсіяного склерозу з погляду прихильності до терапії // Міжнар. неврол. журн.— 2009.— 3 (25).
3. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей 2-е изд.— М.: МЕДпресс-информ, 2010.— С. 20—21.
4. Ascherio A., Munger K. L., Simon K.C. Vitamin D and multiple sclerosis // Lancet. Neurol.— 2010.— 9 (6).— P. 599—612.
5. Bartosik-Psujek H., Tabarkiewicz J., Pocinska K. Immunomodulatory effects of vitamin D on monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis.— 2010.— 16 (12).— P. 1513—1516.
6. Burton J. M., Kimball S., Vieth R. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis // Neurology.— 2010.— 74 (23).— P. 1852—1859.
7. Correale J., Ysraelit M. C., Gaitan M. I. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis // Brain.— 2009.— Vol. 132, iss. 5.— P. 1146—1160.

8. Dorr J., Doring A., Friedemann P. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? // EPMA J.— 2013.— 4 (1).— 4 P. 1—12.
9. Dorr J., Ohlraun S., Horst S., Paul F. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial // J. Trials.— 2012.— P. 1—6.
10. Handunnetthi L., Ramagopalan S.V., Ebers G.C. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15 // Neurology.— 2010.— 74 (23).— P. 1905—1910.
11. Kampman M.T. The role of vitamin D in multiple sclerosis — observations from Norway. Department of Neurology, University Hospital of North Norway, Tromsø // Neuroepidemiology.— 2008.— 30.— P. 140—146.
12. Kassandra L., Lynn I. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis FREE // JAMA.— 2006 — 296 (23).— P. 2832—2838.
13. Kimball S.M., Ursell M.R., O'Connor P. Safety of vitamin D₃ in adults with multiple sclerosis // Am. J. Clin. Nutr.— 2007 — Vol. 86.— P. 645—651.
14. Kutlu A., Gorur G.D., Efendi H. Vitamin D status in multiple sclerosis: Are there any correlations with the health related quality of life // Neurol. Psychiatr. Brainres.— 2012.— 18.— P. 8—14.
15. Langer-Gould A., Huang S., Stephen K. Vitamin D, pregnancy, breastfeeding, and postpartum multiple sclerosis relapses // JAMA Neurology.— 2011 — P. 310—313.
16. Loken-Amsrud K. I., Holmoy T., Bakke S. J. Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon-β treatment // Neurology.— 2012.— 79 (3).— P. 267—273.
17. Lysandropoulos A. P., Jaquiere E., Jilek S., Pantaleo G. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8⁺ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects // J. Neuroimmunol.— 2011.— 233 (1—2).— P. 240—244.
18. Marcus J.F., Shalev S.M., Harris C.A. et al. Severe hypercalcemia following vitamin D supplementation in a patient with multiple sclerosis: A note of caution // Arch. Neurol.— 2012.— 69 (1).— P. 129—132.
19. Mowry E.M., Krupp L. B., Milazzo M. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis // Ann. Neurol.— 2010.— 67 (5).— P. 618—624.
20. Ozgocmen S., Bulut S., Ilhan N. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity // J. Bone Miner. Metab.— 2005.— 23.— P. 309—313.
21. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? // Brain.— 2010.— Vol. 133, iss. 7.— P. 1869—1888.
22. Pierrot-Deseilligny C., Rivaud-Pechoux S., Cleron P. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation // Therap. Adv. Neurol. Dis.— 2012.— Vol. 5, 4.— P. 187—198.
23. Runia T.F., Hop W.C. J., de Rijke Y.B. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis // Neurology.— 2012.— 79 (3).— P. 261—266.
24. Schwalfenberg G.K. Solar Radiation and Vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease // J. Env. Pub. Health.— 2012.— Vol. 2012.— P. 1—9.
25. Simpson S. Jr., Taylor B., Blizzard L. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis // Ann. Neurol.— 2010.— Vol. 68, iss. 2.— P. 193—203.
26. Smolders J., Hupperts R., Barkhof F. Efficacy of vitamin D₃ as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // J. Neurol. Sci.— 2011.— 311.— P. 44—49.
27. Soilu-Hanninen M., Airas L., Mononen I. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis // Mult. Scler.— 2005.— 11.— P. 266—271.
28. Solomon A.J. Multiple sclerosis and vitamin D // Neurology.— 2011.— 77.— P. 99—101.
29. Stewart N., Simpson S. Interferon-β and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS // Neurology.— 2012.— 79 (3).— P. 254—260.
30. Summerday N.M., Brown S.J., Allington D.R., Rivey M.P. Vitamin D and multiple sclerosis: review of a possible association // J. Pharm Pract.— 2011.— 25 (1).— P. 75—84.
31. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Jun Qu. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2011.— 82.— P. 189—195.

Л.Б. ОРИНЧАК

Ивано-Франковская областная клиническая больница
Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Рассеянный склероз и витамин D

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое прогрессирующее аутоиммунно-воспалительное нейродегенеративное заболевание нервной системы, этиология которого неизвестна. Большое значение в развитии РС имеет недостаток витамина D. На основе проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы обобщены сведения о роли витамина D в возникновении РС и его влиянии на течение данного заболевания. Приведены результаты важнейших рандомизированных клинических исследований, посвященных этому вопросу.

Ключевые слова: рассеянный склероз, этиология, витамин D.

L.B. ORYNCHAK

Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital
Ivano-Frankivsk National Medical University

Multiple sclerosis and vitamin D

Multiple sclerosis (MS) – a chronic progressive autoimmune-inflammatory neurodegenerative disease of the nervous system, the etiology of which is unknown at present. Great importance in the development of MS belongs to vitamin D. Based on the analysis of domestic and foreign literature we have summarized information on the role of vitamin D in causing to MS and its impact on the course of the disease. The results of the major randomized clinical studies on this subject were given.

Key words: multiple sclerosis, etiology, vitamin D.



И.А. ГРИГОРОВА,
А.А. ГЕЛЕТКА, О.А. ТЕСЛЕНКО

Харьковский национальный медицинский университет

Оценка функционального состояния мозга по показателям когнитивных вызванных потенциалов Р300 и акустических стволовых вызванных потенциалов у больных, перенесших полушарный ишемический инсульт

Цель — определить функциональное состояние мозговых структур в ранний восстановительный период ишемического инсульта с помощью метода слуховых когнитивных вызванных потенциалов Р300 и акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП).

Материалы и методы. Основную группу составили 78 больных, перенесших ишемический инсульт в каротидном сосудистом бассейне, в ранний восстановительный период заболевания, контрольную группу — 14 практически здоровых лиц. Оценивали функциональное состояние головного мозга и стволовых структур с использованием методики вызванных потенциалов Р300 и АСВП.

Результаты. У больных с легкой степенью зависимости согласно шкале Бартела увеличение латентности пика Р300 не зависело от стороны очага поражения. У больных с умеренной степенью зависимости по шкале Бартела изменение Р300 было более значимым на стороне очага ишемии, у части больных комплекс Р300 не регистрировался. Изменения АСВП у всех больных отражали заинтересованность преимущественно структур верхнестволового уровня разной степени выраженности.

Выводы. Сочетанное применение методики вызванных потенциалов, связанных с событием, и акустических стволовых вызванных потенциалов позволяет точнее оценить функциональное состояние мозга и стволовых структур у больных в ранний восстановительный период ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вызванные потенциалы.

Оценить функциональное состояние головного мозга после перенесенного ишемического инсульта нельзя только по результатам визуализации вещества мозга и изучения фоновой биоэлектрической активности. В последние годы появились сообщения об использовании метода изучения системы вызванных потенциалов мозговых структур, позволяющего судить о дисфункции мозговых структур в условиях патологии, в том числе и при ишемии. Вызванные потенциалы, связанные с событием (ВПСС), считают одним из наиболее объективных и динамических методов мониторин-

га информационного потока [1, 3, 8]. Методика акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) оценивает состояние структур слухового анализатора на стволово-мезенцефальном уровне [5, 6, 9].

Цель работы — определить функциональное состояние мозговых структур в ранний восстановительный период ишемического инсульта с помощью метода слуховых когнитивных вызванных потенциалов Р300 и акустических стволовых вызванных потенциалов.

Материалы и методы

Обследовано 78 больных, перенесших ишемический инсульт в каротидном сосудистом бассей-

© И.А. Григорова, О.О. Гелетка, О.О. Тесленко, 2013

не, в ранний восстановительный период заболевания. Возраст больных — от 41 до 70 лет, средний возраст — $(58,3 \pm 10,2)$ года. Среди обследованных было 34 женщины и 44 мужчины. Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц (8 мужчин и 6 женщин), сопоставимых по возрасту.

Больных распределили на две группы в зависимости от значения индекса Бартела. Первую группу составили 19 пациентов с легкой степенью зависимости в повседневной жизни, что было интерпретировано как легкая степень тяжести, вторую группу — 59 больных с умеренной степенью зависимости в повседневной жизни, что было интерпретировано как средняя степень тяжести (таблица).

Большую часть больных (75,6 %) составили пациенты второй группы со средней степенью тяжести. В обеих группах преобладала левосторонняя локализация ишемического очага. Это свидетельствует о более высокой частоте локализации очага ишемии в каротидном бассейне слева. Таких больных в первой группе было 57,9 %, во второй — 57,6 %. У больных второй группы достоверно преобладали лица мужского пола, что соответствует данным других исследований [11, 12].

Регистрацию когнитивных вызванных потенциалов Р300 проводили по 2-канальной схеме в соответствии с рекомендациями [7] на электроэнцефалографе с функцией усреднения «НейроВМП-4(LPT)» («Нейрософт», Россия). Использовали стандартную методику стимуляции в условиях случайно возникающего события odd-ball paradigm на слуховые стимулы. Запись выполняли в условиях активного или пассивного восприятия стимулов. Пациентам давали задание опознавать и подсчитывать редкие стимулы более высокой частоты, которые маркировались как значимые. В случаях невозможности выполнения инструкций редкие стимулы более высокой частоты записывали в условиях пассивного восприятия. Стимуляцию осуществляли с помощью наушников, бинаурально, длительность стимула составляла 50 мс, интенсивность — 80 дБ. Частота тона: для значимого стимула — 2000 Гц, вероятность — 30 %, для незначимого стимула — 1000 Гц, вероятность — 70 %. Межстимульный интервал составлял 1 с. Регистрировали количество усреднений (не меньше 30) для значимого стимула. К неинвертирующему входу подключали электрод С3 слева и С4 справа, к инверти-

рующему — ипсилатеральный мастоид М1 слева и М2 справа, заземляющий электрод подключали в области вертекса (отведение Fz). Проводили анализ волн N2, P3. Основными параметрами для анализа были латентность компонентов N2, P3, амплитуда компонента P3, измеренная как межпиковая амплитуда N2/P3, зарегистрированные одновременно над пораженным и интактным полушарием [2, 8].

Для исследования АСВП использовали такую же систему отведения, а заземляющий электрод переставляли на Fz. При регистрации АСВП выделяют 5 основных волн, или пиков. Принято считать, что источник генерации первого пика — это потенциал действия слухового нерва, второго пика — преимущественно кохлеарные ядра, третьего пика — ипсилатеральные ядра верхних олив, четвертого пика — волокна латеральной петли и пятого пика — нижние бугорки четверохолмия [10]. Стимуляцию проводили с помощью наушников, подавая щелчки моноаурально слева, потом справа. Длительность стимула составляла 100 мкс, интенсивность — 90 дБ над порогом чувствительности. Частота стимуляции составляла 9 щелчков в секунду. Количество усреднений — примерно 1500 до достижения оптимального выделения пиков. Анализировали латентность I, III и V пиков на кривых АСВП, измеряли межпиковые интервалы I—III—V пиков, полученных ипсилатерально по отношению к стороне стимуляции.

Обработку и статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel для Windows.

Результаты и обсуждение

При визуализации вещества мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных были выявлены ишемические очаги в зоне васкуляризации сосудов каротидного бассейна. Ишемический очаг локализовался в левом полушарии у 45 (57,7 %) больных. В неврологическом статусе у 67 (85,9 %) больных выявлена ведущая очаговая неврологическая симптоматика в виде центрального гемипареза от легкой степени выраженности до умеренной (3,0—4,5 балла) преимущественно в верхней конечности. У 40 (88,9 %) больных с левосторонней локализацией очага имели место симптомы сенсорной, моторной

Т а б л и ц а

Распределение больных с ишемическим инсультом в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести состояния	Индекс Бартела, баллы	Мужчины	Женщины	Сторона локализации очага ишемии		Всего
				Левая	Правая	
Легкая	$91,0 \pm 6,8$	9 (47,4 %)	10 (52,6 %)	11 (57,9 %)	8 (42,1 %)	19
Средняя	$78,0 \pm 5,2$	35 (59,3 %)	24 (40,7 %)	34 (57,6 %)	25 (42,4 %)	59

афазии или их сочетание. У всех больных выявили синдромы заинтересованности вертебробазиллярного сосудистого бассейна (шум в ушах, неустойчивость, шаткость при ходьбе, головокружение), которые беспокоили больных и до инсульта.

Ишемический очаг в каротидном бассейне имел преимущественно корковую или корково-подкорковую локализацию.

При исследовании ВПСС с помощью метода Р300 установлено, что у 79 % больных первой группы латентность пиков N200 составила ($230,0 \pm 9,2$) мс, что на 5 % превышало значения контрольной группы ($(221 \pm 6,3)$ мс). Латентность Р300 составила в среднем (371 ± 17) мс, что было выше значений в контрольной группе ((338 ± 21) мс) на 10 %. У 4 (21 %) больных латентность Р300 была в пределах верхней границы возрастной нормы, учитывая «коэффициент старения» (рис. 1). Последний рассчитывали как латентность ожидаемого Р300 = 1,2 мс, умноженную на год жизни, + 285 мс [4]. Амплитуда Р300 составила в среднем ($6,5 \pm 2,1$) мкВ на контралатеральной стороне и ($5,2 \pm 1,8$) мкВ на стороне очага ишемии, тогда как в контрольной группе — ($11,7 \pm 3,8$) мкВ без значимой разницы между сторонами стимуляции. Таким образом, показатели амплитуды Р300 были ниже на 54,1 % на стороне очага ишемии по сравнению с контрольной группой.

При исследовании АСВП у больных первой группы значение латентности I пика составляло ($1,80 \pm 0,13$) мс, III пика — ($3,9 \pm 0,21$) мс, V пика — ($6,10 \pm 0,19$) мс. Межпиковый интервал I—III — ($2,10 \pm 0,21$) мс, межпиковый интервал III—V был увеличен на 10 % по сравнению с группой контроля и составлял ($2,20 \pm 0,19$) мс (рис. 2). Таким образом, изменение параметров АСВП у больных первой группы можно интерпретировать как нарушение проведения импульса преимущественно по понто-мезенцефальным структурам, без значимой асимметрии и зависимости величины межпиковых интервалов от стороны очага ишемии.

У всех больных второй группы латентность пиков N200 составила (254 ± 9) мс, что на ($14,9 \pm 3,2$) % выше соответствующих значений в контрольной группе. Латентность Р300 у 50 (84,7 %) пациентов (29 мужчин и 21 женщины) составляла (398 ± 16) мс и была повышена на 17,7 % с учетом «коэффициента старения» (рис. 3). У 9 (15,2 %) больных (6 мужчин и 3 женщин) значимый Р300 выявить не удалось, что, вероятно, связано с трудностью выполнения инструкций, необходимых для активного опознавания значимых стимулов и их подсчета, а также с возможной повышенной истощаемостью внимания. Амплитуда Р300 составила ($4,7 \pm 1,2$) мкВ на контралатеральной стороне и ($3,9 \pm 0,8$) мкВ — на стороне очага ишемии. Таким образом, показатель амплитуды Р300 во второй группе больных был снижен одновременно с двух

сторон, но в большей степени (до 75,4 %) — на стороне очага ишемии.

При исследовании АСВП у больных второй группы значение латентности I пика составило ($2,1 \pm 0,5$) мс, III пика — ($4,2 \pm 0,4$) мс, V пика —

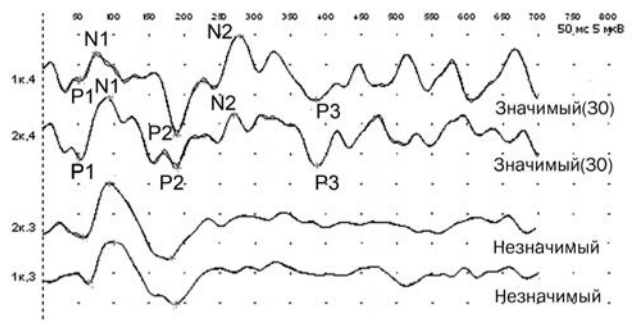


Рис. 1. Изменение комплекса Р300 в виде увеличения латентности пика Р300 до 372 мс с двух сторон у больного Т., 54 года, первой группы. 1-й канал, отведение Cz-A1; 2-й канал, отведение Cz-A2

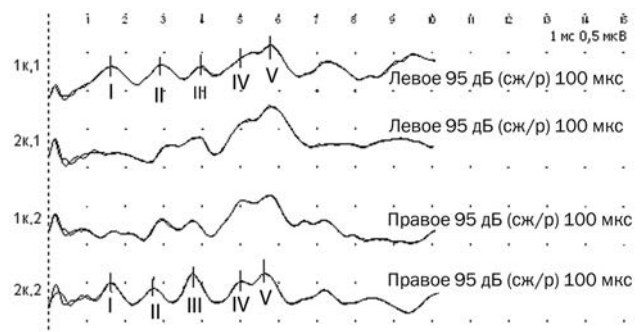


Рис. 2. Изменение параметров АСВП у больных первой группы в виде незначительного увеличения межпиковых интервалов I—III—V до 10 % с двух сторон. 1-й канал, отведение Cz-A1; 2-й канал, отведение Cz-A2. Первая пара кривых — стимуляция слева, вторая пара — справа

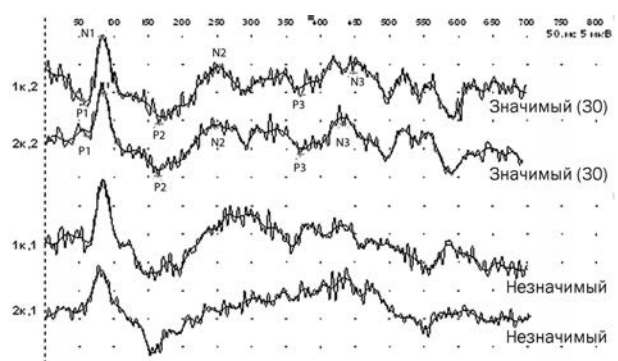


Рис. 3. Изменение комплекса Р300 у больных второй группы в виде увеличения латентности до 370 мс и уменьшения амплитуды пика Р300 до 4,1 мкВ на стороне очага (слева)

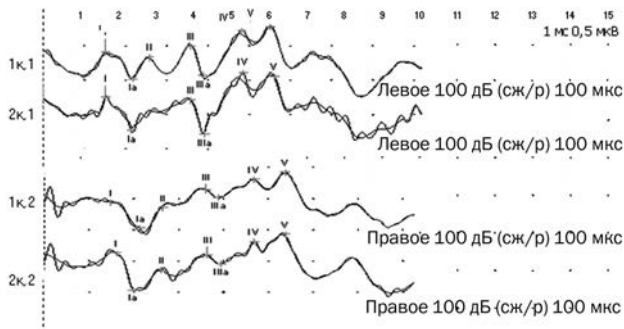


Рис. 4. Изменение параметров АСВП у больных второй группы в виде увеличения межпиковых интервалов I—III—V до 16 % на стороне инсульта справа и до 12 % на стороне интактного полушария. 1-й канал, отведение Cz-A1; 2-й канал, отведение Cz-A2. Первая пара кривых — стимуляция слева, вторая пара — справа

($6,3 \pm 0,4$) мс. Межпиковый интервал I—III — 2,1 мс, межпиковый интервал III—V был увеличен на ($15,7 \pm 3,1$) % по сравнению с контрольной группой, преимущественно на стороне инсульта (рис. 4). Таким образом, изменение параметров АСВП у больных второй группы свидетельствовало о нарушении проведения импульса на стволово-мезенцефальном уровне, с наличием значимой асимметрии между пораженной и непораженной сторонами.

Выводы

При использовании методики вызванных потенциалов, связанных с событием, и акустических стволовых потенциалов у больных в ранний восстановительный период полушарного ишемического инсульта выявлено изменение показателей

латентности пика P300 у больных первой группы на 10 % и снижение амплитуды до 50 % от значений контрольной группы без значимой зависимости от стороны очага. Возможно, значения зависели преимущественно от уровня нарушения внимания. У больных второй группы выявлено более выраженное увеличение значений латентности (до 20 %) и амплитуды P300 (до 88 %) на стороне очага ишемии, а у части больных комплекс P300 не регистрировали.

Снижение амплитуды и увеличение латентности пика могут быть не только признаками формирующихся постинсультных когнитивных нарушений, но и отражать изменения, связанные со степенью выраженности процессов торможения в структурах пораженного полушария, что подтверждается их большей выраженностью у больных со средней степенью тяжести. Нельзя исключить также влияние уровня концентрации и уровня внимания на параметры P300 у больных обеих групп, особенно при наличии правосторонней локализации очага или афатических нарушений.

Выявленные изменения АСВП у больных обеих групп отражали заинтересованность преимущественно структур верхнестевового уровня, причем у больных первой группы без значимых признаков асимметрии, тогда как у больных второй группы установлено увеличение абсолютных значений латентностей и межпиковых интервалов I—III—V преимущественно на стороне очага ишемии.

Сочетанное применение методики вызванных потенциалов, связанных с событием, и акустических стволовых вызванных потенциалов позволяет точнее оценить функциональное состояние мозга и стволовых структур у больных в ранний восстановительный период ишемического инсульта.

Литература

1. Боголепова А.Н. Когнитивные вызванные потенциалы P300 у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Нейродиагностика.— 2003.— Специальный выпуск.— С. 19—23.
2. Боголепова А.Н. Роль нейропсихологических исследований у больных, перенесших ишемический инсульт: обзор // Инсульт.— 2005.— Вып. 13.— С. 72—75.
3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике.— Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997.— 252 с.
4. Гнездицкий В.В. Эндогенные вызванные потенциалы // Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике / Под ред. В.В. Гнездицкого, А.М. Шамшиновой.— М: АОЗТ «Антидор», 2001.— С. 103—119.
5. Alonso-Prieto E., Alvarez-Gonzalez M.A., Fernandez-Concepcion O. Usefulness of P300 as a tool for diagnosing alterations in sustained attention in ischemic cerebrovascular disease // Rev. Neurol.— 2002.— Vol. 34.— P. 1105—1109.
6. Brown C.J., Johnson T.A. Electrophysiologic assessment of hearing // Otolaryngology: Head & Neck Surgery / Ed. by C.W. Cummings, P.W. Flint, B.H. Haughey et al.— 5th ed.— Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier, 2010.— Chapter 134.
7. 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 // Neurophysiol.— 2009.— Vol. 120.— P. 1883—1908.
8. Elwan O., Hashem S., Helmy A.A. et al. Cognitive deficits in ischemic strokes: psychometric, electrophysiological and cranial tomographic assessment // J. Neurol. Sci.— 1994.— Vol. 125.— P. 168—174.
9. Emerson R.G., Pedley T.A. Clinical neurophysiology: Electroencephalography and evoked potentials // Neurology in Clinical Practice.— 6th ed.— Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann, 2012.— Chapter 32A.
10. Walsh P., Kane N., Butler S. The clinical role of evoked potentials // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2005.— Vol. 10.— P. 1136.
11. Wolf P.A. Hypertension // Stroke Prevention.— New York: Oxford University Press, 2001.— P. 93—105.
12. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States // JAMA.— 2003.— Vol. 289.— P. 2363—2369.

I.A. ГРИГОРОВА, О.О. ГЕЛЕТКА, О.О. ТЕСЛЕНКО

Харківський національний медичний університет

Оцінка функціонального стану головного мозку за показниками когнітивних викликаних потенціалів P300 та акустичних стовбурових викликаних потенціалів у хворих, які перенесли півкульний ішемічний інсульт

Мета — визначити функціональний стан мозкових структур у ранній відновлювальний період ішемічного інсульту за допомогою методу слухових когнітивних викликаних потенціалів P300 та акустичних стовбурових викликаних потенціалів (АСВП).

Матеріали і методи. До основної групи залучено 78 хворих, які перенесли ішемічний інсульт у каротидно-му судинному басейні, до контрольної — 14 практично здорових осіб. Оцінювали функціональний стан головного мозку та стовбурових структур за показниками викликаних потенціалів P300 та АСВП.

Результати. У хворих з легким ступенем залежності згідно зі шкалою Бартела збільшення латентності піка P300 не залежало від боці вогнища ураження. У хворих з помірним ступенем залежності за шкалою Бартела зміна P300 була значущою на боці вогнища ішемії, у частини хворих комплекс P300 не реєструвався. Зміни АСВП у всіх хворих свідчили про зацікавленість переважно структур верхньостовбурового рівня різної вираженості.

Висновки. Поєднане застосування методики викликаних потенціалів, пов'язаних з подією, й акустичних стовбурових викликаних потенціалів дає змогу точніше оцінити функціональний стан мозку і стовбурових структур у хворих у ранній відновлювальний період ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, викликані потенціали.

I.A. GRYGOROVA, A.A. GELETKA, O.A. TESLENKO

Kharkiv National Medical University

Examination of brain functional state and brainstem evoked responses with the method of evoked potentials P300 and acoustic brainstem evoked responses in patients with hemispheric ischemic stroke

Objective – to estimate the brain structures functional state during the ischemic stroke early restorative period by means of auditory cognitive evoked potentials P300 and acoustic brainstem evoked potentials.

Methods and subjects. 78 patients who had hemispheric ischemic stroke and 14 practically healthy subjects were under the examination. Functional brain and brainstem structures state were assessed with method of evoked potentials P300 and acoustic brainstem evoked potentials.

Results. It was found that changes of P300 latency did not depend on the lesion focus in patients with mild stage of dependence according to Bartel scale. Patients with moderate stage of dependence had significant changes of P300 on the ischemia focus location, in some patients there were no changes admitted. Changes of acoustic brainstem evoked potentials in all patients proved the concernment of upper stem level of different evidence.

Conclusions. Combined application of evoked potentials, connected with the action, and acoustic brainstem evoked potentials provides with the possibilities of accurate estimation of brain and brainstem structures state in patients in early restoration post stroke period.

Key words: ischemic stroke, evoked potentials.



Я.А. САЄНКО¹,
А.В. КОВАЛЕНКО², Б.М. МАНЬКОВСЬКИЙ¹

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

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

Стан екстра- та інтракраніального кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу

Мета — дослідити стан церебрального кровообігу у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу.

Матеріали і методи. Обстежено 53 хворих на ЦД 1 типу (23 чоловіки, 30 жінок). Середній вік пацієнтів становив $(37,8 \pm 1,7)$ року. Групу контролю склали 45 осіб без цукрового діабету, порівнянних за віком та співвідношенням статей, без ЦД та клінічних ознак цереброваскулярної патології. Середня тривалість ЦД становила $(12,0 \pm 1,2)$ року. Всім хворим призначали інтенсифіковану схему інсулінотерапії. Дослідження виконували методом екстра- і транскраніальної доплерографії, що дає змогу оцінити лінійні параметри кровотоку та стан центральних механізмів регуляції за допомогою приладу Elegra (Siemens, США).

Результати. У хворих на ЦД 1 типу виявлено зміни кровообігу в екстра- та інтракраніальних судинах головного мозку, які можуть спричинити розвиток гострих і хронічних порушень церебрального кровообігу.

Висновки. Зниження швидкості екстракраніального кровотоку в загальній та внутрішній сонних артеріях у хворих на ЦД 1 типу вірогідно більш значне ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою осіб. У хворих на ЦД 1 типу відзначено вірогідне зниження швидкості кровотоку в середній мозковій артерії порівняно з групою здорових осіб. Погіршення стану церебрального кровотоку може бути одним із чинників ризику розвитку гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу в хворих на ЦД 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, церебральний кровообіг, внутрішні сонні артерії, середня мозкова артерія.

Судинні захворювання головного мозку — одна з провідних причин смертності та інвалідизації населення світу [14, 18]. Так, смертність від судинних захворювань головного мозку в економічно розвинених країнах посідає третє місце в структурі загальної смертності [1, 19].

У Російській Федерації поширеність судинних захворювань головного мозку становить 350—400 випадків на 100 тис. населення [10]. Щорічно реєструють понад 450 тис. випадків інсультів. Поширеність інсультів — 1,5—8,0 випадку на 1000 населення на рік, що значно перевищує аналогічні показники в країнах Західної Європи (1,8—0,8 випадку на 1000 населення). Смертність від інсультів становить 0,2—4,1 особи на 1000 населення на рік. Протягом року після дебюту захворювання помирають 48 % хворих [2, 3]. Смертність унаслідок

судинної патології в Російській Федерації в 10—15 разів вища, ніж у Франції, Італії, Швеції, Англії, Угорщині та Польщі [13].

Ця проблема також актуальна і для України. У 3 млн жителів нашої країни діагностовано цереброваскулярну патологію, при цьому на частку інсультів у її структурі припадає 3,3 %. Щороку в 100—110 тис. жителів України вперше діагностують мозковий інсульт, в осіб працездатного віку інсульт виявляють у 35,5 % випадків. Унаслідок інсульту щороку помирають від 40 до 43 тис. жителів країни. Дедалі частіше інсульт розвивається в осіб молодого і працездатного віку. Постінсультна інвалідизація посідає перше місце у структурі причин інвалідності: 3,2 % на 10 тис. населення [4, 9]. Це спричинене загальним постарінням населення і такими чинниками ризику, як артеріальна гіпертензія (стабільне підвищення артеріального тиску на 10 мм рт. ст. підвищує ризик виникнення інсульту на 20—30 %), цукровий діабет (ЦД), при якому ризик виникнення транзиторних

© Я.А. Саєнко, А.В. Коваленко, Б.М. Маньковський, 2013

ішемічних атак і судинної деменції підвищений утримання, інсульту — у 2—6 разів, тютюнопаління, зловживання алкогольними напоями, ожиріння, гіподинамія, хронічний стрес [7, 8, 15].

Отже, проблема судинної патології мозку має медико-соціальне значення, що зумовлено її суттєвою часткою в структурі захворюваності та смертності населення, високими показниками трудових втрат. Тому основне завдання медицини на сучасному етапі — зниження частоти цереброваскулярної захворюваності та надання своєчасної ефективної медичної допомоги. Адже близько 80 % нових випадків інсульту можна уникнути, якщо приділити належну увагу профілактичним заходам та освітній роботі серед населення.

За даними багатьох досліджень, ЦД є установленим важливим незалежним чинником ризику виникнення цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) [7, 15, 18, 20].

За даними Міжнародної федерації діабету, у 2011 р. кількість хворих на ЦД у світі досягла рекордного значення — 366 млн, а у 2030 р., за прогнозами, становитиме 552 млн [16]. За офіційними статистичними даними, в Україні нараховується майже 1,2 млн хворих на ЦД [12]. Хронічна гіперглікемія при ЦД спричиняє пошкодження, дисфункцію та розвиток недостатності різних органів: очей, нирок, нервової системи, серця і кровоносних судин. Близько 80 % хворих на ЦД мають артеріальну гіпертензію (АГ), яка у 6—10 разів підвищує ризик виникнення інфаркту міокарда та мозкового інсульту [8]. Проте механізми розвитку ЦВЗ у хворих на ЦД вивчено недостатньо, тому з'ясування механізмів патогенезу, рання діагностика, лікування і профілактика судинних захворювань головного мозку за цієї патології залишаються актуальним завданням.

Сучасний етап розвитку ангіоневрології характеризується значним збільшенням кількості фундаментальних досліджень патогенетичних механізмів розвитку порушень мозкового кровообігу [5, 6, 11]. Один з пріоритетних напрямів — вивчення чинників ризику розвитку судинних захворювань головного мозку, зокрема ЦД. На жаль, досі більше уваги приділяли вивченню ЦВЗ у хворих на ЦД 2 типу, тоді як кількість спостережень при ЦД 1 типу є невеликою [17]. На нашу думку, одним з можливих патогенетичних чинників розвитку ЦВЗ у хворих на ЦД може бути зниження церебрального кровотоку.

У роботах вітчизняних та зарубіжних дослідників добре вивчено гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на ЦД, але недостатньо — хронічні порушення мозкового кровотоку.

Мета роботи — дослідити стан церебрального кровообігу у хворих на ЦД 1 типу.

Матеріали і методи

Обстежено 53 хворих на ЦД 1 типу (23 чоловіки, 30 жінок). Середній вік пацієнтів становив

(37,8 ± 1,7) року. Групу контролю склали 45 осіб, порівнянних за віком та співвідношенням статей, без ЦД та клінічних ознак цереброваскулярної патології. Середня тривалість ЦД становила (12,0 ± 1,2) року. Всім хворим призначали інтенсифіковану схему інсулінотерапії. Глікозильований гемоглобін становив (8,8 ± 0,3) %, середній показник систолічного артеріального тиску в день обстеження — (125,6 ± 2,2) мм рт. ст., діастолічного — (80,6 ± 1,6) мм рт. ст.

Усім хворим проведено клінічне, біохімічне дослідження, електрокардіографію (ЕКГ), капіляроскопію (КПС), реовазографію (РВГ) та консультації спеціалістів суміжного профілю — окуліст, невропатолог.

У 23 (43,4 %) хворих діагностовано діабетичну ретинопатію, у 24 (45,3 %) — нефропатію I—V стадії (за класифікацією Могенсена), у 46 (86,8 %) — діабетичну мікроангіопатію нижніх кінцівок, у 16 (30,2 %) — діабетичну макроангіопатію нижніх кінцівок 1-ї та 2-ї стадії, у 41 (77,4 %) хворого — діагноз периферичної невропатії.

У день обстеження хворі не приймали напої, які містять кофеїн (кава, чай), α - та β -адреноблокатори, трициклічні антидепресанти для запобігання впливу цих засобів на показники церебрального кровотоку.

У пацієнтів в анамнезі не було гострих порушень мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, вроджених вад серця, новоутворень головного мозку та його оболонок, аномалій розвитку судин, уроджених захворювань судин (фібромаскулярної дисплазії), хвороб крові (еритремії, лейкозів), хронічних обструктивних захворювань легень. У день обстеження пацієнтам рекомендували утриматися від паління через можливий негативний вплив на результати дослідження.

Дослідження проводили методом екстра- і транскраніальної доплерографії, який дає змогу оцінити лінійні параметри кровотоку та функції центральних механізмів регуляції за допомогою приладу Elega (Siemens, США). Показники церебральної гемодинаміки, а саме середню пікову систолічну швидкість кровотоку визначали в загальній (ЗСА) та внутрішній сонних артеріях (ВСА), хребтовій та середньомозковій (СМА) артеріях. Під час дослідження екстракраніального кровотоку використовували лінійний датчик з частотою 7,5 МГц. Для дослідження інтракраніального кровотоку використовували транскраніальний датчик з частотою 2,5 МГц. Обстеження проводили крізь транстемпоральний доступ у положенні пацієнта лежачи, голова повернута в бік, протилежній стороні дослідження [5, 6].

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю показників вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При вивченні показників екстракраніального кровотоку в ЗСА у хворих на ЦД 1 типу відзначено вірогідне зниження швидкості кровотоку в правій та лівій ЗСА — відповідно $(45,3 \pm 1,1)$ і $(45,2 \pm 1,0)$ см/с, тоді як у групі контролю — $(52,3 \pm 1,6)$ і $(52,8 \pm 1,6)$ см/с ($p < 0,01$).

Швидкість кровотоку у правій та лівій ВСА у дослідженій групі становила $(57,7 \pm 1,4)$ і $(58,4 \pm 1,3)$ см/с відповідно, у групі контролю — $(62,6 \pm 1,4)$ та $(63,3 \pm 1,4)$ см/с ($p < 0,01$).

При дослідженні швидкості кровотоку в хребтовій артерії встановлено, що показники хворих на ЦД вірогідно не відрізнялися від таких у осіб контрольної групи і становили: у хворих на ЦД — $(28,6 \pm 0,7)$ і $(28,2 \pm 1,1)$ см/с, у групі контролю — $(29,8 \pm 0,6)$ і $(28,5 \pm 1,0)$ см/с у правій та лівій артеріях відповідно.

У хворих на ЦД 1 типу середня швидкість кровотоку в СМА становила $(111,8 \pm 1,3)$ і $(111,1 \pm 1,2)$ см/с у правій та лівій артеріях відповідно і була вірогідно нижчою від такої в групі контролю ($(120,8 \pm 2,1)$ та $(121,7 \pm 2,2)$ см/с; $p < 0,01$).

При дослідженні в обох групах не виявлено гемодинамічно значущих стенозів і вираженої асиметрії кровотоку.

Таким чином, за допомогою доплерівського дослідження артерій головного мозку виявлено зниження швидкості церебрального кровотоку у хворих на ЦД 1 типу. Крім того, в судинах цієї групи хворих зафіксовано атеросклеротичні бляшки неоднорідної

структури з фокусами кальцифікації. Все це може свідчити про розвиток хронічної недостатності церебрального кровотоку у хворих на ЦД 1 типу. У них розвиваються значні зміни кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах головного мозку. Одне з основних ускладнень гіперглікемії — пошкодження судинної сітки, яке класифікують як пошкодження дрібних судин (мікросудинні) або судин великого діаметра (макросудинні) [7, 8]. Для діабетичних ангіопатій характерно зниження швидкісних показників та підвищення індексів периферичного опору в дистальних відділах магістральних артеріальних судин.

Отже, у хворих на ЦД 1 типу виявлено порушення кровообігу в екстра- та інтракраніальних судинах головного мозку, що може спричинити розвиток гострих та хронічних порушень церебрального кровообігу.

Висновки

Зниження швидкості екстракраніального кровотоку (в загальній та внутрішній сонних артеріях) у хворих на ЦД 1 типу є вірогідно більш значимим ($p < 0,01$), ніж у осіб контрольної групи.

У хворих на ЦД 1 типу відзначено вірогідне зниження швидкості кровотоку в середній мозковій артерії порівняно з групою здорових осіб.

Погіршення стану церебрального кровотоку може бути одним із чинників ризику розвитку гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу у хворих на ЦД 1 типу.

Література

1. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // *Международ. неврол. журн.*— 2006.— № 3 (7).— С. 9—13.
2. Гусев В.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.*— 2007.— № 8.— С. 4—10.
3. Гусев В.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации // *Неврол. вестн.*— 2007.— Т. 39, вып. 1.— С. 128—133.
4. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // *Укр. мед. часопис.*— 2011.— № 5 (85).— С. 48—54.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология.— М.: Реальное время, 2004.— 304 с.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основы клинической интерпретации данных ультразвуковых ангиологических исследований: Методическое пособие.— М., 2005.— 40 с.
7. Маньковский Б.М. Инсульты у хворих на цукровий діабет // *Судинні захворювання головного мозку.*— 2006.— № 3.— С. 33—36.
8. Міщенко Т.С., Перцева Т.С. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения // *Международ. неврол. журн.*— 2009.— № 3 (25).— С. 57—66.
9. Міщенко Т.С. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення // *Журн. НАМН України.*— 2011.— Т. 17, № 1.— С. 19—25.
10. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики.— М.: МЕДпресс-информ, 2009.— 352 с.
11. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология.— М.: ИМА-ПРЕСС, 2010.— 304 с.
12. Тронько М.Д., Чернобров А.Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік.— К., 2012.— 33 с.
13. Bertuccio P., Levi F., Lucchini F. et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe // *Eur. J. Cardiovascul. Prevention & Rehabilitation.*— 2011.— Vol. 18.— P. 627—634.
14. Estol C.J. Atherosclerosis: The XXIst Century Epidemic: A Meeting at the Vatican // *Stroke.*— 2011.— Vol. 42, N 3.— P. 3338—3339.
15. Hankey G.J., Anderson N.E., Ting R.-D. et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* — 2013.— Vol. 84, N 3.— P. 281—287.
16. IDF Diabetes Atlas, fourth edition.— Brussels, Belgium, 2009.— 101 p.
17. Kaplar M., Paragh G., Erdei A. et al. Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients // *J. Nuclear Medicine.*— 2009.— Vol. 50, N 12.— P. 1993—1998.
18. Phipps M.S., Jastreboff A.M., Furie K., Kernan W.N. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep.*— 2012.— Vol. 12, N 3.— P. 314—323.
19. WHO. World Health Report 2008. Geneva: World Health Organization, 2008.
20. Zimmet P., Alberti K.G.M. Global and societal implications of the diabetes epidemic // *J. Shaw Nature.*— 2004.— P. 782.

Я.А. САЕНКО¹, А.В. КОВАЛЕНКО², Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ¹¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», Киев²ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», Киев

Состояние экстра- и интракраниального кровообращения у больных сахарным диабетом 1 типа

Цель — исследовать состояние церебрального кровообращения у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Материалы и методы. Обследовано 53 больных СД 1 типа (23 мужчины, 30 женщин). Средний возраст пациентов составил $(37,8 \pm 1,7)$ года. В группу контроля вошли 45 лиц, сопоставимых по возрасту и соотношению полов, без СД и клинических признаков цереброваскулярной патологии. Средняя продолжительность СД составила $(12,0 \pm 1,2)$ года. Всем больным назначали интенсифицированную схему инсулинотерапии. Исследования проводили методом экстра- и транскраниальной доплерографии, позволяющим оценить линейные параметры кровотока и состояние центральных механизмов регуляции, с помощью прибора Elegra (Siemens, США).

Результаты и обсуждение. У больных СД 1 типа выявлены изменения кровообращения в экстра- и интракраниальных сосудах головного мозга, что может вызвать развитие острых и хронических нарушений церебрального кровообращения.

Выводы. Снижение скорости экстракраниального кровотока в общей и внутренней сонных артериях у больных СД 1 типа является достоверно более значимым ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. У больных СД 1 типа отмечено достоверное снижение скорости кровотока в средней мозговой артерии по сравнению с группой здоровых лиц. Ухудшение состояния церебрального кровотока может быть одним из факторов риска развития острых и хронических нарушений мозгового кровообращения у больных СД 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, церебральное кровообращение, внутренние сонные артерии, средняя мозговая артерия.

Ya.A. SAENKO¹, A.V. KOVALENKO², B.M. MANKOVSKY¹¹Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komysarenko of NAMS of Ukraine, Kyiv²Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of Ukraine, Kyiv

Extra- and intracranial blood circulation in patients with type 1 diabetes mellitus

Objective – to study the state of cerebral circulation in patients with type 1 diabetes mellitus.

Methods and subjects. 53 patients with type 1 diabetes mellitus (including 23 men, 30 women) were examined. The mean age of patients was 37.8 ± 1.7 years. The control group included 45 people without diabetes mellitus, matched by the age and sex without diabetes mellitus and clinical signs of cerebrovascular pathology. Mean duration of diabetes was 12.0 ± 1.2 years. All patients were on intensified insulin therapy scheme. Investigations were carried out using the extra-and transcranial Doppler ultrasonography for assessing the linear parameters of blood flow and function of the central mechanisms of regulation, using Elegra (Siemens, USA).

Results. As a result of the study the circulation disorders of extra- and intracranial cerebral vessels were revealed, they can cause the development of acute and chronic cerebrovascular disorders in patients.

Conclusions. Decrease in the rate of extracranial blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus is significantly lower ($p < 0.01$) in the common and internal carotid arteries in comparison with a control group. Significantly reduced blood flow velocity in the middle cerebral artery was noticed in patients with type 1 diabetes mellitus comparing to the group of healthy people. The deterioration of the cerebral blood flow may be one of a risk factor for acute and chronic cerebral blood flow disorders in patients with diabetes type 1.

Key words: type 2 diabetes, stroke, internal carotid artery, middle cerebral artery.

реклама

реклама



Л.И. СОКОЛОВА, М.М. СЕПИХАНОВА

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

Сравнительный анализ когнитивных расстройств и МРТ-картины при рассеянном склерозе у пациентов разных возрастных групп

Цель — изучить особенности когнитивных нарушений (КН) у больных рассеянным склерозом (РС) разных возрастных групп и установить их взаимосвязь с диффузной церебральной атрофией (ДЦА) головного мозга по данным МРТ-исследования.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с РС в стадии клинической ремиссии. Первая группа состояла из 30 больных молодого возраста (20—35 лет), дебют заболевания у которых в среднем приходился на $(24,0 \pm 3,1)$ года, вторая — из 30 пациентов старшего возраста (35—65 лет) с дебютом РС в $(43,0 \pm 1,5)$ года. Всем больным проводили стандартное нейропсихологическое обследование и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

Результаты. Нейропсихологическое обследование выявило, что у пациентов обеих групп имеют место КН. Общая оценка когнитивных функций по данным скрининг-исследования с помощью шкалы MMSE оказалась достоверно ниже у больных второй группы. При исследовании мнестической деятельности по тесту А.Р. Лурии у больных обеих групп РС выявлены нарушения в непосредственном и отсроченном воспроизведении, причем у пациентов старшего возраста нарушения были достоверно выше. Результаты изучения взаимосвязи КН и ДЦА свидетельствуют о наличии достоверной связи у больных второй группы, тогда как у больных первой группы она отсутствовала.

Выводы. Проведенное исследование показало, что у больных РС старшего возраста наблюдаются более выраженные КН по результатам оценки по шкале MMSE, теста А.Р. Лурии и теста рисования часов, чем в группе молодого возраста. Установлена связь между ДЦА головного мозга по данным МРТ и КН у больных РС старшего возраста.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, диффузная церебральная атрофия.

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией и дегенерацией нервного волокна, полиморфной клинической картиной и в целом неблагоприятным течением. Наряду с жалобами на двигательные, координаторные, тазовые и другие неврологические нарушения, пациентов с РС беспокоят ухудшение памяти, концентрации внимания [4]. Когнитивные нарушения (КН) у больных РС являют-

ся как медицинской, так и социальной проблемой, поскольку вызывают ограничение трудоспособности [1, 3]. Отмечено, что 45—65 % больных РС, в том числе с клинически изолированным синдромом, имеют КН. В стадии обострения КН могут нарастать, однако у больных с небольшой их выраженностью в стадии ремиссии происходит их регресс в отличие от больных с выраженными нейропсихологическими расстройствами [9]. В настоящее время проводятся два больших клинических исследования — CogniCIS и CogniMS, включающие более 1800 пациентов из многих стран, в которых изучают потенциальные риски нарушения когни-

© Л.И. Соколова, М.М. Сепиханова, 2013

тивных функций, депрессии, утомляемости и их влияние на качество жизни больных РС [7]. Полагают, что именно дегенеративные изменения лежат в основе прогрессирования необратимых нарушений, приводящих к стойкой инвалидизации [5], поэтому проводится много научных исследований, посвященных изучению нейродегенерации при РС. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) нейродегенеративный процесс проявляется диффузными и локальными атрофическими изменениями. Диффузные изменения (атрофию всего белого и серого вещества) регистрируют на томограммах в виде расширения желудочков и субарахноидального пространства, истончения мозолистого тела и спинного мозга.

У пациентов с поздним началом заболевания на томограммах выявляют многочисленные очаги, часто юкстакортикальные, которые редко контрастируются гадолинием. Субтенториальные очаги у пациентов этой группы встречаются редко, что коррелирует с низкой частотой мозжечковых и стволовых симптомов и высокой частотой первично-прогредиентного течения при РС с поздним дебютом [6].

В то же время некоторые авторы отмечают, что при сравнении данных нейровизуализации при позднем и типичном дебюте заболевания на МРТ головного мозга не выявляют достоверных отличий в среднем количестве и объеме очагов, хотя при позднем начале болезни количество очагов было несколько меньше. У больных РС с поздним началом заболевания чаще встречаются выраженные признаки атрофии головного и спинного мозга, что, по мнению авторов, может быть связано с возрастными особенностями [5].

А. J. Thompson и соавт. также сообщают, что, несмотря на высокую степень инвалидности, у пациентов с первично-прогредиентным течением наблюдали наименьшее количество очагов [8].

Несмотря на значимость КН при РС, их связь с изменениями на томограмме, особенно в возрастном аспекте, изучена недостаточно, поэтому данное направление исследований, на наш взгляд, является актуальным.

Цель исследования — изучить особенности когнитивных нарушений у больных РС разных возрастных групп и установить их взаимосвязь с диффузной церебральной атрофией (ДЦА) головного мозга по данным МРТ-исследования.

Материалы и методы

Обследовано 60 пациентов с РС в возрасте от 20 до 65 лет в стадии клинической ремиссии. Первая группа состояла из 30 больных молодого возраста (20—35 лет), дебют заболевания у которых в среднем приходился на $(24,0 \pm 3,1)$ года, вторая — из 30 пациентов старшего возраста (35—65 лет) с дебютом РС в $(43,0 \pm 1,5)$ года.

Суммарную оценку неврологического дефицита проводили по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS).

Всем больным выполняли стандартное нейропсихологическое обследование для оценки состояния высших психических функций. Исследовали кратковременную и долговременную память с помощью теста 10 слов по А. Р. Лурии, который позволяет оценить непосредственное и отсроченное воспроизведение. Для оценки ориентирования во времени и пространстве, кратковременной и долговременной памяти, оптикопространственных функций, письма использовали краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination). Состояние когнитивных функций по шкале MMSE определяли по сумме баллов субтестов (28—30 баллов — норма, 27—26 баллов — легкие КН, 25—24 балла — умеренные КН, 20—23 балла — деменция легкой степени выраженности, 11—19 баллов — деменция умеренной степени выраженности, 0—10 баллов — тяжелая деменция) [2].

Кроме того, всем больным предлагали выполнить тест рисования часов (ТРЧ).

Всем больным проведена МРТ головного мозга. Оценивали локализацию гиперинтенсивных T2-очагов демиелинизации, расширения желудочков и субарахноидального пространства.

Для обработки материала использовали пакеты программ базовой статистики Stata 12. Сравнение значений показателей проводили с применением непараметрического критерия Манна—Уитни и критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

По нашим данным, у всех пациентов 1-й группы диагностирован ремиттирующий тип течения РС (РРС). Во 2-й группе первично-прогрессирующий тип течения РС выявлен у 5 больных, вторично-прогрессирующий — у 7, у остальных — РРС. Таким образом, ремиттирующий вариант течения достоверно чаще отмечали в группе молодого возраста ($p < 0,005$).

Средний балл по шкале инвалидизации EDSS у больных 1-й группы составил $(2,90 \pm 0,87)$ балла, у пациентов 2-й группы — $(3,90 \pm 1,27)$.

Средняя продолжительность заболевания у больных 1-й группы составляла $(4,7 \pm 1,2)$ года, у больных 2-й — $(6,5 \pm 1,0)$ года.

Результаты нейропсихологического обследования показали, что у пациентов обеих групп имеют место КН разной степени выраженности. Общая оценка когнитивных функций по данным скрининг-исследования с помощью шкалы MMSE оказалась достоверно ниже у больных 2-й группы. В группе больных РС старшего возраста КН выявлены в 12 (40 %) случаях (легкие — у 9 больных, умеренные — у 3), тогда как в группе молодого возраста — легкие КН в 4 (13,3 %) случаях ($p < 0,05$; табл. 1).

Таблиця 1

Оценка нарушений когнитивных функций по шкале MMSE

Показатель	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	p
Наличие когнитивных нарушений	4 (13,3 %)	12 (40,0 %)	0,017*
Средний бал по шкале MMSE	28,8 ± 1,1	27,7 ± 1,6	0,007**

* Оценка проведена по критерию χ^2 .

** Оценка проведена по критерию Манна — Уитни.

При сравнении результатов субтестов шкалы MMSE у пациентов исследуемых групп установлено, что практически у всех обследуемых имела место достаточная сохранность речи, восприятия, чтения, письма, копирования, зрительно-пространственных функций, без достоверно значимых отклонений от нормы. Основными КН у больных РС были нарушение серийного счета и долговременной памяти, причем достоверно значимые нарушения серийного счета преобладали в группе пациентов старшего возраста (табл. 2).

При исследовании мнестической деятельности по тесту А.Р. Лурии в обеих группах больных РС выявлены нарушения в непосредственном и отсроченном воспроизведении слов, причем в группе старшего возраста нарушения были достоверно выше. Среднее значение непосредственного воспроизведения слов у больных 1-й группы в пяти попытках составило 4,9 слова, отсроченного воспроизведения — 6,4 слова, во 2-й группе соответственно — 4,3 и 5,0 слова ($p < 0,005$), при этом у пациентов 2-й группы установлены более выраженные нарушения во всех попытках (табл. 3).

По данным ТРЧ, расстройства интеллекта выявлены примерно с равной частотой у больных обеих групп, однако грубые ошибки при выполнении теста чаще допускали больные 2-й группы. Отклонения от нормы (оценка ниже 10 баллов) выявлены у 17 больных 1-й группы, средняя оценка у них составила (8,3 ± 1,4) балла. Во 2-й группе — у 18 больных, средняя оценка — (7,7 ± 1,7) балла. Различия между группами были статистически незначимы.

Анализ данных МРТ показал, что у больных РС обеих групп наиболее характерной локализацией очагов демиелинизации была перивентрикулярная зона — в 92,0 % случаев. Реже очаги выявлялись в стволе головного мозга, мозжечке, мозолистом теле. В группе старшего возраста зафиксировано достоверно более частое расположение очагов в мозжечке. У больных 1-й группы установлена тенденция к поражению зрительных нервов. По данным нейровизуализации, атрофические процессы головного мозга выявлены у 3 (10 %) больных 1-й группы и у 9 (30 %) — 2-й группы ($p = 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 2

Нарушения по субтестам шкалы MMSE

Субтесты	Количество больных со снижением баллов		p
	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	
Серийный счет	4 (13%)	13 (43%)	0,021
Долговременная память	6 (20%)	13 (43%)	0,094

Оценка проведена по χ^2 .

Таблиця 3

Результаты исследования краткосрочной и долгосрочной памяти по тесту запоминания 10 слов

Тест	Количество слов, воспроизводимых больными		p
	1-я группа	2-я группа	
Попытка 1	3,9 ± 0,6	3,4 ± 0,7	0,014
Попытка 2	4,4 ± 0,9	3,9 ± 0,7	0,042
Попытка 3	4,9 ± 1,0	4,2 ± 0,6	0,014
Попытка 4	5,5 ± 1,3	4,3 ± 0,7	0,0001
Попытка 5	6,2 ± 1,6	5,0 ± 0,9	0,015
Отсроченное запоминание	6,4 ± 0,9	5,0 ± 0,9	0,0001

Оценка проведена по критерию Манна — Уитни.

Таблиця 4

Сравнительная оценка МРТ-признаков у пациентов исследуемых групп

МРТ-признак	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	p
Очаги демиелинизации в зрительных нервах	4 (13,3 %)	1 (3,3 %)	0,16
Очаги демиелинизации в стволе головного мозга	15 (50 %)	13 (43,3 %)	0,61
Очаги демиелинизации в мозолистом теле	12 (40,0 %)	16 (53,3 %)	0,30
Очаги демиелинизации в мозжечке	5 (16,7 %)	14 (46,7 %)	0,012
Множественные очаги демиелинизации	29 (96,7 %)	27 (90,0 %)	0,30
Сливные очаги демиелинизации	1 (3,3 %)	2 (6,7 %)	0,55
Атрофия коры головного мозга	3 (10,0 %)	9 (30,0 %)	0,05

Оценка проведена по критерию χ^2 .

Таблиця 5

Взаимосвязь КН с ДЦА в группах больных

Шкала	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 30)		
	A+	A-	p	A+	A-	p
MMSE (средний балл)	28,0 ± 1,7	28,9 ± 1,0	0,165	26,7 ± 1,6	28,2 ± 1,4	0,012
ТРЧ (средний балл)	8,3 ± 2,0	8,2 ± 1,3	0,931	6,8 ± 1,9	8,0 ± 1,5	0,073
Тест А.Р. Лурии (среднее количество слов в 5 попытках)	4,7 ± 1,1	5,0 ± 1,0	0,682	3,6 ± 0,7	4,4 ± 0,4	0,0011

Оценка проведена по критерию Манна — Уитни.

A+ — атрофические изменения головного мозга;

A- — отсутствие атрофических изменений головного мозга.

У больных 2-й группы выявлена достоверная взаимосвязь КН и ДЦА, тогда как у пациентов 1-й группы она отсутствовала (табл. 5).

Выводы

У больных РС старшего возраста отмечают более выраженные когнитивные нарушения по данным шкалы MMSE, теста А.Р. Лурии и ТРЧ, чем у пациентов молодого возраста.

По результатам субтестов шкалы MMSE выявлены различия между группами в показателях серийного счета (достоверно значимые) и долговременной памяти (характер тенденции).

Установлена связь между ДЦА по данным МРТ и КН у больных РС старшего возраста, что может свидетельствовать о доминировании нейродегенеративного повреждения вещества головного мозга у больных старшего возраста.

Литература

- Бойко А.Н., Еникопова Е.В., Булдакова Н.Ю. Нарушения когнитивных функций при рассеянном склерозе // Качество жизни. Медицина.— 2007.— С. 22—26.
- Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний: методические рекомендации / МЗ Украины, АМН Украины, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины.— Харьков, 2008.
- Мусина Н.Ф. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Иркутск, 2009.— 24 с.
- Рассеянный склероз: Клиническое руководство / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко.— М.: Реал Тайм, 2011.— 520 с.
- Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: руководство для врачей / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко.— М.: Миклош, 2004.— 528 с.
- De Seze J., Delalande S., Michelin E. et al. Brain MRI in late-onset multiple sclerosis // Eur. J. Neurol.— 2005.— Vol. 12, N 4.— P. 241—244.
- Langdon D.W. Cognition in multiple sclerosis // Curr. Opin. Neurol.— 2011.— Vol. 24, N 3.— P. 244—249.
- Thompson A.J., Kermode A.G., MacManus D.G. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study // BMJ.— 1990.— Vol. 300, N 6725.— P. 631—634.
- Rao S.M., Grafman J., DiGiulio D. et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning // Neuropsychology.— 1993.— Vol. 7.— P. 364—374.

Л.І. СОКОЛОВА, М.М. СЕПІХАНОВА

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

Порівняльний аналіз когнітивних розладів і МРТ-картини при розсіяному склерозі в пацієнтів різних вікових груп

Мета — вивчити особливості когнітивних порушень (КП) у хворих з розсіяним склерозом (РС) різних вікових груп і встановити їх взаємозв'язок з дифузною церебральною атрофією (ДЦА) головного мозку за даними МРТ-дослідження.

Матеріали і методи. Обстежено 60 пацієнтів віком від 20 до 65 років з РС у стадії клінічної ремісії. До першої групи залучено 30 осіб молодого віку (20—35 років), у яких дебют захворювання виник у середньому у $(24,0 \pm 3,1)$ року; до другої — 30 пацієнтів старшого віку (35—65 років) з дебютом у $(43,0 \pm 1,5)$ року. Усім хворим проводили стандартне нейропсихологічне обстеження і магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку.

Результати. Нейропсихологічне обстеження виявило, що в пацієнтів обох груп наявні КП. Загальна оцінка когнітивних функцій за даними скринінг-дослідження за допомогою шкали MMSE була достовірно нижчою у хворих другої групи. При дослідженні мнестичної діяльності за тестом А.Р. Лурії у хворих обох груп виявлено порушення у найближчому та віддаленому відтворенні, при цьому в пацієнтів старшого віку порушення були достовірно більшими. Результати вивчення взаємозв'язку КП з ДЦА засвідчили наявність достовірного зв'язку у хворих другої групи, тоді як у хворих першої групи його не було.

Висновки. Проведене дослідження виявило, що у хворих з РС старшого віку спостерігаються більш виражені КП за результатами оцінки за шкалою MMSE, тестом А.Р. Лурії і тестом малювання годинника, ніж у групі молодого віку. Встановлено зв'язок між ДЦА головного мозку за даними МРТ і КП у хворих з РС старшого віку.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні порушення, дифузна церебральна атрофія.

L.I. SOKOLOVA, M.M. SEPIKHANOVA

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Comparative analysis of cognitive disorders and MRI image under disseminated sclerosis in patients of different age groups

Objective – to study the features of cognitive disorders (CD) in patients with disseminated sclerosis (DS) and to determine their correlation with diffuse cerebral atrophy (DCA) of brain in accordance with MRI data.

Methods and subjects. 60 patients aged from 20 till 65 with DS in the remission stage were under the examination. The first group included 30 patients aged 20–35 years whose DS onset was diagnosed at the age of 24.0 ± 3.1 years; the second group comprised 30 patients at the age of 35–65 years with DS beginning at the age of 43.0 ± 1.5 years. All patients were under the standard neurological examination and had brain MRI.

Results. Neurological examination revealed the presence of DS in patients of both groups. General assessment of cognitive functions by means of MMSE scale was significantly lower in patients of the second group. Under the examination by means of Luria test patients of both group presented disorders in close and long-term reproduction however patients of the second group demonstrated higher rate of disorder. Results of DS and DCA correlation study demonstrated the presence of the correlation in patients of the second group meanwhile it was not noticed in the patients from the first group.

Conclusions. The study revealed that elderly patients have more marked DS according to MMSE scale, Luria test and clock drawing test. It confirms the correlation of brain DCA and DS in elderly patients.

Key words: disseminated sclerosis, cognitive disorders, diffuse cerebral atrophy.



И.Н. КАРАБАНЬ,
Н.В. КАРАСЕВИЧ, М.А. ЧИВЛИКЛИЙ,
Н.А. МЕЛЬНИК, О.В. КРИЦКАЯ

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

Влияние блокаторов глутамата (антагонистов NMDA-рецепторов) на когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона

Цель — оценить эффективность курсового применения мемантина гидрохлорида (Мема) как патогенетически значимого регулятора когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) на фоне базисной терапии заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 26 больных БП в возрасте 49—74 года со стадией заболевания 1,5–3,0 (по Хену—Яру). Курсовое лечение мемантина гидрохлоридом проведено в течение 3 месяцев с режимом дозирования 5 мг утром и 5 мг вечером.

Результаты. Показаны эффективность и безопасность использования мемантина гидрохлорида (Мема) у пациентов с БП, достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений, главным образом, нейропсихологических проявлений лобной дисфункции (улучшение способности к обобщению, увеличение ассоциативной беглости), улучшение устойчивости следа памяти к интерференции, внимания и зрительно-пространственных функций.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, NMDA-рецепторы, мемантин.

Двигательные экстрапирамидные расстройства при болезни Паркинсона (БП) нередко сочетаются с нейропсихологическими нарушениями [9]. Совокупность эмоциональных (депрессия), мнестических, интеллектуальных и так называемых нейродинамических нарушений (брадифрения, брадилалия, снижение умственной работоспособности) нарушений составляет характерный немоторный синдромокомплекс, типичный для данного заболевания, который оказывает существенное влияние на социальную адаптацию этих больных [1, 6].

Когнитивные нарушения, наряду с двигательными расстройствами, являются почти обязательными признаками БП [3, 7]. По эпидемиологическим данным, частота выявления деменции при БП составляет 20—40 % [11]. Результаты длительных наблюдений за пациентами свидетельствуют, что час-

тота деменции в течение 10 лет после начала заболевания составляет не менее 80 %. У лиц, страдающих БП, риск развития деменции в 2 раза, а по некоторым данным, — в 6 раз выше, чем у людей их возраста без этого диагноза. Развитие деменции существенно ограничивает терапевтические возможности коррекции двигательных нарушений, приводит к усугублению социальной дезадаптации и усложняет уход за пациентами [12].

В последние годы все больше работ посвящают изучению недементных когнитивных нарушений при БП, частота встречаемости которых, вероятно, еще выше, чем частота деменции [6, 8]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что легкие и умеренные когнитивные нарушения при БП являются последовательными стадиями развития одного патологического процесса. Так, за 4 года наблюдения у 62 % пациентов с умеренными когнитивными нарушениями развивается деменция [11]. Поэтому своевременное и правильное ле-

© И.М. Карабань, Н.В. Карасевич, М.А. Чивликлий, Н.О. Мельник, О.В. Крицкая, 2013

чение этих нарушений позволит уменьшить выраженность имеющихся когнитивных расстройств и, возможно, отсрочить наступление деменции.

В последние годы появились данные о роли глутаматергических механизмов в развитии когнитивных нарушений. Глутамат является одним из ключевых возбуждающих нейротрансмиттеров в центральной нервной системе. В физиологических условиях глутаматергическая нейротрансмиссия служит основой для нормальной синаптической передачи сигнала, обеспечивающего образование долговременной памяти [4, 6]. Эксайтотоксичность, связанную с избыточной стимуляцией NMDA-глутаматных рецепторов, рассматривают в качестве одного из существенных звеньев патогенеза многих прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний — болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, спиноцереbellарных атаксий и др. [1, 5, 12]. NMDA-рецепторы локализованы в постсинаптических отделах нейронов коры головного мозга, базальных ганглиев, гиппокампа. Результаты экспериментальных исследований последних лет свидетельствуют о том, что экссайтотоксичность является важным механизмом прогрессирующей дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции при БП [4].

К препаратам, действующим на глутаматергическую систему, относится мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан) — неконкурентный высокоаффинный антагонист NMDA-рецепторов, имеющий определенное структурное сходство с амантадинами. Использование мемантина позволяет физиологически активировать NMDA-рецепторы в процессе нейрональной передачи сигнала и одновременно блокировать обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию NMDA-рецепторов [2, 3]. В проведенных многочисленных клинических исследованиях показана эффективность препарата мемантина гидрохлорида (Мема) при БП, деменции с тельцами Леви, а также деменциях сосудистого генеза [12].

Опыт использования мемантина при БП с когнитивными нарушениями невелик. В настоящее время опубликованы единичные исследования, в которых изучали влияние данного препарата на когнитивные функции у пациентов с БП. В сравнительном исследовании, выполненном И.В. Литвиненко и соавт., лечение Акаатинолом Мемантином способствовало улучшению когнитивных функций и снижению выраженности психотических расстройств [5]. Помимо представлений об антиэкссайтотоксическом эффекте Акаатинола Мемантина, в исследованиях *in vivo* продемонстрировано его влияние на высвобождение дофамина в префронтальных отделах коры и стриатуме, причем этот эффект является дозозависимым [12]. В связи с этим представляется возможным влияние Акаатинола Мемантина на двигательные функции при БП.

Применение препарата мемантина гидрохлорида при БП с недементными когнитивными нарушениями теоретически оправдано [8, 13]. При этом небольшое число публикаций о влиянии мемантина на когнитивные и двигательные функции у пациентов с БП обуславливает необходимость проведения исследований, позволяющих оценить терапевтические возможности препарата.

При всех известных клинических показаниях применение мемантина вполне соответствует понятию «патогенетическая терапия», так как его воздействие направлено на устранение тех или иных симптомов и, прежде всего, на коррекцию основных звеньев патогенеза многочисленных неврологических и психических заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма в тканях мозга [10], при этом нейрометаболическое действие блокаторов NMDA-рецепторов определяется их сложным многогранным эффектом при воздействии на различные звенья обменных процессов в мозге, непосредственно вовлеченных в развитие патологических состояний. Минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия у этого класса препаратов делает возможным его широкое применение в рамках комплексной терапии.

Цель исследования — оценить эффективность курсового применения мемантина гидрохлорида (Мема) как патогенетически значимого регулятора когнитивных нарушений у больных БП на фоне базисной терапии заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 26 больных БП в возрасте 49—74 года (средний возраст — $61,5 \pm 1,6$ года) со стадией заболевания 1,5—3,0 по классификации Хена—Яра. Средняя длительность болезни составляла $(5,02 \pm 1,60)$ года. Базисная терапия противопаркинсоническими препаратами оставалась неизменной в течение одного месяца до начала курсового приема Мема и на протяжении всего курса приема препарата.

Курсовое лечение препаратом Мема проведено в условиях стационара Центра паркинсонизма ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» в режиме дозирования 10 мг (1 таблетка) в сутки, разделенные на два приема — 5 мг утром и 5 мг вечером в течение 3 мес. Комплексное клиничко-нейрофизиологическое и нейropsychологическое обследование больных БП проводили до и после курсового приема препарата.

Для количественной оценки степени выраженности основных клинических проявлений БП использовали унифицированную рейтинговую шкалу оценки тяжести болезни Паркинсона — UPDRS (Fahn, Elton, 1987).

Регистрацию электрофизиологических показателей у больных осуществляли в утреннее время, не ранее чем через 2 ч после приема противопаркин-

сонических препаратов. Запись интегральной ЭЭГ проводили с помощью универсальной компьютерной системы «МБ-Нейрокартограф» (Россия) от обоих полушарий мозга монополярным методом по Международной системе 10—20 с объединенным референтным электродом на мочках ушей.

Потенциал P300, являющийся нейрофизиологическим компонентом когнитивных функций [1, 5], а также условную негативную волну (УНВ), отражающую готовность нейрональных структур к осуществлению действия [6], записывали монополярно от центрального срединного отведения (СЗ). Определяли продолжительность УНВ, площадь негативности, среднюю амплитуду УНВ.

Мнестические функции оценивали с помощью I раздела шкалы UPDRS (нарушения мышления, настроения) и шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE). Для определения объема кратковременной и отсроченной памяти проводили тест запоминания 10 слов А.Р. Лурии. Использовали батарею тестов на лобную дисфункцию (БТЛД) (В. Dubois, 2000) как более чувствительный тест в отношении отдельных когнитивных нарушений, таких процессов как концептуализация, беглость речи, динамический праксис. Психоэмоциональное состояние определяли с помощью шкалы Спилбергера — Ханина, которая позволяет оценить личностную и ситуационную тревожность.

Моторный темп регистрировали посредством компьютерной программы как время между последовательными нажатиями одним и тем же пальцем двух клавиш, разнесенных на клавиатуре на расстояние 20 см.

Время простой сенсомоторной реакции определяли как интервал между моментом проявления зрительного сигнала на мониторе компьютера и моментом нажатия пациентом клавиши в ответ на сигнал.

Результаты и обсуждение

После 3-месячного курсового приема мемантина гидрохлорида (Мема) наблюдали положительную динамику ряда показателей, отражающих вы-

раженность нарушений когнитивных функций у больных БП (табл. 1). Так, отмечено улучшение качества выполнения психологических заданий в БТЛД, что выражалось в улучшении выполнения пробы на концептуализацию, беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора. Степень выраженности когнитивных нарушений, измеряемых по шкале БТЛД, у больных трактовалась как легкая (в среднем — $(15,90 \pm 0,27)$ балла), а после курса лечения все показатели лобной дисфункции приблизились к норме ($p < 0,01$).

На фоне лечения наблюдали значительное улучшение выполнения пробы на запоминание 10 слов (тест Лурии). Отмечена положительная динамика показателей кратковременной памяти ($p < 0,01$) и, особенно, долговременной ($p < 0,05$).

Курсовое лечение препаратом Мема оказывало благоприятное влияние на эмоциональный статус больных БП. Так, наблюдали значительное уменьшение выраженности тревожности по шкале Спилбергера — Ханина. Достоверно снизилась после лечения ситуационная тревожность ($p < 0,05$). Личностная тревожность, которая считается более валидной частью шкалы, уменьшилась ($p < 0,05$).

На фоне приема препарата Мема мы не отметили достоверного изменения показателей, отражающих когнитивные нарушения по шкале MMSE (см. табл. 1), а также клинически значимой динамики двигательных нарушений, оцениваемых с помощью шкалы UPDRS (табл. 2). Этот факт с наибольшей вероятностью связан с относительно низкой чувствительностью шкалы MMSE в отношении нерезко выраженных когнитивных нарушений, которые были свойственны обследованным нами пациентам. Отсутствие динамики нарушений двигательной активности у пациентов, принимавших Мема, совпадает с результатами анализа изменений клинической симптоматики при БП на фоне терапии ноотропами, полученными в других исследованиях [3, 5, 6] и отражающими отличия в нейромедиаторных основах формирования когнитивных нарушений у больных БП.

Нейрофизиологическими коррелятами когнитивных функций являются потенциал P300 и УНВ.

Т а б л и ц а 1

Динамика психоэмоциональных функций у больных БП на фоне лечения препаратом Мема

Шкалы и тесты	До лечения	После лечения
Шкала MMSE (суммарный балл)	$27,40 \pm 0,78$	$28,10 \pm 1,24$
БТЛД, баллы	$15,90 \pm 0,27$	$17,10 \pm 0,31^{**}$
Запоминание 10 слов (тест Лурии), баллы		
Кратковременная память	$29,5 \pm 1,3$	$35,7 \pm 1,1^{**}$
Долговременная память	$31,90 \pm 0,28$	$40,7 \pm 1,4^*$
Шкала тревожности Спилбергера — Ханина, баллы		
Личностная тревожность	$51,40 \pm 1,21$	$45,40 \pm 1,22$
Ситуационная тревожность	$45,90 \pm 0,85$	$42,10 \pm 1,52^*$

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

реклама

реклама

Таблиця 2

Показатели двигательных нарушений у больных БП на фоне лечения препаратом Мема

Показатель	До лечения	После лечения
Шкала UPDRS, баллы		
I часть (мышление, настроение)	1,50 ± 0,24	1,43 ± 0,23
II часть	12,43 ± 0,77	12,20 ± 0,75
III часть	34,70 ± 1,83	34,70 ± 1,85
Суммарный моторный балл	48,70 ± 2,63	48,40 ± 2,60
Моторный темп, мс	728,8 ± 21,6	646,4 ± 20,5
Сенсомоторная реакция, мс	404,9 ± 12,4	376,2 ± 19,7

Следует подчеркнуть, что у больных БП латентный период потенциала Р300 характеризовался большей продолжительностью по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Средняя величина латентного периода Р300 в общей группе больных БП превышала значение этого показателя в контрольной группе ($p < 0,05$). Курсовое лечение препаратом Мема приводило к уменьшению продолжительности латентности Р300 на ($19,0 \pm 4,1$) мс ($p < 0,001$). Особенно выраженные изменения латентного периода Р300 отмечены у тех больных БП, у которых эта величина изначально существенно отличалась от нормальных значений и превышала 350 мс. В этой группе больных средний латентный период Р300 под влиянием лечения уменьшился на ($31,8 \pm 7,9$) мс ($p < 0,01$).

У больных БП отмечено достоверное снижение средней амплитуды и площади УНВ ($p < 0,001$), а также уменьшение ее продолжительности ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами контрольной группы.

После курса лечения препаратом Мема все изучаемые параметры УНВ (средняя амплитуда, площадь и продолжительность) увеличились. Наиболее значительное увеличение УНВ наблюдали у

14 (63 %) больных, у которых эта волна была особенно плохо выражена до лечения и имела площадь менее $4 \text{ мВ} \cdot \text{мс}$. У этих больных средняя амплитуда УНВ возросла на ($2,5 \pm 0,5$) мкВ ($p < 0,001$), площадь — на ($1,5 \pm 0,3$) мВ · мс ($p < 0,001$), средняя продолжительность — на ($32,9 \pm 15,6$) мс ($p < 0,05$).

Полученные клинично-нейрофизиологические данные, отражающие влияние курсового лечения антагонистом NMDA-рецепторов мемантина гидрохлоридом, позволяют утверждать, что препарат оказывает положительное влияние на функциональную активность головного мозга, улучшает корковую нейродинамику, когнитивные функции и психоэмоциональный статус больных БП. Вероятно, это обусловлено улучшением потребления кислорода и глюкозы мозгом и, возможно, активацией обмена катехоламинов [4, 9, 13]. Можно предположить, что вызываемая мемантином блокада NMDA-рецепторов способствует нормализации регуляторных взаимосвязей в нейромедиаторном метаболизме, повышению тонуса коры головного мозга, что, в свою очередь, объясняет повышение величины ряда показателей деятельности корковых процессов, памяти, концентрирован-

Таблиця 3

Изменение параметров потенциала Р300 и УНВ в центральном срединном отведении (CZ) у больных БП в результате курсового лечения препаратом Мема

Группа		Латентный период Р300, мс	Площадь УНВ, мВ · мс	Средняя амплитуда УНВ, мкВ	Продолжительность УНВ, мс
Все больные (n = 24)	До лечения	352,5 ± 8,5	3,4 ± 0,3	5,9 ± 0,5	565,7 ± 17,3
	После лечения	333,5 ± 7,0**	4,4 ± 0,3*	7,4 ± 0,4*	588,7 ± 15,0
	Δ %	-19,0	+1,0	+1,5	+23,0
Больные с явными отклонениями от нормы (n = 14)	До лечения	401,5 ± 11,3	2,4 ± 0,2	4,3 ± 0,4	547,1 ± 25,4
	После лечения	369,6 ± 10,4*	3,9 ± 0,3**	6,8 ± 0,4**	574,2 ± 21,3
	Δ %	-31,9	+1,5	+2,5	+27,1
Контрольная (n = 18)		321,1 ± 9,6	6,3 ± 0,6	9,5 ± 0,8	620,3 ± 10,2

Группу больных с явными отклонениями когнитивных потенциалов от нормы составили пациенты, у которых латентный период Р300 превышал 350 мс, площадь УНВ была менее $4 \text{ мВ} \cdot \text{мс}$.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ (t-тест для попарно связанных вариантов).

ности, уравновешенности, подвижности основных нервных процессов. Вероятно, этот же механизм лежит в основе процесса активации функционального состояния головного мозга больных БП по данным изучения медленных вызванных потенциалов головного мозга (Р300 и УНВ).

При изучении изменений нейрофизиологических механизмов, определяющих состояние двигательной функции и психической сферы у больных БП, в последние годы успешно используют методику анализа частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ. Так, показано, что для БП характерно повышение относительной мощности так называемых медленных колебаний — θ -, а также δ -диапазона. Такие изменения ЭЭГ коррелируют с нарастанием выраженности основных двигательных симптомов и изменениями в когнитивной и эмоционально-личностной сферах [1, 6]. Достаточно информативным является использование методики анализа параметров ЭЭГ при изучении нейрофизиологических механизмов влияния и эффективности применения антипаркинсонических фармакологических средств [4].

Анализ изменений ЭЭГ-ритмов после лечения препаратом Мема у больных БП свидетельствует о значительной индивидуальной вариабельности биоэлектрической активности мозга и положительной тенденции ЭЭГ-сдвигов на фоне приема препарата. Так, положительные изменения показателей ЭЭГ, совпадающие с достоверной динамикой параметров когнитивных и психоэмоциональных нарушений (БТЛД, тест на запоминание 10 слов, шкала тревожности Спилбергера — Ханина), отмечены в нашем исследовании у 12 пациентов, то есть почти у половины больных.

По данным усредненных показателей ЭЭГ установлена позитивная динамика биоэлектрической активности головного мозга в отдельных частотных диапазонах разных регионов мозга (табл. 4).

Т а б л и ц а 4
Изменение параметров ЭЭГ на фоне курсового лечения препаратом Мема

Мощность ритмов ЭЭГ	До лечения	После лечения
δ , мкВ ²	38,68 ± 0,83	34,93 ± 0,63*
θ_2 , мкВ ²	35,63 ± 1,85	42,7 ± 2,20*
α , мкВ ²	76,17 ± 2,90	80,44 ± 3,05
θ_1 (Fd), мкВ ²	18,07 ± 0,68	14,9 ± 0,34*
α (Od), Гц	10,18 ± 0,03	10,07 ± 0,03*
α (Os), Гц	10,23 ± 0,03	10,10 ± 0,03*
α (Ps), Гц	10,33 ± 0,03	10,22 ± 0,03*
α (Cs), Гц	10,23 ± 0,02	10,14 ± 0,02*

* $p < 0,05$.

Так, зарегистрировано изменение интегральных показателей мощности ЭЭГ-ритмов после курсового лечения. Это выразилось в снижении мощности δ -ритма во всех ЭЭГ-отведениях ($p = 0,05$). Наблюдали достоверное ($p = 0,038$) снижение мощности θ_1 -ритма во фронтальном отведении правого полушария. Выявлена тенденция к возрастанию мощности в диапазонах θ_2 - и α -ритмов, преимущественно в теменных и затылочных отведениях ($p = 0,025$). Частота α -ритма в большинстве отведений снижалась; при этом статистически достоверным было снижение частоты в обоих затылочных отведениях (Od , $p = 0,05$ и Os , $p = 0,039$). Достаточно значимое снижение наблюдали в центральном и теменном отведении левого полушария ($p = 0,052$ и $p = 0,055$ соответственно).

В проведенных нами исследованиях не обнаружено специфического влияния Мема на характерные для БП двигательные нарушения, что совпадает с данными литературы, свидетельствующими об отсутствии каузальной связи между когнитивными нарушениями и основными двигательными симптомами заболевания [3, 5]. Это позволяет подтвердить высказанное ранее положение о том, что механизмы двигательных и когнитивных нарушений при БП различны, а когнитивные дисфункции и депрессия, относящиеся к немоторным симптомам при БП, опосредованы недофаминергическими системами [10, 13].

Полученные результаты дают основание полагать, что антагонист NMDA-рецепторов мемантина гидрохлорид (Мема) является перспективным средством улучшения функционального состояния центральной нервной системы у больных БП с когнитивными нарушениями и может применяться в комплексной патогенетической терапии в виде курсового лечения на всех стадиях развития заболевания.

Нежелательные явления в виде головокружения, пошатывания при ходьбе в период титрования дозы препарата наблюдали у 4 пациентов, это не потребовало уменьшения дозы препарата. Данные явления устранились самостоятельно через 6—8 дней от начала лечения. На фоне терапии не отмечено клинически значимой динамики показателей жизненно важных функций (изменения артериального давления, пульса, частоты сердечных сокращений).

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности использования мемантина гидрохлорида (Мема) у пациентов с БП. В группе пациентов, получавших препарат, отмечено достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений. Курсовое 3-месячное лечение влияло главным образом на нейропсихологические проявле-

ния лобной дисфункции (улучшение способности к обобщению, увеличение ассоциативной беглости), устойчивость следа памяти к интерференции, внимание и зрительно-пространственные функции.

Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что при БП мемантина гидрохлорид (Мема) оказывает влияние преимущественно на когнитивные проявления подкорково-лобной дисфункции и нейродинамические нарушения.

Препарат мемантина гидрохлорид (Мема) является безопасным средством и хорошо переносится

пациентами, что совпадает с данными других авторов [3, 5, 6].

Мема — эффективный и безопасный препарат для больных БП с умеренными когнитивными нарушениями. Учитывая возможные нейропротективные свойства блокаторов NMDA-рецепторов [4, 5, 13], использование мемантина гидрохлорида в клинической нейрогериатрической практике представляется весьма перспективным. Можно полагать, что клинический эффект при применении препарата будет повышаться с увеличением длительности лечения.

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма.— М.: МЕДпресс, 1999.— 416 с.
2. Дамулин И.В. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин // Русск. мед. журн.— 2001.— Т. 9, № 25.— С. 1178—1182.
3. Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона // Неврол. журн.— 2006.— Т. 11, прил. 1.— С. 13—18.
4. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика).— М.: Медицина, 2002.— 335 с.
5. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона.— М.: Миклош, 2010.— 216 с.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей.— М.: МЕДпресс-информ, 2010.— 264 с.
7. Bronnick K. Cognitive profile in Parkinson's disease dementia // Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's disease / Ed. by M. Emre.— Oxford Univ. Press, 2010.— P. 27—44.
8. Saccappolo E., Marder K. Cognitive impairment in non-demented patients with Parkinson's disease // Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's disease / Ed. by M. Emre.— Oxford Univ. Press, 2010.— P. 179—198.
9. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H., for the National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management // Lancet Neurol.— 2006.— N 5.— P. 235—245.
10. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // Neurology.— 2000.— Vol. 55.— P. 1621—1626.
11. Emre M. Diagnosis of dementia in Parkinson's disease // Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's disease / Ed. by M. Emre.— Oxford Univ. Press, 2010.— P. 245—244.
12. McKeith I., Emre M. Management of Parkinson's disease dementia and dementia with Levy bodies // Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's disease / Ed. by M. Emre.— Oxford Univ. Press, 2010.— P. 245—256.
13. Piggott M.A., Perry E.K. Neurochemical pathology of Parkinson's disease dementia // Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's disease / Ed. by M. Emre.— Oxford Univ. Press, 2010.— P. 153—170.
14. Whitehead D.L., Brown R.G. Cognitive dysfunction of Parkinson's disease // Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease / Ed. by K.R. Chaudhuri, E. Tolosa, A. Schapira, W. Poewe.— Oxford Univ. Press, 2009.— P. 95—106.

І.М. КАРАБАНЬ, Н.В. КАРАСЕВИЧ, М.А. ЧІВЛІКЛІЙ, Н.О. МЕЛЬНИК, О.В. КРИЦЬКА
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Вплив блокаторів глутамату (антагоністів NMDA-рецепторів) на когнітивні функції в пацієнтів з хворобою Паркінсона

Мета — оцінити ефективність курсового застосування мемантину гідрохлориду (Мема) як патогенетично значущого регулятора когнітивних порушень у пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП) на тлі базисної терапії захворювання.

Матеріали і методи. Обстежено 26 хворих на ХП віком 49—74 роки зі стадією захворювання 1,5—3,0 (за Хеном—Яром). Курсове лікування мемантину гідрохлоридом проведено протягом 3 місяців з режимом дозування 5 мг вранці та 5 мг увечері.

Результати. Показано ефективність і безпечність використання мемантину гідрохлориду (Мема) у пацієнтів з ХП, достовірне зменшення вираженості когнітивних порушень, головним чином нейропсихологічних виявів лобної дисфункції (поліпшення здатності до узагальнення, збільшення асоціативної бігlosti), поліпшення стійкості сліду пам'яті до інтерференції, уваги й зорово-просторових функцій.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, когнітивні порушення, NMDA-рецептори, мемантин.

I.N. KARABAN, N.V. KARASEVYCH, M.A. CHIVLIKLI, N.A. MELNYK, O.V. KRYTSKA
D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv

Effects of glutamate blockers (NMDA-receptor antagonists) on cognitive functions in patients with Parkinson's disease

Objective – to evaluate the effects of hydrochloride memantin (Mema) as pathogenetically significant regulator of cognitive impairments in patients with Parkinson's disease (PD) against a background of basic therapy.

Methods and subjects. 26 patients, aged from 49 to 74 years, with PD, stage 1.5–3.0 by Hoehn–Yahr, were examined. The course treatment with hydrochloride memantin, 5 mg in the morning and 5 mg in the evening, lasted 3 months.

Results. The use of hydrochloride memantin (Mema) for PD patients was effective and safe. As a result, the intensity of cognitive impairments decreased significantly. In particular, we observed less intensive neuropsychological manifestations of lobe dysfunction (improvement of the ability for generalization, increase of associative reading), stability of memory trace to interference, improvement of attention and visual-spatial function.

Key words: Parkinson's disease, cognitive impairments, NMDA-receptors, memantin. □



Д.В. ЩЕГЛОВ

ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», Київ

Характеристика мішкоподібних аневризм басейну передньої мозкової/передньої з'єднувальної артерії, які було прооперовано ендovasкулярним методом з використанням відокремлюваних спіралей

Мета — проаналізувати демографічні та клінічні дані хворих і анатомічні особливості (локалізацію та структуру) мішкоподібних аневризм (МА) басейну передньої мозкової/передньої з'єднувальної артерії (ПМА/ПЗА), прооперованих ендovasкулярно за допомогою спіралей у ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України» протягом останніх 6 років.

Матеріали і методи. Прооперовано 323 хворих з 323 МА ПМА/ПЗА. Загалом проведено 347 ендovasкулярних операцій. МА розподілено на дві групи: 312 МА, які розірвалися (МАР), з них 233 (72 %) прооперовано у гострий період, 79 (24,5 %) — у холодний, та 11 (3,5 %) МА, які не розірвалися (МАНР).

Результати. Первинні вияви захворювання у пацієнтів із МА ПМА/ПЗА були такими: спонтанний внутрішньочерепний крововилив як вияв МАР — у 312 (96,6 %) хворих, із МАНР — 2 (0,6 %) мали об'ємну дію, 9 (2,8 %) були випадковою знахідкою. Оцінка загального стану хворих за шкалою Ренкіна після первинної операції: 0 балів — у 81 (25,1 %) пацієнта, 1 бал — у 91 (28,2 %), 2 бали — у 82 (25,4 %), 3 бали — у 35 (10,7 %), 4 бали — у 17 (5,3 %), 5 балів не виявлено, 6 балів (померли) — 17 (5,3 %).

Висновки. Ендovasкулярні операції — це надійний, малотравматичний та ефективний спосіб лікування МА ПМА/ПЗА, який дає змогу більшості хворих повернутися до звичайного способу життя після лікування. Рівень летальності становив 5,3 %, тяжкої інвалідизації хворих — 5,3 %.

Ключові слова: мішкоподібна аневризма, передня мозкова артерія, передня з'єднувальна артерія, ендovasкулярна оклюзія.

Дослідження, проведені останнім часом з метою вивчення ефективності мікрохірургічного та ендovasкулярного лікування, свідчать про високу епідеміологію мішкоподібних аневризм (МА) басейну передньої мозкової/передньої з'єднувальної артерії (ПМА/ПЗА): у дослідженні АТЕНА із 739 хворих МА ПМА/ПЗА виявлено у 137 (18,5 %) [6]; у дослідженні CLARITY із 733 хворих — у 391 (50,6 %) [5]; у дослідженні ISUIA, присвяченому вивченню МА, які не розірвалися (МАНР), або холодних МА, з 1449

хворих із 1937 МА — у 301 (21 % від усіх МА) [1]; у дослідженні CARAT з вивчення кількості віддалених розривів із 750 хворих з МА — у 331 (44 %) [3]; у дослідженні UCLA із 818 хворих з 916 МА — у 161 (19,7 %) [4], в іншому мультицентровому дослідженні віддалених результатів ендovasкулярного лікування 929 хворих із 1036 МА — у 409 (44 %) [2]. Така велика різниця частоти МА ПМА/ПЗА, за даними різних досліджень — від 18,5 до 50,6 %, зумовлена, ймовірно, різними принципами відбору в дослідження (критерії залучення та вилучення). У деяких випадках у дослідженнях не враховували не лише МА ПМА/ПЗА великих та гігантських розмірів, а й

© Д.В. Щеглов, 2013

мікро-МА (< 2 мм), фузіформні МА, травматичні МА, багатокамерні складної форми МА, які поєднувалися з артеріовенозними мальформаціями та іншою патологією судин головного мозку.

Мета роботи — проаналізувати демографічні та клінічні дані хворих і анатомічні особливості (локалізацію та структуру) МА басейну ПМА/ПЗА, прооперованих ендovasкулярно за допомогою спіралей у ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейроентерохірургії НАМН України» протягом останніх 6 років.

Матеріали і методи

У період з 2006 до 2012 р. у клініці ДУ «НПЦЕНРХ НАМН України» на лікуванні перебували 323 хворих із 323 МА ПМА/ПЗА. Загалом проведено 347 ендovasкулярних операцій: у 12 хворих — по 2 операції, у 4 — по 3 операції, у решти — по 1. 340 ендovasкулярних операцій проведено з використанням відокремлювальних спіралей різного типу, 3 — із застосуванням відокремлювальних балонів для запланованого деконструктивного виключення МА, 3 — з використанням протекційних стентів, 5 — із застосуванням балон-протекційної техніки. Чоловіків було 205 (63,5 %), жінок — 118 (36,5 %). Вік хворих варіював від 17 до 78 років (середній вік — 49 років).

Оцінку стану хворих з МА ПМА/ПЗА здійснювали за універсальною шкалою тяжкості стану, запропонованою у 1988 р. World Federation of Neurological Surgeons Grading System for Subarachnoid Hemorrhage (WFNS). Вона ґрунтується на поєднанні шкали ком Глазго та наявності вогнищевої симптоматики, оскільки в деяких випадках може не бути неврологічної вогнищевої симптоматики за наявності тяжких порушень свідомості, які не можна оцінити за допомогою інших шкал (табл. 1).

МА ми розподілили на дві групи: 312 МА, які розірвалися (МАР), з них 233 (72 %) оперовані у гострий період (до 21-ї доби після крововиливу), 79 (24,5 %) — у холодний (пізніше 21-ї доби) та 11 (3,5 %) МА, які не розірвалися (МАНР).

Результати та обговорення

Спонтанний внутрішньочерепний крововилив як вияв МАР спостерігався у 312 (96,6 %) хворих, МАНР — у 11 (3,5 %), 2 (0,6 %) із них мали об'ємну дію, 9 (2,8 %) були асимптомними.

Із 312 хворих із клінічними виявами розриву МА у 33 (10 %) пацієнтів це був повторний крововилив. У більшості випадків (у 21 (6,5 %) із 33) повторні крововиливи виникали протягом перших 15—30 діб після первинного (гострі МАР). 2 пацієнти мали 3 крововиливи у строки від 3 міс до 2 років. Ще у 2 хворих повторний крововилив стався у строки від 6 до 8 років.

У 2 (0,6 %) хворих з гігантськими МАНР ПМА/ПЗА об'ємна дія аневризми полягала у появі

головного болю, що посилювався, без ознак вогнищевого неврологічного дефіциту.

У 9 (2,8 %) хворих МАНР ПМА/ПЗА виявлено випадково під час проведення КТ або МРТ/МРА з іншого приводу, всі вони були асимптомними.

Дані щодо стану хворих з МА ПМА/ПЗА за шкалою WFNS наведено у табл. 2.

На момент госпіталізації не було ніяких симптомів (0 балів за шкалою Ренкіна) у 59 (18,3 %) хворих з діагнозом МА ПМА/ПЗА (11 хворих з МАР у гострий період, 39 — з МАР у холодний період, 9 — із МАНР); 1 балом оцінено стан 58 (17,9 %) пацієнтів (35 хворих з МАР у гострий період, 21 — з МАР у холодний період, 2 — із МАНР); 2 балами — 62 (19,2 %) хворих (50 хворих з МАР у гострий період, 12 — з МАР у холодний період); 3 балами — 72 (22,3 %) хворих (65 хворих з МАР у гострий період, 7 — з МАР у холодний період); 4 балами — 57 (17,6 %) хворих з гострими МАР; 5 балами — 15 (4,7 %) пацієнтів з гострими МАР.

За даними тотальної селективної церебральної ангіографії (ЦАГ) аневризми розрізнялися за формою, локалізацією та будовою. За формою всі 323 МА ПМА/ПЗА були сакулярними, фузіформних МА не було.

Т а б л и ц я 1
Шкала WFNS

Бали	Бали за шкалою ком Глазго	Вогнищевий неврологічний дефіцит
0	—	—
1	15	Немає
2	13—14	Немає
3	13—14	Є
4	7—12	Є або немає
5	3—6	Є або немає

Т а б л и ц я 2
Розподіл хворих з МА ПМА/ПЗА за шкалою WFNS (n = 323)

Бали	МА, які розірвалися		МА, які не розірвалися
	Гострий період	Холодний період	
0—1	62 (26,6 %)	71 (89,9 %)	11 (100 %)
2	79 (33,9 %)	5 (6,3 %)	—
3	60 (25,8 %)	3 (3,8 %)	—
4	32 (13,7 %)	—	—
5	—	—	—
Усього	233 (100 %)	79 (100 %)	11 (100 %)

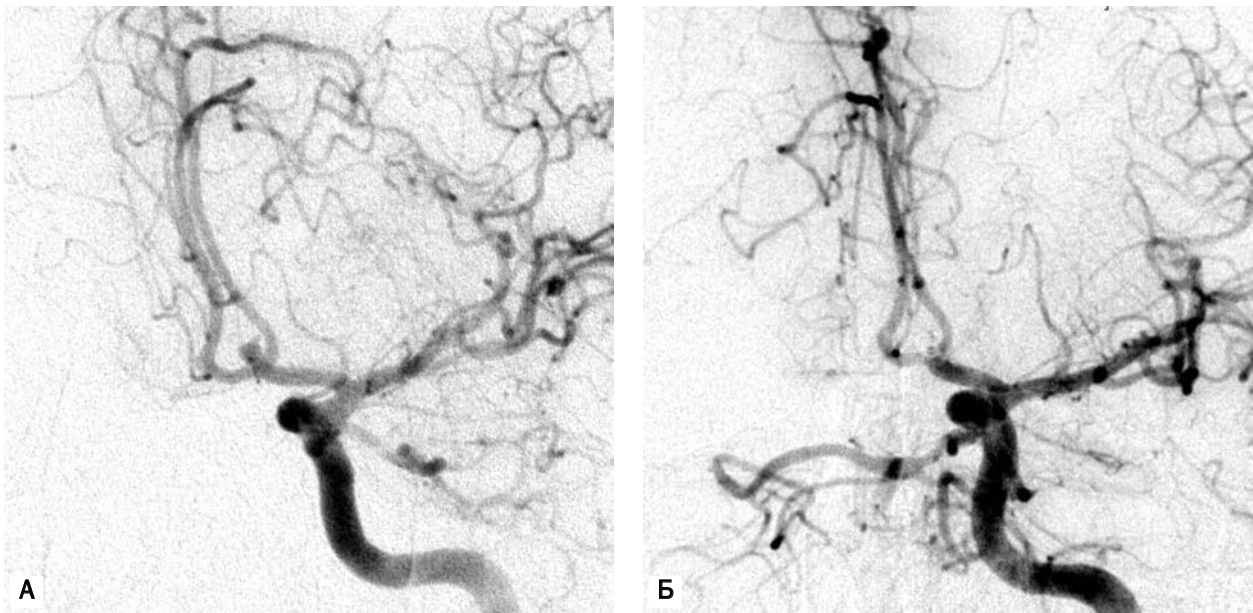


Рис. 1. Хвора, 53 роки. МА ПМА/ПЗА зліва, передня трифуркація: А — передньо-задня робоча проекція; Б — контрольна ангиограма: тотальна реконструктивна оклюзія МА, прохідність усіх артерій збережена



Рис. 2. Хвора, 59 років. МА ПМА на ділянці А₂—А₃: А — косо-фронтальна проекція, гострий період (4-та доба після крововиливу); Б — передньо-задня проекція, тотальна реконструктивна оклюзія МА, всі церебральні артерії збережені

У початковій ділянці А₁ локалізовано по 1 (0,3 %) гострій та холодній МАР; на ділянці А₁—А₂, включаючи МА у місці з'єднання ПМА/ПЗА та МА ПЗА, — 224 (69,4 %) гострі МАР, 77 (23,8 %) холодних МАР та 11 (3,4 %) МАНР; на ділянці А₂—А₃ — 8 (2,5 %) гострих МАР та 1 (0,3 %) холодна МАР (рис. 1, 2).

Розподіл МА ПМА/ПЗА за розміром був таким: ≤ 5 мм — 196 (60,7 %), аневризм, із них 136 (58,4 %) гострих МАР, 55 (69,6 %) холодних МАР, 5 (45,5 %) МАНР; до 3 мм — 91 (28,2 %); 4—5 мм — 105 (32,5 %); 6—10 мм — 92 (28,5 %); 11—15 мм — 26 (8,1 %);

16—20 мм — 5 (1,6 %), усі гострі МАР; гігантські МА ПМА/ПЗА (> 20 мм) — 4 (1,2 %): по дві гострі та холодні МАР. Гігантські МА ангиографічно виглядали набагато меншими за розміром, ніж за даними КТ, МРТ/МРА за рахунок тромбозу більшої частини порожнини аневризми.

Кількість камер оцінювали за допомогою ЦАГ. У структурі сакулярних аневризм виявлено одну чи кілька камер. Усі 323 МА ПМА/ПЗА були сакулярними. Однокамерних МА було 238 (73,7 %), із них 175 (54,2 %) гострих МАР, 52 (16,1 %) холодні МАР,

Т а б л и ц я 3

Розподіл хворих за розміром шийки МА ПМА/ПЗА

Розмір шийки МА	МА, які розірвалися		МА, які не розірвалися (n = 11)
	Гострий період (n = 233)	Холодний період (n = 79)	
Вузька або нормальна	97 (41,6 %)	23 (29,1 %)	4 (36,4 %)
Широка	136 (58,4 %)	56 (70,9 %)	7 (63,6 %)
1/2 купола МА	34 (14,6 %)	9 (11,4 %)	1 (9,1 %)
≥ діаметру материнської артерії	101 (43,4 %)	47 (59,5 %)	6 (54,5 %)
≥ 4 мм	1 (0,4 %)	—	—

11 (3,4 %) МАНР; багатокамерних — 85 (26,3 %) МА, з них 58 (17,9 %) гострих МАР, 27 (8,4 %) холодних МАР.

Встановлено закономірність між кількістю камер та розміром МА. Серед гострих МАР при мікроаневризмах 0—3 мм багатокамерні МА зафіксовано лише у 5 (9 %) пацієнтів із 55, при МА розміром 4—5 мм — у 19 (23 %) хворих із 81, при МА розміром 6—10 мм — у 17 (24 %) із 70, при МА розміром 11—15 мм — у 13 (65 %) із 20, при МА розміром 16—20 мм — у 2 (40 %) із 5, при гігантських МА — у 2 (100 %).

У хворих із холодними МАР відзначено схожу закономірність: паралельне збільшення розміру та кількості багатокамерних МА: 0—3 мм — 6 (17,5 %) із 34 МА; 4—5 мм — 6 (28,6 %) із 21, 6—10 мм — 9 (50 %) із 18 МА; 11—15 мм — 4 (100 %) із 4; > 20 мм — 2 (100 %) багатокамерних МА. Більша кількість багатокамерних МА характерна для холодних МАР.

Дані щодо розміру шийки МА ПМА/ПЗА наведено у табл. 3.

За допомогою ЦАГ ми також виявляли ступінь судинного спазму (СС) у хворих із гострим крововиливом після розриву МА.

СС виявлено у 168 (72 %) із 233 хворих, прооперованих у гострий період розриву МА.

Особливостями СС після розриву МА ПМА/ПЗА були:

- СС спостерігали у 57 % хворих з гострими МАР, найчастіше це був виразний мультисегментарний або невиразний мультисегментарний на ділянках А₁—А₂ ПМА та М₁—М₂ СМА (III та IV типу), рідше мав локальний характер (супракліноїдний відділ ВСА;

- на ділянках А₁—А₂ ПМА, у місці локалізації аневризми ангіоспазм був більш вираженим, ніж в інших спазмованих ділянках.

Залежно від характеристик СС та клінічного стану хворого ми проводили фармакодилатацію чи застосовували балонну механічну ангіопластику спазмованих сегментів судин.

За допомогою КТ визначали характеристику ініціального крововиливу при МА ПМА/ПЗА. Всього виявлено 312 крововиливів: одна геморагія — у 279 (89,4 %), дві та більше геморагії — у 33 (10,6 %) хворих. Серед хворих, прооперованих у гострий період розриву МА, повторні геморагії мали місце у 21 (9 %) із 233 (табл. 4).

Тип крововиливу у хворих, прооперованих у холодний період розриву, ми також встановлювали за даними медичних документів та результатами нейровізуалізаційних обстежень, які проводили за місцем проживання хворих. Загалом холодних МАР було 79, з них 12 (15,2 %) — повторних (табл. 5).

Загальний стан хворих (неврологічний, клінічний та психічний) ми оцінювали за шкалою Ренкіна. Результати первинного ендovasкулярного лікування хворих з МА ПМА/ПЗА були такими: 0 балів мав 81 (25,1 %) хворий (26 (11,2 %) гострих МАР, 47 (59,5 %) холодних МАР, 8 (72,7 %) МАНР); 1 бал — 91 (28,2 %) (76 (32,6 %) гострих МАР, 13 (16,5 %) холодних МАР, 2 (72,7 %) МАНР); 2 бали — 82 (25,4 %) (70 (30 %) гострих МАР, 12 (15,2 %) холодних МАР); 3 бали — 35 (10,7 %) (33 (14,2 %) гострих МАР, 2 (2,5 %) холодних МАР); 4 бали — 17 (5,3 %) (13 (5,6 %) гострих МАР, 4 (5,1 %) холодних МАР). Наприкінці першого періоду спостереження внас-

Т а б л и ц я 4

Тип крововиливу при гострих МАР ПМА/ПЗА

Тип крововиливу	Один крововилив (n = 212)	Два та більше крововиливів (n = 21)	Разом
Субарахноїдальний	136 (58,4 %)	7 (3 %)	143 (61,4 %)
Субарахноїдально-вентрикулярний	18 (7,7 %)	2 (0,8 %)	20 (8,6 %)
Субарахноїдально-паренхіматозний	33 (14,2 %)	5 (2,2 %)	38 (16,3 %)
Субарахноїдально-вентрикулярно-паренхіматозний	25 (10,7 %)	7 (3 %)	32 (13,7 %)

Таблиця 5
Тип крововиливу при холодних МАР ПМА/ПЗА

Тип крововиливу	Один крововилив (n = 67)	Два та більше крововиливів (n = 12)	Разом
Субарахноідальний	60 (76 %)	8 (10 %)	68 (86,1 %)
Субарахноідально-вентрикулярний	—	—	—
Субарахноідально-паренхіматозний	5 (6,3 %)	4 (5,2 %)	9 (11,4 %)
Субарахноідально-вентрикулярно-паренхіматозний	2 (2,5 %)	—	2 (2,5 %)

лідок ускладнень померло 17 (5,3 %) хворих (6 балів за шкалою Ренкіна), більшість — з гострими МАР (15 (6,4 %)), по одному хворому з холодною МАР та МАНР.

Вірогідно більша кількість хворих повністю одужали після ендovasкулярного втручання ($p \leq 0,05$).

Висновки

Отримані результати свідчать про те, що ендovasкулярні операції — це надійний, малотравматичний та ефективний спосіб лікування МА

ПМА/ПЗА, який дає змогу більшості хворих повернутися до звичайного способу життя після лікування. Рівень летальності становив 5,3 %, тяжка інвалідизація хворих — 5,3 %.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно дослідити якість життя хворих у різні періоди після проведення оклюзії МА, проаналізувати можливі ускладнення, кількість рецидивів та ймовірних повторних крововиливів, динаміку mass-effect, які є основними показниками ефективності та профілактичної цінності ендovasкулярних операцій.

Література

- Forbes G., Fox A.J., Huston J. III et al. Interobserver variability in angiographic measurement and morphologic characterization of intracranial aneurysms: a report from the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms // *Am. J. Neuroradiol.*— 1996.— Vol. 17.— P. 1407—1415.
- Gallas S., Januel A.C., Pasco A. et al. Long-term follow-up of 1036 cerebral aneurysms treated by bare coils: A multicentric cohort treated between 1998 and 2003 // *Am. J. Neuroradiol.*— 2009.— Vol. 30.— P. 1986—1992.
- Johnston C.S., Christopher F.D., Higashida R.T. et al. and for the CARAT Investigators. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: The Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) Study // *Stroke.*— 2008.— Vol. 39.— P. 120—125.
- Murayama Y., Nien Y.L., Duckwiler G. et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience // *J. Neurosurg.*— 2003.— Vol. 98(5)— P. 959—966.
- Pierot L., Cognard C., Anxionnat R., Ricolfi F.; CLARITY Investigators. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study) // *Radiology.*— 2010.— Vol. 256, N 3.— P. 916—923.
- Pierot L., Spelle L., Vitry F. and ATENA investigators. Immediate anatomic results after the endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: Analysis of the ATENA Series // *Am. J. Neuroradiol.*— 2010.— Vol. 31(1)— P. 140—144.

Д.В. ЩЕГЛОВ

ГУ «Научно-практический центр эндovasкулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины», Киев

Характеристика мешотчатых аневризм бассейна передней мозговой/передней соединительной артерии, которые были прооперированы эндovasкулярным методом с использованием отделяемых спиралей

Цель — проанализировать демографические и клинические данные больных и анатомические особенности (локализацию и структуру) мешотчатых аневризм (МА) бассейна передней мозговой/передней соединительной артерии (ПМА/ПСА), которые были прооперированы эндovasкулярно с помощью спиралей в ДУ «Научно-практический центр эндovasкулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины» в течение последних 6 лет.

Материалы и методы. Прооперировано 323 больных с 323 МА ПМА/ПСА. В целом проведено 347 эндovasкулярных операций. МА распределили на две группы: 312 (96,5 %) МА, которые разорвались (МАР), из них

233 (72 %) прооперировано в острый период, 79 (24,5 %) — в холодный, и 11 (3,5 %) МА, которые не разорвались (МАНР).

Результаты. Первичные проявления заболевания у пациентов с МА ПМА/ПСА были такими: спонтанное внутримозговое кровоизлияние как проявление острой МАР — у 312 (96,6 %) больных, МАНР — 2 (0,6 %) имели объемное действие, 9 (2,8 %) были случайной находкой. Оценка общего состояния больных по шкале Ренкина после первичной операции: 0 баллов — у 81 (25,1 %) пациента, 1 балл — у 91 (28,2 %), 2 балла — у 82 (25,4 %), 3 балла — у 35 (10,7 %), 4 балла — у 17 (5,3 %). 5 баллов не выявлено. Умерли (6 баллов) — 17 (5,3) больных.

Выводы. Эндovasкулярные операции являются надежным, малотравматичным и эффективным способом лечения МА ПМА/ПСА, который позволяет большинству больных вернуться к обычному образу жизни после лечения. Уровень летальности составлял 5,3 %, тяжелой инвалидизации больных — 5,3 %.

Ключевые слова: мешотчатая аневризма, передняя мозговая артерия, передняя соединительная артерия, эндovasкулярная окклюзия.

D.V. SCHEGLOV

Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology of NAMS of Ukraine, Kyiv

Characteristics of intracranial secular aneurysms located in the anterior cerebral and anterior communicating arteries, which were coiled

Objective – to analyze demographic and clinical data and anatomical features (localization and structure) of secular aneurysms located in the anterior cerebral and anterior communicating arteries, which were coiled.

Methods and subjects. 323 patients with 323 aneurysms had 347 endovascular operations. All aneurysms were delimited on disrupted (312 (96.5 %) patients) and unruptured (11 (3.5 %) patients) groups. 233 (72 %) patients with unruptured aneurysms were operated in acute period, 79 (24.5 %) patients were operated in a cold period.

Results. Initial aneurysms manifested with spontaneous intracranial hemorrhage – 312 (96.6 %), 2 (0.6 %) with unruptured aneurysms with mass-effect and 9 (2.8 %) cold aneurysms – as a waif. Quality of life by Rankin scale after the initial operation: 0 grade – 81 (25.1 %), 1 grade – 91 (28.2 %), 2 grade – 82 (25.4 %), 3 grade – 35 (10.7 %), 4 grade – 17 (5.3 %), 5 grade – nobody, 6 grade – 17 (5.3 %) lethal outcome.

Conclusions. Endovascular operations are the reliable, little traumatic and effective method of aneurysms treatment. This method allows most of patients to return to the normal life style after treatment: only 5.3 % of lethal cases and 5.3 % cases of disability were indicated.

Key words: secular aneurysm, anterior cerebral artery, anterior communicating artery, endovascular occlusion.



И.В. ЮРОВ¹, В.А. КАТРИЧ²,
Д.В. ПАВЛЕНКО², А.В. ХОРУЖНАЯ²

¹ Центр первичной медико-санитарной помощи № 4, Мариуполь

² Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Изучение и рациональная фармакотерапия вегетативного дисбаланса у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения

Цель — изучить влияние препарата Глиатилин на вегетативные реакции, когнитивно-мнестические функции у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения разных возрастных групп и генеза заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 140 больных в возрасте от 60 до 80 лет. Всем пациентам выполнили клиничко-неврологическое и нейропсихологическое обследование, мониторинг артериального давления, ЭКГ, УЗДГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга. Изучали устойчивость внимания, изменение работоспособности, слухоречевую память. Пациенты основной группы (n = 72) в качестве компонента комплексной гипотензивной и симптоматической терапии получали Глиатилин (первые 12 дней по 1000 мг, затем в течение 28 дней — по 400 мг утром и в полдень).

Результаты. Положительный эффект применения Глиатилина у пациентов основной группы проявлялся преобладанием суточного профиля артериального давления по типу dipper, регрессом симптомов симпатикотонии, стабилизацией вегетативного обеспечения деятельности.

Выводы. Результаты работы позволяют рекомендовать Глиатилин в комплексной фармакотерапии пациентам с данной проблемой как препарат, обладающий вегетотропными и нейропротекторными свойствами.

Ключевые слова: хроническое нарушение мозгового кровообращения, холина альфосцерат, вегетотропные и нейропротекторные свойства.

Вследствие стремительного старения населения неуклонно возрастает распространенность цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Так, в 2012 г. в Украине зарегистрировано более 3 млн больных с разными формами ЦВЗ. Изучение вегетативного баланса и когнитивных нарушений является актуальным, так как рациональная и своевременная медикаментозная коррекция этих проблем уменьшает неврологический дефицит, позволяет избежать полипрагмазии, улучшает качество жизни пациентов.

Важное медико-социальное значение имеет проблема хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) атеросклеротического и ги-

пертонического генеза (в контексте дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), согласно принятым критериям), поскольку она приводит к высокой инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [8, 13—17]. В структуре ЦВЗ первое место занимают ХНМК. Согласно современным представлениям, сосудистые заболевания головного и спинного мозга ДЭ расценивают как состояние, проявляющееся прогрессирующими многоочаговыми расстройствами функций головного мозга и обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью и (или) повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (Т.С. Мищенко, материалы 15-й международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии», 24—26 апреля 2013 г., г. Судак, АР Крым). Среди

© И.В. Юров, В.А. Катрич, Д.В. Павленко, А.В. Хоружная, 2013

цитохимических факторов, приводящих к дегенерации и апоптозу нейронов, важную роль играют нарушение митохондриального дыхания (возникновение блока гликолиза, снижение скорости окислительного фосфорилирования), энергетический дефицит нейрона (изменение поляризации клеточных мембран, возникновение внутриклеточного ацидоза и невозможность альтернативного синтеза АТФ), усиление свободнорадикального окисления, избыточное накопление свободных ионов кальция и повышение эксайтотоксичности глутамата, вызывающее деполяризацию мембраны нейрона, нарушение ионной проницаемости с массивным входом ионов кальция в клетку, что инициирует перегрузку митохондрий с последующим разобщением окислительного фосфорилирования и усилением катаболических процессов (глутаматно-кальциевый каскад), в коре головного мозга снижается концентрация норадреналина, дофамина, серотонина и других нейротрансмиттеров [1—4, 6, 18, 20, 21, 23, 25, 27]. Кроме того, в поддержании адекватного церебрального гомеостаза большое значение имеют реактивность и возможность адаптации сосудистой системы головного мозга. С возрастом, при прогрессировании атеросклероза или артериальной гипертензии, происходит ослабление реактивности мозговых сосудов, что сужает диапазон компенсаторных возможностей гемодинамики мозга. С учетом патобиохимических аспектов функционирования нейроцитов при ДЭ представляет интерес изучение применения холина альфосцерата (Глиатилина) для коррекции метаболизма мозга, оптимизации ауторегуляции церебральной гемодинамики, устранения вегетативного дисбаланса. Глиатилин, являясь пресинаптическим холинергическим препаратом, восстанавливает нейрональные связи, оптимизирует нейротрансмиссию (высвобождение холина в головном мозге и увеличение биосинтеза ацетилхолина ведет к улучшению информационного обмена между нейронами), нормализует функцию и структуру нейронов, репарацию нейрональных мембран (глицерофосфат улучшает синтез фосфатидилхолина, что ведет к восстановлению пластичности нейрональной мембраны, оптимизации функции рецепторного аппарата).

Цель работы — изучить влияние препарата Глиатилин на вегетативные реакции, когнитивно-мнестические функции у пациентов с ХНМК разных возрастных групп и генеза заболевания.

Материалы и методы

С 2011 по 2012 г. обследовано 140 больных в возрасте от 60 до 80 лет. Основную группу (n = 72) составили пациенты, которые в качестве компонента комплексной терапии получали Глиатилин, контрольную (n = 68) — пациенты, получавшие только гипотензивную и симптоматическую терапию. Глиатилин назначали в первые 12 дней по 1000 мг

внутримышечно в первой половине дня, затем в течение 28 дней — по 400 мг утром и в полдень на фоне ранее индивидуально подобранной гипотензивной и симптоматической терапии.

Всем пациентам до назначения холина альфосцерата и спустя 6 месяцев проводили клинико-неврологическое (в том числе, изучение вегетативных функций) и нейропсихологическое исследование, мониторинг артериального давления, ЭКГ, УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи, ЭЭГ, фотоплетизмографию с функцией анализа скатерограммы вариабельности сердечного ритма и состояния вегетативной нервной системы, МРТ головного мозга.

Для оценки устойчивости и переключения внимания, изменения работоспособности пациенту предлагали в пяти таблицах Шульте с произвольно расположенными числами найти и показать числа в порядке их возрастания от 1 до 25. В норме длительность поиска чисел в каждой из пяти таблиц составляет 45—50 с. Тест отсчитывания чисел использовали для изучения толерантности к умственной нагрузке. Обследуемому предлагали устно вычитать от 100 по семь чисел, произнося вслух результаты; одновременно исследователь проводил хронометраж тестирования. Тест выявляет степень активности и устойчивости внимания, возможность осуществления счетных операций. Испытуемого предупреждают, что считать он должен про себя, а вслух называть только полученное число. Фиксируется длительность пауз между ответами и общее время опыта. При ошибочном выполнении вычитания пациенту указывают на ошибку, и он пересчитывает снова. Ошибки в единицах и при переходе через десяток свидетельствуют об интеллектуальной недостаточности, ошибки в десятках — о неустойчивости внимания. При повышенной истощаемости результаты ухудшаются к концу, хотя объективно выполнять задание становится легче.

При помощи теста Лурии исследовали слухоречевую память: пациенту зачитывали словесный ряд из 10 дискретных слов, которые он должен был запомнить и повторить в любом порядке. Повтор проводили 3 раза. Обычно при сохраненной памяти достигается воспроизведение 9—10 слов после 1—2 повторений. Тест MMSE мы применили для изучения общей когнитивной продуктивности больных (показатели по шкале в пределах 27—29 баллов — признаки когнитивного дефицита отсутствуют, 25—27 баллов — отчетливые когнитивные дисфункции, которые не достигают степени когнитивного снижения, ≤ 24 баллов — общий показатель интеллектуальной продуктивности соответствует уровню когнитивного снижения).

Для обработки полученных результатов применяли расчетные и табличные критерии Фишера — Снедекора для 12 степеней свободы выборок у данных больных, а также интеграл вероятности

(функция Лапласса). Моделирование проводили в Microsoft Excel, используя встроенную таблицу квазислучайных чисел.

Результаты и обсуждение

Больные периодически наблюдались по месту жительства у невролога и терапевта с жалобами на нарушение памяти, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость, головную боль в теменной и височно-лобной областях, головокружение, шаткость при ходьбе, повышенное артериальное давление. Симптомы усугублялись с изменением погодных условий и под влиянием стрессовых бытовых факторов.

ДЭ атеросклеротического генеза выявлена у 28 (38,89 %), гипертоническая энцефалопатия — у 44 (61,11 %) больных.

При анализе проведенных ЭЭГ в 72 % случаев зарегистрирована низкоамплитудная ЭЭГ с дисфункцией стволовых структур. При выполнении УЗДГ магистральных сосудов головы и шеи в 67 % случаев выявлен значимый стеноз сонных артерий, при анализе рутинных реоэнцефалограмм отмечены гиперводемически-гипертонический (30 %), гиперводемически-гипотонический (20 %) и гиповодемически-гипертонический (50 %) типы кривой. При МРТ головного мозга визуализировалась умеренная наружная гидроцефалия у 42 % пациентов, лакуны — у 47 %, микрокровоизлияния — у 14 %, лейкоареоз — у 24 %, субатрофия коры полушарий головного мозга и мозжечка — у 75 % боль-

ных. В неврологическом статусе у этих больных доминировали пирамидный и вестибуло-атактический синдромы. При проведении нейропсихологических тестов у всех пациентов выявлены признаки умеренных когнитивных нарушений (согласно модифицированным диагностическим критериям по J. Touchon, R. Petersen (2004) и классификации Н.Н. Яхно (2005) [5, 7, 9—12, 19, 22, 24, 26].

Мы также изучили вариабельность сердечного ритма как один из объективных показателей функций вегетативной нервной системы. Был проведен скрининг и анализ скатерограммы вариабельности сердечного ритма. Частота сердечных сокращений (средняя по фрагменту) составила (69 ± 19) в 1 мин ($p < 0,05$), дисперсия — 3830 ± 279 ($p < 0,05$), среднеквадратичное отклонение — 61 ± 36 ($p < 0,05$), коэффициент вариации — 7 ± 4 ($p < 0,05$), мода — (860 ± 227) в 1 мин ($p < 0,05$), вариационный размах — 392 ± 139 ($p < 0,05$), отношение максимального значения длительности сердечного цикла к минимальному — $1,6068 \pm 0,900$, стресс-индекс — 43 ± 39 ($p < 0,05$), индекс вагосимпатического взаимодействия — $4,7876 \pm 1,3352$ ($p < 0,05$), индекс централизации — $11,001 \pm 5,009$ ($p < 0,05$).

Положительный эффект применения Глиатилина у пациентов основной группы (табл. 1) проявлялся преобладанием суточного профиля артериального давления по типу dipper, регрессом проявлений симпатикотонии, нормализацией вегетативной реактивности, стабилизацией вегетативного обеспечения деятельности.

Т а б л и ц а 1

Показатели суточного ритма артериального давления, вегетативной обеспеченности и реактивности у пациентов с ХНМК (n = 72)

Показатель	Основная группа (n = 72)		Контрольная группа (n = 68)
	До назначения	Через 6 месяцев	
Нормальная степень ночного снижения САД (dipper)	21	29	23
Недостаточная степень ночного снижения САД (non-dipper)	11	14	12
Чрезмерная степень ночного снижения САД (over-dipper)	19	16	16
Устойчивое повышение ночного САД (night-peaker)	21	13	17
Вегетативный индекс Кердо	9 ± 5	2 ± 5	8 ± 5
Исследования минутного объема крови (по Лилье — Штрандеру и Цандеру)	$7,5 \pm 1,0$	$4,7 \pm 1,0$	$6,3 \pm 1,0$
Коэффициент Хильдебранта	$6,5 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,5$
Глазосердечный рефлекс Даньини — Ашнера (замедление пульса)	$75-85 (\pm 4)$	$65-73 (\pm 10)$	$77-82 (\pm 5)$
Синокаротидный рефлекс Чермака, Геринга (замедление пульса)	$75-85 (\pm 5)$	$65-73 (\pm 11)$	$77-82 (\pm 5)$
Солярный рефлекс Тома — Ру (замедление пульса)	$75-85 (\pm 6)$	$65-73 (\pm 10)$	$77-82 (\pm 7)$
Ортостатическая проба	$75-80 (\pm 49)$	$62-75 (\pm 35)$	$76-81 (\pm 43)$
Клиностатическая проба	$75-80 (\pm 17)$	$62-75 (\pm 5)$	$76-81 (\pm 15)$

САД — систолическое артериальное давление.

Таблиця 2

Основные параметры психодиагностических тестов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне применения Глиатилина ($M \pm m$)

Психодиагностическое исследование	Основная группа (n = 72)		Контрольная группа (n = 68)
	1-й месяц	6-й месяц	
Таблицы Шульте, с	55,9 ± 2,5	50,5 ± 2,5*	55,3 ± 2,5
Отсчитывание чисел, баллы	2,75 ± 0,55	5,79 ± 0,55*	2,85 ± 0,55
Тест Лурии (запоминание 10 слов)	4,15 ± 0,35	9,15 ± 0,35*	4,25 ± 0,35
Шкала MMSE, баллы	25,0 ± 0,5	27,0 ± 0,5 *	25,0 ± 1,0

* $p < 0,01$.

При проведении психодиагностических тестов выявлено достоверное ($p < 0,01$) различие результатов пациентов основной и контрольной групп (табл. 2).

До начала приема холина альфосцерата поиск чисел у пациентов основной группы занимал большее время, чем через 6 мес. Тест отсчитывания чисел позволил обнаружить у пациентов основной группы в начале исследования умеренное снижение концентрации внимания, быструю утомляемость, замедление умственной деятельности. По методике Лурии выявлено уменьшение продуктивности запоминания. Оценка по шкале MMSE пациентов обеих групп свидетельствовала о когнитивной дисфункции.

Через 6 месяцев от начала приема холина альфосцерата когнитивные функции пациентов значительно улучшились, о чем свидетельствовала оценка по шкале MMSE ($p < 0,01$). При проведении теста Шульте поиск чисел стал занимать меньшее время, тест отсчитывания чисел выявил

улучшение концентрации внимания, тест по методике Лурии — увеличение продуктивности запоминания.

Выводы

Согласно полученным результатам установлен положительный эффект применения холина альфосцерата у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения атеросклеротического и гипертонического генеза в виде преобладания суточного профиля артериального давления по типу нормальной степени снижения ночного систолического артериального давления (dipper), стабилизации показателей вегетативного тонуса, реактивности и вегетативной обеспеченности, улучшения когнитивно-мнестических функций ЦНС, что позволяет рекомендовать холина альфосцерат для использования в комплексной терапии пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения как препарат с нейропротекторными и вегетотропными свойствами.

Литература

- Афанасьев В.В. Материалы 2-го Рос. Междунар. конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» // Журн. неврол. и психиат. Приложение (спецвып.).— 2007.— С. 132—135.
- Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Климаньев С.А. Фармакологические подходы к нейроцитопротекции // Материалы Выездного заседания на пленуме правления РОН «Цереброваскулярная патология» (к 100-летию проф. Богородицкого В.А.).— СПб, 2008.
- Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Климаньев С.А. Противогипоксическая терапия и нейроцитопротекция // Материалы 6-го съезда анестезиологов Белоруссии.— Минск, 2008.
- Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология.— М.: Медицина, 1988.— 175 с.
- Бугрова С.Г. Проблемы диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений // Междунар. неврол. журн.— 2009.— № 2 (24).— С. 81—84.
- Бурчинский С.Г. Новые возможности ноотропной и вазотропной фармакотерапии в стратегии лечения цереброваскулярной патологии // Междунар. неврол. журн.— 2011.— № 2 (40).— С. 13—16.
- Захаров В.В., Дамулин И.В. Диагностика и лечение нарушений памяти и других высших мозговых функций у пожилых: Метод. рекомендации / Под ред. Н.Н. Яхно.— М, 1997.— 369 с.
- Захаров В.В. Сосудистая мозговая недостаточность: клиника, диагностика и терапия // Лечащий врач.— 2004.— № 5.— С. 33—36.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей.— М., 2005.— 70 с.
- Кушир Г.М. Психологические исследования при ранней цереброваскулярной патологии // Сосудистые заболевания нервной системы. Новые методы диагностики в неврологии.— Донецк, 1998.— С. 54—55.
- Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврол. журн.— 2006.— № 11 (прил. 1).— С. 57—64.
- Лурия А.Р. Основы нейропсихологии.— М.: Academia, 2002.
- Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Крыженко Т.В. и др. Клинико-патогенетические особенности хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения и программа реабилитации // Укр. вісн. психоневрол.— 2002.— Вип. 2 (31).— С. 63—65.
- Мищенко Т.С. Современные подходы к лечению больных дисциркуляторной энцефалопатией // Здоров'я України.— 2007.— Тематический номер «Неврология и психиатрия».— С. 8—10.
- Мищенко Т.С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний в Украине // Практична ангіоневрологія.— 2009.— № 1/1.— С. 5.

16. Мищенко Т.С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года // Здоров'я України.— 2010.— № 5.— С. 12—13.
17. Мищенко Т.С. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний // Справочник врача.— К., 2010.— 470 с.
18. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: терапевтическая или неврологическая проблема? // Практична ангіо-неврологія.— 2009.— № 5.— С. 9.
19. Парфенов В.А., Рыжак А.А., Старчина Ю.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с артериальной гипертензией // Неврол. журн.— 2006.— № 1 (прил. 1).— С. 47—53.
20. Румянцова С.А., Сирина Е.В., Корюкова И.В. Комплексная нейромедиаторная терапия острых и хронических ишемических поражений мозга // Атмосфера. Нервные болезни.— 2008.— № 2.— С. 1—6.
21. Румянцова С.А., Афанасьев В.В., Сирина Е.В. Патофизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журн. неврол. и психиатр.— 2009.— № 3.— С. 64—68.
22. Яхно Н.П. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн.— 2006.— № 11.— С. 4—13.
23. Arundinc M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity // Cell Calcium.— 2003.— Vol. 34.— 325—337.
24. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P. 386—388.
25. Hallhvell B., Guiteridge J.M.C. Oxidants and human disease // FASEP.— 1987.— N 1.— P. 358—364.
26. Pate I.M., Coshall C., Rudd A., Wolfe C. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery // Cerebrovasc. Dis.— 2007.— Vol. 1 (suppl. 4).— P. 9.
27. Siegel G., Agranoff B., Albers R. Basic Neurochemistry (molecular, cellular and medical aspects).— 5th ed.— NY: Raven Press, 1994.— P. 1080.

I.V. YUROV¹, V.A. KATRICH², D.V. PAVLENKO², A.V. KHORUZHNA²

¹Центр первинної медико-санітарної допомоги № 4, Маріуполь

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Вивчення та раціональна фармакотерапія вегетативного дисбалансу в пацієнтів з хронічним порушенням мозкового кровообігу

Мета — вивчити вплив препарату Гліатилін на вегетативні реакції, когнітивно-мнестичні функції у пацієнтів з хронічним порушенням мозкового кровообігу різних вікових груп і генезу захворювання.

Матеріали і методи. Обстежено 140 хворих віком від 60 до 80 років. Усім пацієнтам виконали клініко-неврологічне і нейропсихологічне обстеження, моніторинг артеріального тиску, ЕКГ, УЗДГ, ЕЕГ, МРТ головного мозку. Вивчали стійкість уваги, зміну працездатності, слухо-мовленнєву пам'ять. Пацієнти основної групи (n = 72) як компонент комплексної гіпотензивної і симптоматичної терапії отримували Гліатилін (перших 12 днів по 1000 мг, потім упродовж 28 днів — по 400 мг уранці і опівдні).

Результати. Позитивний ефект застосування Гліатиліну в пацієнтів основної групи виявлявся переважанням добового профілю артеріального тиску за типом dipper, регресом симптомів симпатикотонії, стабілізацією вегетативного забезпечення діяльності.

Висновки. Результати роботи дають підстави рекомендувати Гліатилін у комплексній фармакотерапії пацієнтам з цією проблемою як препарат, що має вегетотропні й нейропротекторні властивості.

Ключові слова: хронічне порушення мозкового кровообігу, холіну альфосцерат, вегетотропні і нейропротекторні властивості.

I.V. YUROV¹, V.A. KATRICH², D.V. PAVLENKO², A.V. KHORUZHNA²

¹The Center of the Primary Medical-Sanitary health care N 4, Mariupol

²V.N. Karazin Kharkiv National University

Study and rational pharmacotherapy of vegetative imbalance for patients with chronic brain circulation impairment

Objective – to study the efficiency of Gliatilin medication on vegetative reactions, cognitive functions in patients of different age groups with chronic brain circulation impairment of different disease genesis.

Methods and subjects. 140 patients aged from 60–80 years were examined. They underwent clinical, neurological and neuropsychological examination, arterial pressure monitoring, EKG, ultrasound imaging, brain MRI. The attention stability, workability changes, audio and speech memory were examined. Patient of the main group (n = 72) received Gliatilin as a component of complex hypotensive and symptomatic therapy (first 12 days – 1000 mg, then 28 days – 400 mg in the morning and afternoon).

Results. Positive effect of Gliatilin was evidenced by prevalence of daily arterial pressure profile type dipper, sympathicotonia intensity regress, vegetative activity stability.

Conclusions. Research study gives grounds to recommend Gliatilin in complex pharmacotherapy for patients with such diseases. This medication has vegetotropic and neuroprotective properties.

Key words: chronic brain circulation impairment, choline alfoscerate, vegetotropic and neuroprotective properties. □



Т.В. МИРОНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО,
М.Г. ЧИТАЛАДЗЕ, В.Н. ВАСИЛЕНКО

Луганский государственный медицинский университет

Сирингомиелия (Аналитический обзор и клинические наблюдения)

Проанализированы литературные источники, посвященные проблеме сирингомиелии. Обобщены данные об этиопатогенезе, классификации, клинических проявлениях и диагностике данного заболевания. Описаны два собственных клинических наблюдения пациентов с шейно-грудной формой сирингомиелии. Представлены результаты изучения неврологической симптоматики и нейровизуализационного обследования. Обоснован диагноз сирингомиелии у данных больных на основании дифференциации с рассеянным демиелинизирующим энцефаломиелитом и синдромом Персонайджа—Тернера.

Ключевые слова: сирингомиелия, клинические проявления, диагностика.

Сирингомиелия представляет собой хроническое дизэмбриогенетическое дегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся пролиферацией глии в сером веществе спинного мозга и образованием ликворных полостей в спинном и головном мозге в результате расширения центрального канала и деформации желудочковой системы [3]. Это заболевание упоминается в научных литературных трудах XIX ст. под названием «болезнь Марфана». Термин «сирингомиелия» был предложен в 1824 г. Ollivier Angess [5].

Распространенность сирингомиелии в среднем составляет 7—9 случаев на 100 тыс. населения, мужчины болеют чаще (соотношение мужчин и женщин составляет 2:1). Клиническую манифестацию болезни чаще отмечают в молодом возрасте, в среднем — в 30 лет [4]. Несмотря на давность изучаемой проблемы, многие вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и особенно лечения данного заболевания остаются предметом оживленных дискуссий. Неоднозначно мнение о правомочности самостоятельного диагноза сирингомиелии, гидромиелии, ее дифференциации с сирингомиелитическим синдромом.

Идиопатическая сирингомиелия как вариант цереброспинального дизонтогенеза в МКБ-10 обозначена кодом G 95.0. При вовлечении в патологический процесс структур продолговатого мозга диагностируют сирингобульбию [2].

Сирингомиелитический синдром является гетерогенным, он может быть следствием аномалий развития задней черепной ямки (аномалии Арнольда—Киари 1 и 2 типа, базиллярная импрессия, аномалия Денди—Уокера, арахноидальные кисты в области большой затылочной цистерны) [1].

Нередко сирингомиелитический синдром является следствием перенесенных черепно-мозговых травм, травм позвоночника, поперечного миелита, болезни Педжета, спинального миелита и арахноидита, опухолей спинного мозга (особенно интрамедуллярной локализации). В последние годы к причинам возникновения сирингомиелитического синдрома отнесены стеноз позвоночного канала дискогенной природы на шейном уровне и крупные очаги демиелинизации в спинном мозге при рассеянном склерозе [7].

Патофизиологические механизмы развития сирингомиелии окончательно не установлены. Общепризнанной патогенетической концепцией остается теория W. Gardner, согласно которой затруднение оттока ликвора из большой затылочной цистерны в спинальное субарахноидальное пространство

© Т.В. Мироненко, М.О. Мироненко, М.Г. Читаладзе,
В.М. Василенко, 2013

приводит к гидродинамическим ударам систолической ликворной волны из IV желудочка о стенки центрального канала спинного мозга. Возникшая ликворная киста, ориентированная в каудальном направлении, вызывает некоторое расширение центрального спинномозгового канала и способствует образованию сирингомиелитической полости [6]. Экспериментальные работы В. Williams дополнили эту концепцию, подтвердив существование диссоциации ликворного давления в черепе и позвоночном канале при блоке субарахноидального пространства на уровне большой затылочной цистерны [8]. В таких условиях происходит засасывание ликвора в центральный канал спинного мозга через его устье в области IV желудочка [9].

Благодаря концепции В. Williams, можно объяснить факт сочетания сирингомиелии при аномалии Арнольда — Киари 1 типа с окклюзивной гидроцефалией на уровне IV желудочка.

Концепция «сообщающейся сирингомиелии» подчеркивает наличие связи сирингомиелитической полости в спинном мозге с полостью IV желудочка, однако в ряде случаев может отсутствовать сообщение полости IV желудочка с сирингомиелитической кистой [10] — модель «несообщающейся сирингомиелии».

По мнению ряда исследователей, «сообщающаяся сирингомиелия» связана с дефектом закладки первичной мозговой трубки или шва в сроки 12—14 недель эмбриогенеза и поэтому является идиопатической, в то время как «несообщающаяся сирингомиелия» возникает после травматического или воспалительного поражения спинного мозга либо в результате неопластического процесса и носит симптоматический характер.

При формулировке диагноза сирингомиелии учитывают тип распространенности процесса: спинальная (шейная, шейно-грудная), стволовая, стволово-спинальная. Также отмечают преимущественную локализацию глиоматозного процесса в спинном сегменте: заднероговая (сенситивная), переднероговая (моторная), с вовлечением боковых рогов (вегетативно-трофическая) [12].

Т. Milhorat предложил классификацию сирингомиелии, основанную на результатах нейровизуализационных исследований, выделив сообщающуюся центрально-канальную, несообщающуюся центрально-канальную и несообщающуюся экстраканальную формы. Частота сообщающейся центрально-канальной сирингомиелии составляет 10—15 % от всех наблюдений. Она часто сочетается с аномалией Киари 2 типа и гидроцефалией. Несообщающаяся центрально-канальная сирингомиелия встречается в 75 % случаев и сочетается с аномалией Киари 1 типа, базиллярной импрессией либо другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением проходимости субарахноидальных пространств на уровне позвоночного ка-

нала. Несообщающаяся экстракраниальная сирингомиелия (около 10 % наблюдений) является следствием спинальных травм, гематомиелии с первичным формированием кисты в зоне повреждения мозгового вещества и постепенным ее распространением по длиннику спинного мозга [13].

Патоморфологическим субстратом сирингомиелии является наличие полости, представляющей собой расширение необлитерированной части центрального канала, расположенной преимущественно в шейном и верхне-грудном отделах спинного мозга. В просвете сирингомиелитической полости могут быть поперечные перегородки, придающие ей фенестрированный характер. Эти перегородки имеют дефекты, через которые спинномозговая жидкость свободно перемещается между камерами. В стенках полости часто наблюдают пролиферацию глиальной ткани, связанную с повышением давления жидкости в кисте [10].

Ведущим клиническим проявлением сирингомиелии является наличие сенсомоторных и вегетотрофических расстройств. На начальной стадии заболевания болевой синдром может доминировать в клинической картине. Боли носят ноющий и тянущий характер с частой локализацией в шейно-плечевой области, в руках, преимущественно односторонние. Патофизиологические механизмы боли связаны с компрессионно-ишемическими изменениями в ядрах задних рогов спинного мозга со стороны расширенного центрального канала, вертеброгенной ирритацией синувентральных нервов [9].

Специфичны для сирингомиелии сенсорные расстройства по типу «воротника», «куртки», «полукуртки», которые носят сегментарно-диссоциированный характер. В связи с выпадением температурной и болевой чувствительности нередко так называемые безболевого ожоги. В случае повреждения глиоматозным процессом чувствительного ядра тройничного нерва наблюдают снижение болевой и температурной чувствительности на лице в зонах Зельдера.

Нарушение глубокой чувствительности возникает в позднюю стадию заболевания при увеличении размеров сирингомиелитических кист. Проводники глубокой чувствительности обладают высокой степенью миелинизации, отличаются значительной резистентностью задних столбов спинного мозга к компрессионно-ишемическим изменениям и поэтому страдают в позднюю стадию заболевания [14].

Двигательные нарушения также дополняют клиническую картину сирингомиелии и наблюдаются в 60—85 % случаях. Патоморфология моторных расстройств связана с повреждением мотонейронов передних рогов спинного мозга, преимущественно шейно-грудного уровня и двигательных черепных нервов (языкоглоточного, подъязычного, реже — тройничного и лицевого). Клиническая

характеристика двигательных расстройств представлена амиотрофиями мелких мышц кистей, плечевого пояса, верхних межреберных промежутков. В случаях проводникового сдавления пирамидных путей в боковых столбах спинного мозга у больных развивается спастический парез.

Важным клиническим признаком сирингомиелии является вегетотрофический синдром. Из вегетативных расстройств наиболее часто отмечают изменение цвета кожи, гиперкератоз, утолщение подкожножирового слоя, отечность пальцев рук по типу «банановой грозди».

В 20 % случаев при сирингомиелии встречаются нейро-остеоартропатии (суставы Шарко). Чаще всего поражаются плечевой и локтевой суставы, реже суставы кисти, височно-нижнечелюстной, грудино-ключичный и ключично-акромиальный суставы. Характерной особенностью артропатий является отсутствие боли при грубейших костно-суставных изменениях.

К вегетативным синдромам относят синдром Горнера (одно-, двусторонний), гетерохромию радужки, связанные с поражением шейных спинальных симпатических центров либо верхнего шейного симпатического ганглия. Более выраженную клиническую симптоматику наблюдают при идиопатической сирингомиелии, а также в случаях заболевания, связанных с аномалиями краниовертебрального сочленения [11].

Вызывает практический интерес экстракраниальная сирингомиелия симптоматическая, развившаяся на фоне гематомии, инфаркта или травмы спинного мозга. При этом очаговая неврологическая симптоматика возникает остро в момент болезни, а сирингомиелитический синдром может присоединиться спустя несколько месяцев или лет после первичного поражения.

При нейровизуализации выявляют интрамедуллярную кисту, распространяющуюся за пределы первичного очага поражения. В связи с эксцентричным расположением подобных кист типичных клинических проявлений сирингомиелии (сегментарно-диссоциированный тип чувствительных расстройств) практически не наблюдают [7].

Диагностика сирингомиелии базируется на данных неврологического осмотра, МРТ головного и спинного мозга, позволяющих оценить размеры, локализацию и протяженность, структуру сирингомиелитических полостей, выявить возможные причины ее развития (эктопия мозжечка, опухолевый процесс и т. д.). Компьютерная томография позволяет визуализировать не только сирингомиелитическую кисту, но и аномалии развития костной системы, краниовертебрального перехода, имеющиеся у больных дистрофические расстройства.

Наличие «дизрафического статуса» не всегда сопровождается сирингомиелией. При идиопатическом характере заболевания дизрафические

расстройства являются выраженными и нередко полиморфными. У пациентов могут иметь место низкий рост, дополнительные ребра, пальцы, искривление позвоночника, *spina bifida*, диспластические черты строения лица, зубов. При симптоматической сирингомиелии указанные аномалии развития могут отсутствовать.

Наличие дизрафических расстройств не всегда сопровождается сирингомиелией. Самостоятельные аномалии развития костной системы представляют собой частные проявления синдрома дисплазии соединительной ткани.

Дополнительными диагностическими методами при сирингомиелии являются рутинные, такие как кранио- и спондилография, особенно области краниовертебрального перехода, электронейромиография, электрокардиография.

Дифференциация сирингомиелии и сирингомиелитического синдрома часто затруднена. Следует учитывать, что идиопатическая сирингомиелия имеет более выраженную клиническую симптоматику, прогрессивное течение, чувствительна к лучевой терапии и хирургическим воздействиям (декомпрессия краниовертебрального перехода, вентрикулоперитонеальное шунтирование) [15].

Полиморфизм клинических проявлений сирингомиелии, возможность дебюта с моносимптомов в любом возрасте, наличие нескольких типов течения, отсутствие патогномичных признаков на ранних стадиях заболевания указывают на необходимость ее дифференциации с другими заболеваниями нервной системы, сопровождающимися сирингомиелитическим синдромом — опухолями головного и спинного мозга, поражением периферической нервной системы (плексопатии, полирадикулоневропатии), спинальными инсультами, демиелинизирующим энцефаломиелитом.

Ниже приведены два клинических наблюдения, в которых на ранних этапах сирингомиелии ошибочно диагностировали рассеянный энцефаломиелит и шейный остеохондроз с синдромом Персона — Тернера.

Наблюдение № 1

Больной К., 1956 года рождения, инвалид II группы, находился на лечении в неврологическом отделении Луганской областной клинической больницы (ЛОКБ) в период с 25.10.2012 г. по 24.11.2012 г. Клинический диагноз: Сирингомиелия шейно-грудная форма, выраженные тетрапарез и вегетотрофические нарушения. Сопутствующий: постгастрорезекционный синдром, хронический гастрит культуры желудка. Хронический панкреатит компенсированный. Жировой гепатоз. Ишемическая болезнь сердца, диффузный кардиосклероз. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Кисты левой почки. Смешанный зоб I—II степени клинически. Пресбиопия. Нейрогенный мочевого пузырярь.



Рис. 1. Больной К. Дизрафический статус (собственное наблюдение)

При поступлении — жалобы на боли в спине, жгучие боли и слабость в конечностях, больше в левых, головокружение, шаткость, периодическое затрудненное мочеиспускание, скованность в коленях.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 1980 г., когда стали беспокоить периодические боли в спине. В 2000 г. произошло резкое усиление болей в пояснице, присоединились жгучие боли в левой ноге, слабость в левой ноге. В 2002 г. появилась слабость в левой ноге и правых конечностях. В 2009 г. — затрудненное мочеиспускание. Состояние прогрессивно ухудшалось. Диагноз синингомиелии впервые установлен в 2004 г. Принимал консервативное лечение (нейропротективная витаминная терапия, нестероидные противовоспалительные средства). Поступил в отделение впервые для проведения курса радиодотерапии.

Неврологический статус: глазные щели $D < S$, зрачки $D = S$, сглажена левая носо-губная складка, сухожильные и периостальные рефлексы с рук — $D = S$, повышены, коленные — $D = S$, высокие, ахилловы — $D = S$, высокие. Патологические рефлексы на нижних конечностях: Бабинского с двух сторон, Россолимо слева. Мышечная сила в ногах — 2 балла, в руках — 3 балла, рефлекс Маринеску — Радовичи положительный с двух сторон. Гипалгезия и снижение температурной чувствительности по сегментарному типу C_2 — D_{12} слева (по типу «полукуртки»). Атрофия мышц плечевого пояса, лопаток,

кистей. Мраморность кожных покровов верхних конечностей; множественные следы от ожогов на верхних и нижних конечностях. Артропатия правого коленного сустава. Утолщены правая кисть и пальцы левой кисти. Ломкость ногтей на кистях.

Дизрафический статус: низкий лоб, асимметрия лица, короткая шея, кифосколиоз в грудном отделе позвоночника, неравномерное отношение длины верхних конечностей к туловищу (рис. 1). В пробе Ромберга устоять не может из-за пареза в нижних конечностях. Периодически затрудненное мочеиспускание.

Обследован. Реакция Вассермана крови — отрицательная. Анализ крови клинический: гемоглобин — 172 г/л, эритроциты — $5,47 \cdot 10^{12}$, лейкоциты — $7,5 \cdot 10^9$, цветовой показатель — 0,9, сегментоядерные нейтрофилы — 49 %, эритроциты — 3 %, лимфоциты — 41 %, моноциты — 7 %, СОЭ — 2 мм/ч. АЛТ — 0,75 ед., тимоловая проба — 2,8 ед. Анализ мочи клинический — без патологии.

ЭКГ — ритм синусовый, 76 в 1 мин. Электрическая ось сердца резко отклонена влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия миокарда левого желудочка с признаками систолической перегрузки.

Фиброгастроуденоскопия — гастрит культи желудка.

УЗИ органов брюшной полости — диффузные изменения печени, хронический панкреатит, моче-кислый диатез, хронический пиелонефрит, кисты левой почки, хронический простатит 2-й степени.

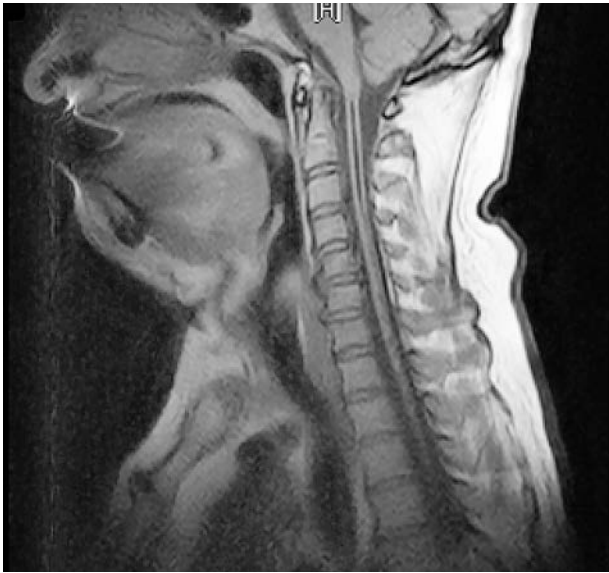


Рис. 2. МРТ больного К. Гидромиелия спинного мозга на уровне позвонков С₁—С₃ (собственное наблюдение)



Рис. 3. МРТ больного К. Гидромиелия на уровне позвонков D₆—D₇ (собственное наблюдение)

МРТ шейного отдела позвоночника — выявлена гидромиелия спинного мозга на уровне позвонков С₁—С₃ (до 2 мм). Остеохондроз шейного отдела позвоночника с наличием протрузии диска С₆—С₇ (до 2 мм), грыжа диска С₅—С₆ (правосторонняя парамедианная до 5 мм). Признаков аномалии Арнольда—Киари не выявлено. Деформирующий спондилез, спондилоартроз (рис. 2).

МРТ грудно-поясничного отдела позвоночника — в спинном мозге на уровне D₆—D₇ определяется расширение центрального канала до 3 мм. Заключение: остеохондроз, деформирующий спондилез, спондилоартроз, гидромиелия на уровне позвонков D₆—D₇ (рис. 3).

Заключение уролога: хронический простатит, нестойкая ремиссия, хронический пиелонефрит, стадия нестойкой ремиссии, кисты левой почки.

Заключение гастроэнтеролога: постгастрорезекционный синдром, хронический гастрит культуры желудка, хронический панкреатит компенсированный. Жировой гепатоз.

Заключение офтальмолога: на глазном дне диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, сосуды обычного диаметра. Заключение: пресбиопия.

Заключение кардиолога: ишемическая болезнь сердца, диффузный кардиосклероз. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Заключение эндокринолога: смешанный зоб I—II степени, эутиреоз клинически. Планово рекомендовано провести анализ крови на гормональную активность щитовидной железы (тиреотропный гормон, антитела к тиреоидной пероксидазе). Динамическое наблюдение эндокринолога по месту жительства.

В отделении пациент получил первый курс лечения радиоактивным йодом-131, габантином (Нейралгином), массаж спины. Отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения интенсивности болей в спине, конечностях, скованности в коленях, уменьшения зоны гипестезии на груди.

В данном клиническом наблюдении неврологическая симптоматика свидетельствовала о поражении медиобазальных отделов головного мозга, а также шейных и верхне-грудных спинальных сегментов. Наблюдающиеся у пациента сфинктерные расстройства не являются типичными для сирингомиелии. Можно предположить, что учитывая это обстоятельство, а также рассеянную симптоматику, связанную с поражением головного и спинного мозга, на начальных этапах заболевания пациенту ошибочно устанавливали клинический диагноз рассеянного демиелинизирующего энцефаломиелита.

В пользу сирингомиелии свидетельствует наличие у больного выраженного дизрафического статуса, диссоциированного типа сенсорных нарушений со следами от термических ожогов, комбинированного тетрапареза (вялый — верхний и спастический — нижний), выраженных вегетативных расстройств в области верхнего плечевого пояса.

Также аргументом в пользу сирингомиелии являются результаты нейровизуализации — гидромиелия в шейном отделе спинного мозга и расширение спинномозгового канала на уровне D₆—D₇.

Имеющаяся церебральная микросимптоматика может быть следствием хронической церебральной ишемии из-за артериальной гипертен-

зии, дегенеративних изменений в шейном отделе позвоночника.

У пациента имела место полиорганная недостаточность в виде патологии гастроинтестинальной, кардиоваскулярной, мочевыделительной систем, щитовидной железы, тенденция к сгущению крови.

Можно предположить определенную роль синрингомиелии в развитии указанных висцеральных осложнений и объяснить их вегетативной дисрегуляцией со стороны вегетативных ядер шейных и верхнегрудных спинальных сегментов.

Наблюдение № 2

Больная М., 1983 года рождения, инвалид III группы, находилась в неврологическом отделении ЛОКБ в период с 11.12.2012 г. по 18.12.2012 г.

Клинический диагноз: аномалия Киари 1 типа, операция 02.03.2011 г. — декомпрессия краниовертебрального перехода, восстановление ликвороциркуляции, синрингомиелия шейно-грудного отдела спинного мозга, выраженные правосторонний верхний монопарез и стервико-брахиалгия.

Сопутствующий диагноз: железodefицитная анемия легкой степени. Диффузная фиброзная мастопатия молочных желез.

При поступлении — жалобы на онемение и слабость в правой руке, похудение правого предплечья и кисти, онемение правой половины туловища, периодические головные боли в затылочной области, шее, понижение артериального давления до 60/30 мм рт. ст.

Анамнез: в последние 3,5 года у больной стала уставать правая рука. Примерно через полгода перестали разгибаться 4-й и 5-й пальцы правой кисти. За медицинской помощью не обращалась. В октябре 2009 г. во время профосмотра неврологом отмечено похудение правой кисти и предплечья. Лечилась в неврологическом отделении ЛОКБ с диагнозом: синрингомиелия, шейно-грудная форма. В марте 2011 г. проходила лечение в Институте нейрохирургии им. А.П. Ромоданова. Проведена операция — декомпрессия краниовертебрального перехода, восстановление ликвороциркуляции, после чего отмечает улучшение в виде увеличения силы в правой руке. Инвалид III группы с 08.06.2011 г.

Неврологический статус: астенизирована, запахи различает, глазные щели и зрачки $D = S$, движения глазных яблок в полном объеме, недостаточность конвергенции. Тригеминальные точки безболезненные. Лицо симметрично, слух не нарушен. Нистагма нет. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Речь не нарушена. Сила мышц в правой руке — 3 балла. Гипотония, гипотрофия мышц правой кисти и предплечья. Рефлексы с верхних конечностей справа не вызываются, слева — снижены, коленные — $D > S$, справа — оживлены, ахилловы — $D = S$, оживлены. Поверхностные брюшные рефлексы справа не вызываются, слева — в пределах нормы. Пато-

логических рефлексов нет. Координация движений не нарушена. Гипалгезия, термалгезия справа по «луковичному» типу, на лице гипалгезия C-1T1 с двух сторон ($D > S$) по типу «куртки». Функция тазовых органов не нарушена.

Обследована: реакция Вассермана крови — отрицательная. Анализ крови клинический: гемоглобин — 108, эритроциты — $4,36 \cdot 10^{12}$, цветной показатель — 0,72, лейкоциты — $7,5 \cdot 10^9$, СОЭ — 4 мм/ч. Билирубин — 16,3 мкмоль/л, АЛТ — 0,13 ед., тимоловая проба — 3,4 ед., глюкоза крови — 4,8 ммоль/л. Анализ крови на маркеры гепатитов HbsAg, HVC — отрицательный. Анализ мочи общий — без патологии. Анализ кала на яйца глистов, осмотр на педикулез — отрицательные.

MPT грудного отдела позвоночника: незначительное снижение высоты межпозвоночных дисков на уровне $D_1—D_7$ и понижение интенсивности МР-сигнала от них. Переднезадний размер позвоночного канала на уровне D_8 до 1,5 см. Заключение: остеохондроз межпозвоночных дисков на уровне $D_1—D_7$. Других изменений не выявлено.

MPT шейного отдела позвоночника: определяются послеоперационные изменения на уровне краниовертебрального перехода (результат операции). В спинном мозге на уровне $C_2—D_2$ определяется расширение центрального канала до 0,3 см, неравномерное снижение высоты межпозвоночных дисков на уровне $C_2—C_6$ с понижением МР-сигнала от них. Заключение: гидромиелия $C_2—D_2$, остеохондроз шейного отдела позвоночника. Состояние после операции по поводу аномалии Арнольда — Киари (рис. 4).

ЭКГ-ритм синусовый, 60 в 1 мин. Диффузные неспецифические изменения миокарда.

Реоэнцефалограмма: пульсовое кровенаполнение умеренно снижено справа, легкое повышение тонуса сосудов микроциркуляторного русла в системе мозговых артерий, венозный отток затруднен, больше справа.

Реовазография предплечий: пульсовое кровенаполнение умеренно снижено, тонус сосудов без особенностей. Легкая неравномерность венозного оттока, легкое снижение эластичности сосудов.

В отделении проведено лечение: Неиромидин, келтикан, нейротропин, Мильгамма, ЛФК, электростимуляция мышц правой руки, дарсонвализация правой руки.

При выписке отмечает незначительное улучшение в виде уменьшения боли и восстановления чувствительности в дистальных отделах пальцев правой кисти.

У пациентки наблюдали диссоциированные сенсорные расстройства по «луковичному» типу на лице и по типу «куртки» на туловище, которые сочетались с комбинированным тетрапарезом (вялый — верхний и спастический — нижний) и указывали на преимущественное поражение сенсорного яд-

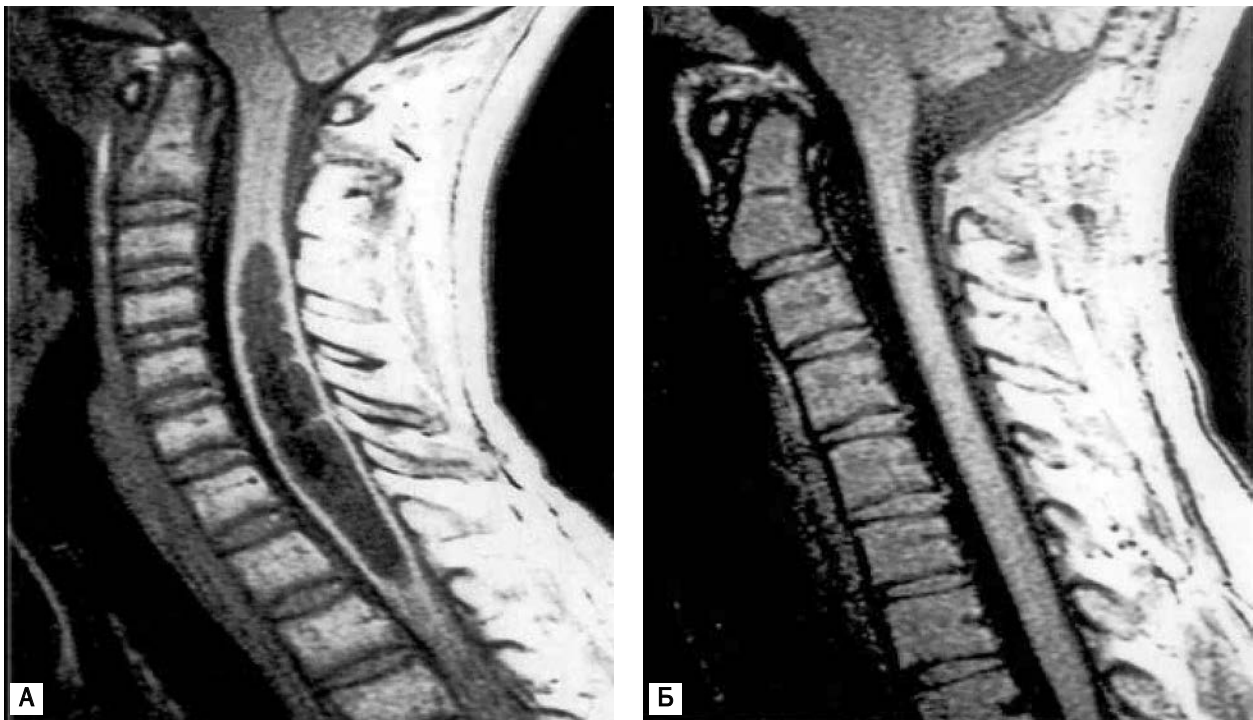


Рис. 4. МРТ больной М.: состояние до (А) и после (Б) операции

ра тройничного нерва, а также шейных и верхнегрудных сегментов спинного мозга.

Клинические проявления атрофического пареза у нашей пациентки преобладали в правой руке, дизрафический синдром отсутствовал, возможно, это дало основание предположить стойкую радикулоишемию, обусловленную шейным остеохондрозом и спондилоартрозом. Поэтому длительное время пациентке устанавливали диагноз вертеброгенного синдрома Персонаж — Тернера.

В пользу сирингомиелии свидетельствует не только относительно «мягкая» клиническая симптоматика, но и результаты нейровизуализации — наличие гидромиелии и аномалии краниовертебрального перехода, а также позитивные результаты нейрохирургического вмешательства.

Таким образом, анализ литературных источников позволяет сделать заключение о том, что сирингомиелия, являясь хроническим дегенеративным заболеванием, относительно хорошо изученным, с клинической рубрификацией, часто вызывает трудности с установлением диагноза.

Требуется дальнейшего изучения вопрос диагностики сирингомиелитического синдрома, соотношения сирингомиелии и аномалий краниовертебрального перехода. Для этого необходимы новые, более совершенные инструментальные, нейровизуализационные методы обследования.

Требуется дальнейшего изучения вопрос диагностики сирингомиелитического синдрома, соотношения сирингомиелии и аномалий краниовертебрального перехода. Для этого необходимы новые, более совершенные инструментальные, нейровизуализационные методы обследования.

Литература

1. Балбатаев М.К. Случай спорадической язвенно-мутирующей акропатии Бюро-Барьера // Вестн. дерматол. и венерол.— 2011.— № 3.— С. 98—104.
2. Два случая хирургической коррекции сколиоза у больных сирингомиелией // Вісн. ортопедії, травматології та протезування.— 2009.— № 1 (60).— С. 64—68.
3. Евзиков Г.Ю. Сирингомиелия // Неврол. журн.— 2008.— Т. 13, № 3.— С. 4—11.
4. Крупина Н.С. Мальформация Киари 1 типа и сирингомиелия // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.— 2003.— Т. 103, № 7.— С. 4—9.
5. Мачерет Є.Л. Сирингомієлія на циклах за фахом практика — сімейна медицина (лекція) // Сімейна медицина.— 2007.— № 1.— С. 116—117.
6. Менделевич Е.Г. Сравнительный анализ нейровизуализационных и неврологических характеристик изолированной мальформации Киари 1 и сочетанной с сирингомиелией // Неврол. журн.— 2011.— Т. 16, № 3.— С. 24—27.
7. Миرونенко Т.В., Василенко В.Н., Миرونенко М.О. Сирингомиелия. Врожденные аномалии нервной системы.— Луганск, 2013.— 90 с.
8. Сурженко И.Л. Симптоматика изолированной мальформации Киари 1 и сочетанной с сирингомиелией // Казан. мед. журн.— 2009.— № 1.— С. 23—26.
9. Шустин В.А., Говенько Ф.С. Диагностика и лечение аномалии краниовертебральной области с развитием синдрома Арнольда — Киари и гидромиелии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.— 2007.— № 107.— С. 62—64.
10. Ellenbogen R., Armonda R., Shaw D. Forwards a rational treatment of Chiari 1 malformation and syringomyelia // Neurosurg. Focus.— 2000.— Vol. 8, N 3.— P. 6—12.

11. Kerrison J.B., Biouesse V., Newman N.J. Isolated Horner's syndrome and syringomyelia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.— 2000.— Vol. 69.— P. 3—4.
12. Meves S., Poster F., Pzzun H. Acute brainstem symptoms associated with cervical syringomyelia // Eur. Neurol. J.— 2000.— Vol. 43.— P. 47—49.
13. Palma Z. Pathopsiology of syringomeilia // J. Neurosurg.— 2001.— Vol. 92.— P. 6—16.
14. Pringle R.G. Post-traumatic syringomyelia // Spinal cord.— 2000.— Vol. 38.— P. 199.
15. Williams B. Surgery for hindbrain related syringomyelia // Adv. Techn.— Stanarts Neurosurg.— 1993.— Vol. 20.— P. 107—164.

Т.В. МИРОНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО, М.Г. ЧИТАЛАДЗЕ, В.М. ВАСИЛЕНКО

Луганський державний медичний університет

Сирингомієлія (Аналітичний огляд і клінічні спостереження)

Проаналізовано літературні джерела, присвячені проблемі сирингомієлії. Узагальнено дані щодо етіопатогенезу, класифікації, клінічних виявів і діагностики цього захворювання. Описано два власних клінічних спостереження пацієнтів з шийно-грудною формою сирингомієлії. Представлено результати вивчення неврологічної симптоматики та нейровізуалізаційного обстеження. Обґрунтовано діагноз сирингомієлії у цих хворих на підставі диференціації з розсіяним демієлінізуювальним енцефаломієлітом і синдромом Персонейдж—Тернера.

Ключові слова: сирингомієлія, клінічні вияви, діагностика.

T.V. MYRONENKO, M.O. MYRONENKO, M.G. CHITALADZE, V.N. VASILENKO

Lugansk State Medical University

Syringomyelia (Analytical review and clinical supervisions)

The analysis of literary sources is conducted on issue of syringomyelia. The article deals with the generalized information on questions of etiopathogenesis, classifications, clinics and diagnostics of this disease. Two clinical supervisions of patients with cervicothoracic form of syringomyelia are presented. The results of neurological symptoms analysis and their neurological imaging are discussed. The results of syringomyelia diagnostics are grounded according to the results of differentiation with the dissipated demyelinating encephalomyelitis and syndrome of Personeydzh—Ternera.

Key words: syringomyelia, clinics, diagnostics.



Е.И. СЛЫНЬКО¹, А.П. ГУК¹, А.М. ЗОЛОТОВЕРХ¹,
В.А. ХОНДА², И.И. АЛЬ-КАШКИШ¹

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

²Киевский медицинский университет УАНМ

Предварительные сравнительные результаты поясничной микроэндоскопической дискэктомии и микродискэктомии

Цель — сравнить результаты микроэндоскопической и микрохирургической технологии лечения грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы. Проведено сравнение результатов 31 операции по удалению грыж поясничных межпозвоночных дисков с использованием микроэндоскопической техники и 200 подобных операций с применением микродискэктомии. У пациентов выявлены одиночные грыжи L₄—L₅ или L₅—S₁ дисков. Размер грыж превышал 6 мм, максимальный размер в сагиттальной плоскости — 12 мм. Клиническая симптоматика у всех больных включала радикулярные боли, у 181 больного — проявления радикулопатии. Во всех случаях перед операцией провели МРТ-исследование и стандартную рентгенографию поясничного отдела в двух проекциях.

Результаты. Эффективность лечения оценена в соответствии со шкалой Macnab. В группе применения микродискэктомии у 144 больных из 200 результат был отличный, у 41 — хороший, у 10 — удовлетворительный и у 5 — неудовлетворительный. Доля общего успешного результата составила 97,5 %. Длительность операции — от 18 до 120 мин, в среднем — 35 мин. В группе использования микроэндоскопической дискэктомии, у 21 больного из 31 результат был отличный, у 6 — хороший, у 2 — удовлетворительный, у 2 — неудовлетворительный. Доля общего успешного результата составила 93,5 %. Длительность операции — от 60 до 210 мин, в среднем — 90 мин.

Выводы. Современная микроэндоскопическая дискэктомия — высокоэффективный метод лечения грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника. Ее эффективность сопоставима с таковой микродискэктомии. Она показана при наличии парамедианных, медиолатеральных грыж межпозвоночных дисков, стенозе латерального рецессуса.

Ключевые слова: грыжи межпозвоночных дисков поясничного отдела, микроэндоскопическая дискэктомия, микродискэктомия, результаты лечения.

В настоящее время стандартной хирургической технологией лечения грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела является микродискэктомия. Эта технология прошла долгий путь развития, начиная с техники, предложенной американскими ортопедом Mixter и нейрохирургом Barr в 1934 г. [8]. В те времена удаление грыж проводили путем широкой ламинэктомии, возможно даже трансдурально. Малоинвазивные методики (микродискэктомия) внедрены только в 1977 г. Yasargil и Caspar (цит. по [5]). С внедрением микрохирургической технологии эта операция стала по-настоя-

щему минимально инвазивной. Стандартно во время операции применяют резекцию части дуги (чаще всего — нижнего края верхней дуги), иногда проводят резекцию медиальной части межпозвоночного сустава в случае парамедианных или медиолатеральных грыж дисков. Использование микрохирургического увеличения в 6—8—10 раз позволяет четко визуализировать нервный корешок, грыжу и при необходимости провести коагуляцию эпидуральных вен. Эффективность современной микродискэктомии, по данным разных авторов, составляет от 80 до 99 % [4]. Однако современные авторы критикуют микродискэктомию за неоправданную длительность по сравнению с обычной интерламинарной дискэтомией. Боль-

© Е.И. Слынько, А.П. Гук, О.М. Золотоверх, В.О. Хонда,
И.И. Аль-Кашкиш, 2013

шинство этих авторов — ортопеды. Преимуществами микродискэктомии благодаря использованию микроскопа являются хорошее освещение и визуализация нервных структур, щадящее отношение к нервным структурам, визуализация полости диска, хорошая визуализация эпидуральных вен, возможность адекватной микрокоагуляции эпидуральных вен и т. д., что способствовало широкому использованию микродискэктомии [7].

В последнее время внедрено также много других минимально-инвазивных процедур. Однако наибольшую популярность получила перкутанная лазерная дискэктомия. Это связано с тем, что при учете показаний к ней ее дефективность сопоставима с таковой микродискэктомии, несмотря на крайне малую инвазивность процедуры.

С появлением хирургических эндоскопов постоянно высказывалось мнение, что такое увеличение, как при использовании микроскопа, можно получить, применяя микроэндоскопическую технику. Технику микроэндоскопической дискэктомии описали К. Foley и соавт. в 1997 г. [3]. Она сочетает принципы стандартной микродискэктомии с использованием эндоскопической визуализации. Показания к микроэндоскопической дискэктомии такие же, как и к микродискэктомии [11].

Методика позиционируется как менее травматичная для мягких тканей, позволяющая достичь более быстрой трудовой реабилитации больных. Согласно сообщениям разных авторов, больные после микроэндоскопической дискэктомии могут вернуться к работе через 2—4 нед после операции [1, 2, 11].

Осложнения, встречающиеся при микроэндоскопической дискэктомии, аналогичны таковым при микродискэктомии. Нагноения операционной раны при первой методике встречаются с частотой до 1 %, при второй — до 5 %, дисциты — 1 и 1 % соответственно, повреждения дурального мешка — 10 и 5 % соответственно, рецидивы грыж — 5 и 7 % соответственно [2, 7, 9, 10].

Одним из недостатков микроэндоскопической дискэктомии является то, что для освоения хирургами эндоскопической методики требуется определенное время. Однако с появлением современных эндоскопических систем для удаления грыж поясничного отдела этот недостаток частично нивелировался.

Традиционно показаниями к методике считали парамедианные, медиолатеральные грыжи межпозвоночных дисков, стеноз латерального рецессуса. В последнее время данную методику применяют для декомпрессии латерального рецессуса и установки межтеловых кейджей в случае спондилолистеза невысокой степени [12, 13]. Данная методика также эффективна при рецидивных грыжах межпозвоночных дисков [6].

Еще одним преимуществом микроэндоскопической техники является минимизация доступа [7].

Однако эндоскопическая техника требует специфического инструментария, определенных навыков работы и увеличивает длительность оперативного вмешательства.

Цель работы — сравнить результаты микроэндоскопической и микрохирургической технологии лечения грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 231 больной (121 мужчина и 110 женщин) в возрасте от 21 до 63 лет. Проведено сравнение результатов 31 операции по удалению грыж поясничных межпозвоночных дисков с использованием микроэндоскопической техники (первая группа) и 200 подобных операций с применением микродискэктомии (вторая группа).

Во всех изученных случаях имели место одиночные грыжи L₄—L₅ или L₅—S₁ дисков. Наличие стеноза латерального рецессуса не было противопоказанием ни к микроэндоскопической, ни к микрохирургической технологии. Размер грыж превышал 6 мм, максимальный размер в сагиттальной плоскости — 12 мм. Клиническая симптоматика у всех больных включала радикулярные боли, у 181 больного — проявления радикулопатии. Во всех случаях перед операцией проводили МРТ-исследование и стандартную рентгенографию поясничного отдела в двух проекциях.

Все больные до операции лечились у невролога как минимум 6 нед без клинического улучшения.

Оперативная техника микродискэктомии. Операцию проводили под общим обезболиванием. Больной находился в положении лежа на животе с согнутыми в тазобедренных суставах нижними конечностями — *mekka position*. Выполняли разрез мягких тканей до 30 мм. Люмбодорсальную фасцию отсекали от листа ее прикрепления к остистым отросткам. Выполняли субпериостальную диссекцию. Обнажали нижнюю часть верхней дуги, желтую связку, верхнюю часть нижней дуги, медиальный суставной отросток. Рану расширяли ретрактором Williams с шириной браншей 1—2 см и длиной 5—7 см или ретрактором Каспара аналогичного размера. После мобилизации мышц узким распатором в латеральном направлении до наружного края межпозвоночного сустава визуализировали желтую связку. Использовали увеличение микроскопа 8—10 при фокусном расстоянии объектива 300 мм. Применяли 2—3-миллиметровые пистолетные кушачки Керрисона. Удаляли нижнюю часть вышележащей дуги, верхнюю часть нижележащей дуги, а при необходимости — медиальный суставной отросток. Старались максимально сохранить медиальный суставной отросток и желтую связку медиально над дуральным мешком. Эпидуральные вены коагулировали микрокоагуляцией малой энергии. Идентифицировали грыжу и корешок. В дальнейшем проводи-

ли тракцию корешка в медиальном направлении. Грыжу диска иссекали вместе с задней продольной связкой, удаляя свободные фрагменты диска. Остатки пульпозного ядра из полости диска удаляли конхотомом. Последним этапом зашивали фасцию, подкожную клетчатку, кожу.

Оперативная техника микроэндоскопической дискэктомии. Операцию проводили также под общим обезболиванием. Больной находился в положении лежа на животе с согнутыми в тазобедренных суставах нижними конечностями текка position. Под рентген-контролем парамедианно на 3 см латеральнее средней линии вводили иголку, обнаружив необходимый уровень, выполняли 5-миллиметровый разрез и вводили малый дилататор диаметром 4—5 мм. Затем по малому дилататору последовательно вводили несколько дилататоров большего размера. Финальный дилататор был диаметром 16 мм. Затем вместо дилататора вводили тубус эндоскопа и фиксировали его к столу. Собирали эндоскоп, подключали к монитору. В дальнейшем всю хирургическую процедуру проводили под визуальным контролем с монитора эндоскопа. Таким же образом выполняли субпериостальную диссекцию. Обнажали нижнюю часть верхней дуги, желтую связку, верхнюю часть нижней дуги, медиальный суставной отросток. Гемостаза достигали эндоскопической монополярной или биполярной коагуляцией. Кровь аспирировали эндоскопическим или стандартным аспиратором. Возможным вариантом также была установка «промывной системы»: рану постоянно орошали физиологическим раствором с использованием стандартной эндоскопической помпы, раствор с раны постоянно аспирировали аспиратором. Второй вариант имел несомненные преимущества, так как оптика эндоскопа не «заливалась» кровью. Однако такой метод требовал большого количества физиологического раствора. Затем применяли эндоскопические 2-мил-

лиметровые пистолетные кусачки Керрисона. Удаляли нижнюю часть вышележащей дуги, верхнюю часть нижележащей дуги, а при необходимости — медиальный суставной отросток. Идентифицировали корешок и дуральный мешок (рис. 1). Специальным крючком и ретрактором для эндоскопа смещали корешок и дуральный мешок (рис. 2). Грыжу идентифицировали и иссекали. Конхотомом для эндоскопа удаляли центральную часть пульпозного ядра. Рану зашивали послойно.

При обоих методиках больные мобилизованы на вторые сутки. Результаты лечения оценивали с использованием шкалы Маснаб.

Результаты и обсуждение

В двух случаях из-за сложности идентифицировать грыжу использовали вместо микроэндоскопической техники микродискэктомию. Все больные выписаны домой на амбулаторное лечение на 3-и—4-е сутки после операции.

Хирургические осложнения включали: повреждение дурального мешка, кровотечение из эпидуральных вен. В группе, где применена микродискэктомию, у 144 больных из 200 результат по шкале Маснаб был отличный, у 41 — хороший, у 10 — удовлетворительный, у 5 — неудовлетворительный. Общий успешный результат составил 97,5 %. Время операции варьировало от 120 до 18 мин, в среднем составляя 35 мин.

В группе, где применена микроэндоскопическая дискэктомию, из 31 больного у 21 результат был отличный, у 6 — хороший, у 2 — удовлетворительный, у 2 — неудовлетворительный. Доля общего успешного результата составила 93,5 %. В случае миграции фрагмента диска или стеноза латерального recessуса длительность операции увеличивалась.

Сравнение особенностей микродискэктомии и микроэндоскопической дискэктомии приведено в таблице.

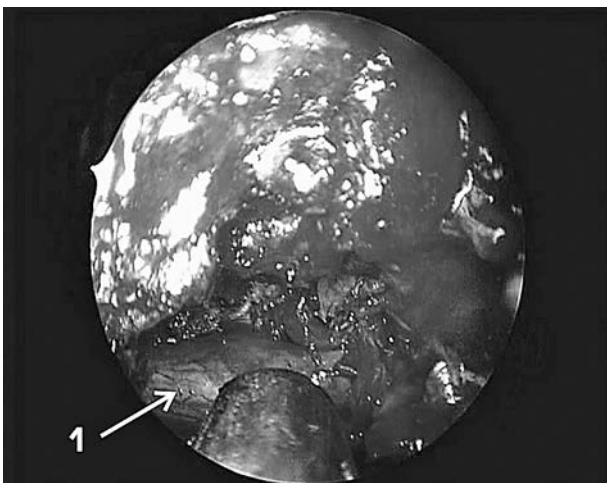


Рис. 1. Идентификация корешка (1) и дурального мешка

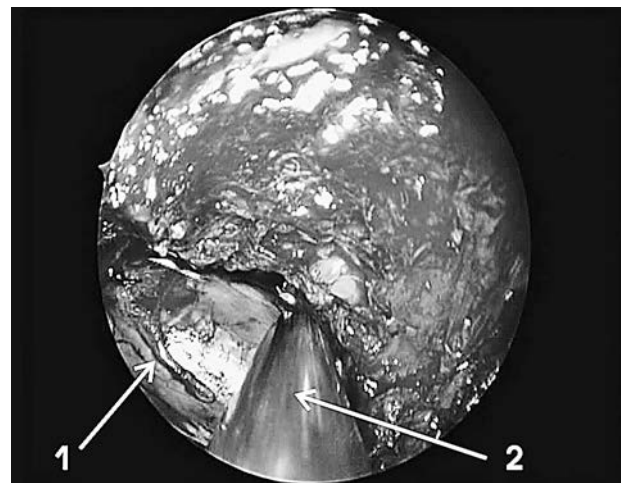


Рис. 2. Смещение корешка (1) и дурального мешка специальным крючком (2)

Т а б л и ц а
Особенности микродискэктомии и микроэндоскопической дискэктомии

Показатель	Микродискэктомия	Микроэндоскопическая дискэктомия
Длительность операции, мин	18—120 (в среднем — 35)	60—210 (в среднем — 90)
Объем кровопотери, мл	50—200 (в среднем — 100)	100—400 (в среднем — 190)
Декомпрессия латерального рецессуса	Выполнить легко	Выполнить сложно
Удаление центральной части пульпозного ядра	Выполнить легко	Выполнить сложно
Удаление остеофиты	Выполнить легко	Практически невозможно
Кровотечение из эпидуральных вен	Легко коагулируется	Сложно справиться
Миграция секвестра грыжи	Обнаружить легко	Обнаружить сложно
Травматизация мягких тканей	Умеренная	Минимальная
Костные резекции для достижения грыжи	Минимальные, аналогичные альтернативной методике	Минимальные, аналогичные альтернативной методике

Выводы

Современная микроэндоскопическая дискэктомия — высокоэффективный метод лечения грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела поз-

воночника. Ее эффективность сопоставима с таковой микродискэктомии. Она показана при наличии парамедианных, медиолатеральных грыж межпозвоночных дисков, стенозе латерального рецессуса.

Литература

- Casal-Moro R., Castro-Menendez M., Hernandez-Blanco M. et al. Long-term outcome after microendoscopic discectomy for lumbar disk herniation: a prospective clinical study with a 5-year follow-up // *Neurosurgery*.— 2011.— Vol. 68 (6).— P. 1568—1575.
- Dezawa A., Sairyo K. New minimally invasive discectomy technique through the interlaminar space using a percutaneous endoscope // *Asian J. Endosc. Surg.*— 2011.— N 4 (2).— P. 94—98.
- Foley K.T., Smith M.M. Microendoscopic discectomy // *Tech. Neurosurg.*— 1997.— N 3.— P. 301—307.
- Garg B., Nagraja U.B., Jayaswal A. Microendoscopic versus open discectomy for lumbar disc herniation: a prospective randomised study // *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)*.— 2011.— Vol. 19 (1).— P. 30—34.
- Kaushal M., Sen R. Posterior endoscopic discectomy: Results in 300 patients // *Ind. J. Orthop.*— 2012.— Vol. 46 (1).— P. 81—85.
- Koga S., Sairyo K., Shibuya I. et al. Minimally invasive removal of a recurrent lumbar herniated nucleus pulposus by the small incised microendoscopic discectomy interlaminar approach // *Asian J. Endosc. Surg.*— 2012.— Vol. 5(1).— P. 34—37.
- Martin-Laez R., Martinez-Agueros J.A., Suarez-Fernandez D. et al. Complications of endoscopic microdiscectomy using the EASYGO system: is there any difference with conventional discectomy during the learning-curve period? // *Acta Neurochir. (Wien)*.— 2012.— Vol. 154 (6).— P. 1023—1032.
- Mixter W.J., Barr J.S. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal // *N. Engl. J. Med.*— 1934.— Vol. 211.— P. 210—215.
- Ranjan A., Lath R. Microendoscopic discectomy for prolapsed lumbar intervertebral disc // *Neurol. India*.— 2006.— Vol. 5.— P. 190—194.
- Teli M., Lovi A., Brayda-Bruno M. et al. Higher risk of dural tears and recurrent herniation with lumbar micro-endoscopic discectomy // *Eur. Spine J.*— 2010.— Vol. 19 (3).— P. 443—450.
- Wang M., Zhou Y., Wang J. et al. A 10-year follow-up study on long-term clinical outcomes of lumbar microendoscopic discectomy // *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.*— 2012.— Vol. 73 (4).— P. 195—198.
- Wu H., Yu W.D., Jiang R., Gao Z.L. Treatment of multilevel degenerative lumbar spinal stenosis with spondylolisthesis using a combination of microendoscopic discectomy and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion // *Exp. Ther. Med.*— 2013.— N 5 (2).— P. 567—571.
- Yao N., Wang W., Liu Y. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy and interbody fusion with B-Twin expandable spinal spacer // *Arch. Orthop. Trauma Surg.*— 2011.— Vol. 131 (6).— P. 791—796.

Є.І. СЛИНЬКО¹, А.П. ГУК¹, О.М. ЗОЛОТОВЕРХ¹, В.О. ХОНДА², І.І. АЛЬ-КАШКИШ¹¹ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ²Київський медичний університет УАНМ

Попередні порівняльні результати поперекової мікроендоскопічної дисксектомії та мікродисксектомії

Мета — порівняти результати мікроендоскопічної та мікрохірургічної техніки лікування гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта.

Матеріали і методи. Проведено порівняння результатів 31 операції з видалення гриж поперекових міжхребцевих дисків з використанням мікроендоскопічної техніки і 200 подібних операцій із застосуванням мікродисксектомії. У хворих виявлено поодинокі грижі L₄—L₅ або L₅—S₁ дисків. Розмір гриж перевищував 6 мм, максимальний розмір у сагітальній площині — 12 мм. Клінічна симптоматика у всіх хворих включала радикальні болі, у 181 хворого — вияви радикулопатії. В усіх випадках перед операцією проведено МРТ-дослідження і стандартну рентгенографію поперекового відділу у двох проєкціях.

Результати. Ефективність лікування оцінювали за шкалою Macnab. У групі, де застосовано мікродисксектомію, у 144 хворих з 200 результат був відмінним, у 41 — добрим, у 10 — задовільним і у 5 — незадовільним. Частка загального успішного результату становила 97,5 %. Тривалість операції — від 18 до 120 хв, в середньому — 35 хв. У групі застосування мікроендоскопічної дисксектомії, у 21 хворого з 31 результат був відмінним, у 6 — добрим, у 2 — задовільним, у 2 — незадовільним. Частка загального успішного результату становила 93,5 %. Тривалість операції — від 60 до 210 хв, у середньому — 90 хв.

Висновки. Сучасна мікроендоскопічна дисксектомія — вискоєфективний метод лікування гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта. Її ефективність порівнянна з такою мікродисксектомії. Вона показана за наявності парамедіанних, медіолатеральних гриж міжхребцевих дисків, стенозі латерального рецесуса.

Ключові слова: грижі міжхребцевих дисків поперекового відділу, мікроендоскопічна дисксектомія, мікродисксектомія, результати лікування.

Ye.I. SLYN'KO¹, A.P. GUK¹, A.M. ZOLOTOVERKH¹, V.O. KHONDA², I.I. AL-QASHQISH¹¹Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov of NAMS of Ukraine, Kyiv²Kyiv Medical University UANM

Preliminary comparative results of the lumbar micro endoscopic discectomy and micro discectomy

Objective – to compare the results of microsurgical and micro endoscopic technology and treatment of intervertebral discs hernias of the lumbar spine.

Methods and subjects. Results comparison of 31 deletion of the lumbar intervertebral disc hernia using Micro endoscopic technique and 200 similar operations using micro discectomy. There were single herniated L₄—L₅ or L₅—S₁ discs. Hernia size was more than 6 mm, representing the maximum dimensions in the sagittal plane 12 mm. Clinical symptoms in all patients included radicular pain, and 181 patients had manifestations of radiculopathy. In all cases MRI and standard radiographs of the lumbar in two projections were performed before the surgery.

Results. The results were assessed according to Macnab scale. In the group where micro discectomy was performed, 144 out of 200 patients had an excellent result, 41 – good, 10 – satisfactory, and 5 had unsatisfactory results. Successful result was 97.5 %. Operation duration varied from 18 minutes to 120 minutes, in average 35 minutes. In the group where Micro endoscopic discectomy was performed, 21 out of 31 patients had an excellent result, 6 – good, 2 – satisfactory, 2 – unsatisfactory results. Successful result was 93.5 %. Operation duration varied from 60 minutes to 120 minutes, in average 90 minutes.

Conclusions. Modern micro endoscopic discectomy is a highly effective method of treating herniated discs of the lumbar spine. Its efficiency is comparable to a micro discectomy. It is indicated in the presence of paramedian, mediolateral herniated discs, stenosis of the lateral recession.

Key words: herniated lumbar discs, micro endoscopic discectomy, microdiscectomy, the results of treatment.



Д.В. ЩЕГЛОВ¹, В.Н. ЗАГОРОДНИЙ¹,
Д.Г. МАМЕДОВ², Х.Э. УЛУТАБАНЧА³

¹ГУ «Научно-практический центр эндоваскулярной
нейрорентгенохирургии НАМН Украины», Киев

²Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика
МЗ Украины, Киев

³Университет «Эрджиьес», Кайсери, Турция

Технические аспекты эндоваскулярной эмболизации обильноваскуляризованных опухолей интра- и экстракраниальной локализации и шеи

Цель — улучшить результаты лечения больных с обильноваскуляризованными опухолями (ОВО) интра- и экстракраниальной локализации и шеи (ИЭШ) на основании разработки новых подходов с использованием современных эндоваскулярных методик для исключения из кровотока таких новообразований.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования и лечения 143 больных с ОВО ИЭШ, находившихся на лечении в ГУ «Научно-практический центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины» в период 2002—2012 гг. Для суперселективной катетеризации использовали микрокатетеры различных фирм, которые устанавливали коаксиально через диагностический катетер. Эндоваскулярные вмешательства проводили под рентген-контролем. Микрокатетеры применяли в комбинации с микропроводником размером 0,018 и 0,010 дюйма для достижения нужного сегмента артерии. В качестве нерассасывающихся эмболизирующих агентов использовали жидкие вещества (Н-бутил-цианоакрилат, гистоакрил и эмболин) в концентрации 1 : 2—1 : 8 в дозе 1—2 мл в зависимости от типа кровоснабжения ОВО ИЭШ.

Результаты. В результате эндоваскулярной эмболизации в 51 (43,2 %) случае достигнута тотальная (100 %) деваскуляризация опухоли, в 54 (45,8 %) — субтотальная (70—99 %), в 18 (12,6 %) — частичная (< 70 %). У 20 (14 %) больных операция не удалась по техническим причинам. Эффективной мы считаем окклюзию ≥ 70 %, которая была достигнута в 105 (73,4 %) наблюдениях.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о преимуществах использования эндоваскулярных методов в диагностике и лечении ОВО ИЭШ. Дооперационная эмболизация значительно уменьшает длительность операции по удалению опухоли и объем интраоперационной кровопотери. Деваскуляризация ОВО расширяет возможности радикального хирургического удаления этих опухолей и снижает риск тяжелых осложнений у больных с ОВО ИЭШ.

Ключевые слова: обильноваскуляризованные опухоли, интра-, экстракраниальная локализация, шея, эндоваскулярная эмболизация, технический аспект.

Опухоли интра- и экстракраниальной локализации и шеи (ИЭШ) составляют приблизительно 20 % от всех новообразований [1]. Особенностью большинства из них является хорошо развитая сосудистая сеть. В настоящее время в лечении опухолей ИЭШ стали принимать активное участие эндоваскулярные нейрохирурги. Ранее эндоваскулярные вмешательства при опухолях использова-

ли только в клинических исследованиях с целью изучения особенностей их кровоснабжения для последующего введения химиопрепаратов.

В последнее время в связи с появлением новых средств доставки и новых тромбирующих композиций эндоваскулярные вмешательства стали чаще применять для дооперационной эмболизации обильноваскуляризованных опухолей (ОВО), что значительно облегчило последующее хирургическое вмешательство за счет уменьшения объема кровопотери при удалении новообразования.

© Д.В. Щеглов, В.М. Загородний, Д.Г. Мамедов, Х.Е. Улутабанча, 2013

Первые сообщения об использовании эндоваскулярного метода в лечении опухолей ИЭШ датируются 1904 г., когда R.H. Dawbarn выполнил транскаротидную эмболизацию саркомы лица смесью парафина и бензина [5]. В 1972 г. R.E. Heckster сообщил, что дооперационная эмболизация опухоли облегчает ее хирургическое удаление и является эффективной и надежной альтернативой перевязке ветвей наружной сонной артерии (НСА) [3, 8]. В 1974 г. опубликована первая работа, посвященная лечению тяжелого носового кровотечения с использованием эндоваскулярных методов [12]. В 1976 г. этот метод применили S.K. Pandya и R.D. Nagpal в Индии [2, 10].

Выбор эмболизирующего вещества зависит от типа повреждения, локализации образования, цели процедуры. Выделяют солидные (густые) и жидкие вещества.

Для механической окклюзии сосудов опухоли применяют частицы поливинилалкоголя (ПВА), которые смешивают с контрастом и вводят селективно через микрокатетер под контролем рентгеноскопии. Размеры этих частиц составляют от 45—150 до 1000—1180 мкм (Contour PVA particles, Boston Scientific, США). Обычно для большинства процедур эмболизации опухолей используют частицы ПВА размером 150—250 мкм. Эмбосферы (Biosphere Medical, Inc., США) являются альтернативной микрочастицей эмболического вещества, состоящего из триакриловых желатиновых микросфер. В отличие от частиц ПВА, которые могут иметь неровную поверхность и разный размер, микросферы — это сферические частицы одного размера и формы. Благодаря этому они являются идеальным материалом для дистального проникновения в ложе опухоли. По сравнению с частицами ПВА в результате дооперационной эмболизации менингиомы с помощью эмбосфер значительно уменьшается объем кровопотери во время операции [4]. После проведения эмболизации опухоли микросферы не ухудшают состояние, а только вызывают умеренную воспалительную реакцию [3].

Жидкое тромбирующее вещество — N-бутилцианоакрилат (НБЦА) (Trufill NBCA Liquid Embolic, Cordis Corp.) — также используют для эмболизации опухолей. При приготовлении НБЦА необходимо избегать контакта вещества с ионными растворами (кровью, контрастом, физиологическим раствором). Связующее вещество сначала разбавляют 25—30 % этиодолом (Cordis Corp.) — маслянистой средой, увеличивающей время полимеризации мономера НБЦА и улучшающей качество полимерной массы [8].

Onyx (Micro Therapeutics, Inc.) — это жидкое эмболическое вещество, состоящее из сополимера — этилен-винилового спирта, растворенного в диметилсульфоксиде. Преимуществом Onyx перед НБЦА при эмболизации ОВО считают то, что он полимеризуется при высыхании, не склеивается, что поз-

воляет эффективно контролировать обширное заполнение очага с меньшим риском преждевременной полимеризации, венозной окклюзии, склеивания катетера [9].

Иногда для лечения ОВО применяют этиловый спирт. Алкоголь обладает низким уровнем вязкости, что способствует глубокому проникновению в очаг, и чрезвычайно цитотоксичен, вследствие этого он вызывает фибриноидный некроз эндотелия и тромбоз сосуда [7, 10]. Этанол медленно вводят в пораженное место. Через 5—10 мин наступает тромбозный эффект. Полная окклюзия, как правило, требует поэтапного подхода к эмболизации [4]. Эмболизация этанолом очень болезненна, поэтому ее проводят под общей анестезией.

Отделяемые или толкаемые спирали (COILs) наиболе безопасны для эмболизации ОВО. Отделяемые платиновые спирали обеспечивают очень точное развертывание и могут быть удалены, если неправильно был выбран размер или размещение.

Эмболический материал выбирают в зависимости от локализации сосудистого или опухолевого процесса, цели эмболизации и опыта врача.

Мнения авторов о показаниях к внутрисосудистым вмешательствам перед хирургическим этапом лечения разнятся [6]. Недостаточно разработаны технические аспекты их осуществления. Не решена проблема выбора оптимального количества и качества материалов для эмболизации. Кроме того, не оценена эффективность эндоваскулярных методов лечения в зависимости от морфологии, локализации и стадии сосудистых опухолей, а также возможность использования постоянной окклюзии в качестве самостоятельного метода лечения сосудистых аномалий. Мало изучена возможность применения внутрисосудистого метода в комбинированном лечении неоперабельных гиперваскуляризованных злокачественных опухолей головы и шеи [11].

Цель работы — улучшить результаты лечения больных с обильноваскуляризованными опухолями интра- и экстракраниальной локализации и шеи на основании разработки новых подходов с использованием современных эндоваскулярных методик для выключения из кровотока таких новообразований.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения 143 больных с ОВО ИЭШ, находившихся на лечении в ГУ «Научно-практический центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины» в период 2002—2012 гг. Возраст пациентов составлял от 2 до 67 лет (средний возраст — (25 ± 1) год). Мужчин было 92 (64,3 %), женщин — 51 (35,7 %).

Во время ангиографии выполняли суперселективную катетеризацию афферентных артерий ОВО ИЭШ. Для визуализации устья исследуемого сосу-

да применяли цифровую программу Roadmap. Для суперселективной катетеризации использовали микрокатетеры различных фирм, которые устанавливали коаксиально через диагностический катетер, — Boston Scientific (США), Cordis (США), Balt (Франция). Эндovasкулярные вмешательства проводили под рентген-контролем.

В зависимости от периода исследований использовали разные микрокатетеры: Magic 1,5 Fr, Baltacci 1,5 Fr (Balt, Франция), Prowler 1,7—1,9 Fr (Cordis, США), Tracker 3 Fr (Target Therapeutics, США). Микрокатетеры применяли в комбинации с микропроводником размером 0,018 и 0,010 дюйма для достижения нужного сегмента артерии.

В качестве нерассасывающихся эмболизирующих агентов использовали жидкие вещества (НБЦА, гистоакрил и эмболин) в концентрации 1:2—1:8 в дозе 1—2 мл в зависимости от типа кровоснабжения ОВО ИЭШ.

Результаты и обсуждение

В структуре опухолей преобладали гемангиомы — 88 (61,5 %), на втором месте были ювенильные ангиофибромы — 40 (28 %), на третьем — менигиомы — 10 (7 %), параганглиом и гемангиобластом было по 2 (1,4 %), гемангиоперицитом — 1 (0,7 %).

Ангиографию проводили всем пациентам. Билатеральное кровоснабжение ОВО ИЭШ выявлено в 47 (32,9 %) случаях, моностеральное — в 96 (67,1 %).

ОВО ИЭШ в 75,25 % случаев кровоснабжались из ветвей НСА, реже (в 18,81 %) — из ветвей НСА и внутренней сонной артерии (ВСА), в 2,97 % — только из ветвей ВСА и совсем редко — из других сосудистых бассейнов (из позвоночной артерии и НСА — в 1,98 %, щито-шейного ствола — в 0,99 % случаев). Опухоли могли иметь по несколько (от 1 до 6) афферентных сосудов.

Кроме бассейнов кровоснабжения опухолей, с помощью ангиографии определяли:

- особенности строения, параметры, углы ветвления брахиоцефальных сосудов, дуги аорты, НСА и ВСА;
- степень васкуляризации опухолей;
- тип кровоснабжения опухоли: наличие прямого или косвенного артериального доступа к строю новообразования;
- наличие анастомозов между ветвями общей сонной артерии и сосудами каротидного и вертебрального бассейнов.

Радикальность выключения новообразования из кровотока мы оценивали в зависимости от первичного ангиографически визуализированного объема ОВО (таблица).

Результаты эндovasкулярной эмболизации были следующими: у 51 (43,2 %) пациента достигнута тотальная (100 %) деваскуляризация опухоли, у 54 (45,8 %) — субтотальная (70—99 %), у 18 (12,6 %) —

частичная (< 70 %). У 20 (14 %) больных операцию провести не удалось по техническим причинам. Эффективной мы считаем окклюзию ≥ 70 %, которая была достигнута в 105 (73,4 %) наблюдениях.

Летальных исходов и серьезных психоневрологических осложнений после проведения эмболизации в нашем исследовании не было. В первые сутки после операции у 78 (54,5 %) больных отмечена головная боль различной интенсивности, у 38 (26,6 %) — тошнота, у 9 (6,2 %) — с рвотой, у 2 (1,4 %) больных — выраженное головокружение. Введение наркотических анальгетиков для купирования интенсивных головных болей потребовалось у 8 (5,6 %) больных в первые сутки. У остальных пациентов головные боли купировались после введения ненаркотических анальгетиков. Подъем артериального давления на 30—50 мм рт. ст. выше исходного уровня отмечен у 11 (7,7 %) пациентов, что потребовало назначения гипотензивных препаратов. Значительного повышения температуры ($> 37,5$ °C) после эндovasкулярной операции не наблюдали ни у одного пациента. У 27 (18,9 %) больных температура была субфебрильной в первые сутки после операции.

У 104 (72,7 %) больных после эмболизации выполнено микрохирургическое удаление ОВО, у 3 (2,1 %) из них впоследствии возник рецидив опухоли.

Эффективность эмболизации с целью предотвращения кровотечения мы оценивали по клиническим признакам, визуально, путем взвешивания салфеток, определения объема крови в аспираторе, с помощью лабораторного анализа плотности крови. Каждый из этих методов не является абсолютно точным, так как между объемом кровопотери и степенью снижения объема циркулирующей крови не установлено корреляции.

Исследование по изучению объема кровопотери при удалении опухоли после эмболизации проведено у 43 (30 %) пациентов. Во время всех операций по удалению доброкачественных сосудистых образований и злокачественных опухолей с выраженным сосудистым компонентом после дооперационной эмболизации объем кровопотери оказался значительно меньше — от 90 до 1900 мл (в среднем — $(478,72 \pm 39,00)$ мл), что сопоставимо с кровопотерей при вмешательствах на околоносовых пазухах по поводу воспалительных патологических процессов. По данным литературы,

Т а б л и ц а
Степень деваскуляризации ОВО

Процент выключения	Степень выключения
100	Тотально
70—99	Субтотально
Менее 70	Частично

объем кровопотери без проведения предварительной эмболизации составляет в среднем 2500 мл (J.D. Pletche и соавт., 1975).

В 27 (26,7 %) случаях метод эмболизации был применен как единственный способ лечения ОВО ИЭШ.

Выводы

Таким образом, результаты, полученные в ходе выполнения исследования, свидетельствуют о

преимуществах использования эндоваскулярных методов в диагностике и лечении ОВО ИЭШ, наиболее важным из которых является уменьшение объема интраоперационной кровопотери. Деваскуляризация ОВО позволяет расширить возможности радикального хирургического удаления этих опухолей. В нашем исследовании подтверждена возможность использования эндоваскулярных вмешательств без риска тяжелых осложнений у больных с ОВО ИЭШ.

Литература

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 2000. — 479 с.
2. Ahuja A., Gibbson K.J. Endovascular therapy of central nervous system tumor // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 1994. — N 5. — P. 541—554.
3. Beaujeux R., Laurent A., Wassef M. et al. Trisacryl gelatin microspheres for therapeutic embolizations II: preliminary clinical evaluation in tumors and arteriovenous malformations // *Am. J. Neuroradiol.* — 1996. — Vol. 17. — P. 541—549.
4. Bendszus M., Klein R., Burger R. et al. Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas // *Am. J. Neuroradiol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 255—261.
5. Dawbarn R.H. The starvation operation for malignancy in the external carotid area // *JAMA.* — 1904. — Vol. 17. — P. 792—795.
6. Djindjian M. Successful removal of a brainstem hemangioblastoma // *Surg. Neurol.* — 1986. — Vol. 25. — P. 97—100.
7. Heckster R.E., Luyendijk W., Tan T.I. Spinal-cord compression caused by vertebral hemangioma relieved by percutaneous catheter embolisation // *Neuroradiology.* — 1972. — N 3. — P. 160—164.
8. Kerber C.W., Wong W. Liquid acrylic adhesive agents in interventional neuroradiology // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 2000. — Vol. 11 (1). — P. 85—99.
9. Molyneux A.J., Cekirge S., Saatci I. et al. Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers // *Am. J. Neuroradiol.* — 2004. — Vol. 25 (1). — P. 39—51.
10. Pandya S.K., Nagpal R.D. External carotid embolisation useful prior adjunct to excision of convexity cerebral meningiomas // *Neuroradiol. India.* — 1976. — Vol. 24. — P. 182—184.
11. Stout A.P., Cassel C. Hemangiopericytoma of the omentum // *Surgery.* — 1943. — Vol. 13. — P. 578—581.
12. Young W.F. Jr. Paragangliomas: clinical overview // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1073. — P. 21—29.

Д.В. ЩЕГЛОВ¹, В.М. ЗАГОРОДНИЙ¹, Д.Г. МАМЕДОВ², Х.Е. УЛУТАБАНЧА³

¹ ДУ «Науково-практичний центр ендоваскулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

³ Університет «Ерджійес», Кайсері, Туреччина

Технічні аспекти ендоваскулярної емболізації рясноваскуляризованих пухлин інтра- й екстракраніальної локалізації та шиї

Мета — поліпшити результати лікування хворих з рясноваскуляризованими пухлинами (РВП) інтра- й екстракраніальної локалізації та шиї (ІЕШ) на підставі розробки нових підходів з використанням сучасних ендоваскулярних методик для виключення з кровотоку таких новоутворень.

Матеріали і методи. В основу роботи покладено результати обстеження та лікування 143 хворих з РВП ІЕШ, які перебували на лікуванні в ДУ «Науково-практичний центр ендоваскулярної нейрорентгенохірургії НАМН України» в період 2002—2012 рр. Для суперселективної катетеризації використовували мікрокатетери різних фірм, які встановлювали коаксіально через діагностичний катетер. Ендоваскулярні втручання проводили під рентген-контролем. Мікрокатетери застосовували у комбінації з мікропровідником розміром 0,018 та 0,010 дюйма для досягнення потрібного сегмента артерії. Як агенти емболізації, які не розсмоктуються, використовували рідкі речовини (Н-бутил-ціаноакрилат, гістоакрил та емболін) у концентрації 1:2—1:8 у дозі 1—2 мл залежно від типу кровопостачання РВП ІЕШ.

Результати. Внаслідок ендоваскулярної емболізації у 51 (43,2 %) випадку досягнуто тотальної (100 %) деваскуляризації пухлини, у 54 (45,8 %) — субтотальної (70—99 %), у 18 (12,6 %) — часткової (< 70 %). У 20 (14 %) хворих операція не вдалася з технічних причин. Ефективною вважаємо оклюзію ≥ 70 %, якої досягли в 105 (73,4 %) спостереженнях.

Висновки. Результати дослідження свідчать про переваги використання ендоваскулярних методів для діагностики та лікування РВП ІЕШ. Важливими перевагами доопераційної емболізації є зменшення тривалості опе-

рації з видалення пухлини та об'єму інтраопераційної крововтрати. Деваскуляризація РВП розширює можливість радикального хірургічного видалення цих пухлин та зменшує ризик тяжких ускладнень у хворих з РВП ІЕШ.

Ключові слова: рясноваскуляризовані пухлини, інтра-, екстракраніальна локалізація, шия, ендоваскулярна емболізація, технічний аспект.

D.V. SCHEGLOV¹, V.N. ZAGORODNIY¹, J.G. MAMMADOV², H.E. ULUTABANCHA³

¹Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology of NAMS of Ukraine, Kyiv

²P.L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

³Erciyes University, Kayseri, Turkey

Technical aspects of endovascular embolization of hypervascular tumors of intra-, extracranial and neck localization

Objective – to improve outcomes in patients with hypervascular tumors intra-, extracranial and neck localization based on the development of new approaches in the use of modern endovascular techniques to extract such neoplasms from the blood flow.

Methods and subjects. The study is based on the results of examination and treatment of 143 patients with hypervascular tumors intra-, extracranial and neck localization who were treated at the SI «Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology of NAMS of Ukraine» in the period 2002–2012. In order to carry out super selected cauterization the catheters of different brands were used. They were inserted coaxially through diagnostic catheter. Endovascular manipulations were carried out under the X-ray control. Micro catheters were used in combination with micro conductor of 0.018 and 0.010 inches to reach necessary artery segment. Liquid substances were used as embolization agents (N-butyl-cyanoacrylate, histo acryle, emboline) at a concentration of 1:2–1:8 in dosage 1–2 ml depending on blood supply type of hypervascular tumors.

Results. Results of endovascular embolization were as follows: 51 (43.2 %) cases had reached a total (100 %) devascularization, in 54 (45.8 %) subtotal (70–99 %), in 18 (12.6 %) partial (< 70 %), 20 (14 %) patients the operation failed for technical reasons. We consider 70 % occlusion, which was achieved in 105 (73.4 %) cases, as effective.

Conclusions. Results justify the advantages of endovascular methods application to set a diagnosis and treat hypervascular tumors. Main advantages of pre operative endovascularization are time shortening of the surgery for tumor extraction and decreasing of the volume of post surgery blood lost. Devascularization of hypervascular tumors increases the possibilities of surgery for such tumor extraction and eliminates risk of complications.

Key words: hypervascular tumor, intra-, extracranial localization, neck, endovascular embolization, technical aspect.



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

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

Ривастигмин: новые возможности в фармакотерапии деменций

Рассмотрены современные проблемы фармакотерапии различных форм деменций. Обоснована концепция холинергической фармакотерапии как эффективного пути патогенетического воздействия на ослабление когнитивных процессов. Особое место в качестве инструмента лечебной стратегии нейродегенеративных и сосудистых форм деменций отведено селективному ингибитору ацетилхолинэстеразы — ривастигмину. Подробно проанализированы механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность данного препарата, его преимущества перед другими препаратами этой группы и обоснована целесообразность его применения при различных формах когнитивных, поведенческих и психических расстройств при деменциях.

Ключевые слова: деменция, фармакотерапия, ривастигмин.

Деменции — взгляд на проблему

Разработка средств и методов фармакотерапии всех форм деменций является одним из наиболее актуальных направлений в нейрофармакологии, неврологии и психиатрии. Это обусловлено значимостью проблемы болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции (СД) в инвалидизации населения старших возрастных групп. Значительные демографические изменения в промышленно развитых странах в течение XX века привели к 2—3-кратному увеличению доли пожилых и значительно большему возрастанию доли очень старых людей в популяции.

Сегодня ВОЗ расценивает БА как одну из главных причин инвалидности и зависимости от посторонней помощи среди старых людей. В частности, в США около половины лиц, находящихся в гериатрических учреждениях, страдают БА и родственными заболеваниями, ведущими к слабоумию [66]. Среди лиц старше 60 лет БА встречается почти у 5 %, среди лиц старше 85 лет — более чем у 20 % [21]. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, распространенность тяжелой степени слабоумия, возникающего при БА, среди лиц старше 65 лет составляет 10 %, а рассчитанный кумулятивный риск возникновения тяжелых форм слабоумия у лиц 85-летнего возраста — 50 %, причем общее число таких

больных, согласно демографическим прогнозам, будет неуклонно возрастать [60, 66].

Не менее актуальна сегодня проблема СД. Доля этого заболевания составляет около 20 % от всех случаев деменции [7]. Оно является второй по частоте причиной развития слабоумия после БА.

Актуальность проблемы СД обусловлена как широкой ее распространенностью, так и социально-экономическими последствиями, поскольку данное заболевание без соответствующего лечения достаточно быстро приводит к инвалидизации больного. Кроме того, продолжительность жизни при СД существенно ниже, чем даже при БА, — 2/3 больных СД умирают в течение 3 лет после установления диагноза [74].

В Украине именно СД является наиболее распространенной формой деменции — на ее долю приходится 42 % [20], что связано с высокой частотой цереброваскулярной патологии и меньшей продолжительностью жизни по сравнению с развитыми странами, то есть значительная часть населения страны не доживает до возраста манифестации БА. При этом темпы роста заболеваемости СД впечатляют — в среднем на 40 % за 5 лет [7]. В большинстве случаев СД выявляют нейродегенеративный компонент той или иной степени выраженности, поэтому в клинической практике чаще встречаются не изолированные сосудистые, а смешанные формы деменций, что определяет терапевтическую стратегию у таких больных [10].

Большое значение имеют также такие формы деменций, как деменция при болезни Паркинсона (ДБП) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ). При поперечном исследовании пациентов с болезнью Паркинсона (БП) деменцию различной степени тяжести выявили в 15—40 % случаев [18, 46], а риск ее развития у данной категории пациентов был в 5—6 раз выше, чем у лиц того же возраста в общей популяции [46].

ДТЛ по распространенности в мире занимает 3-е место, уступая лишь БА и смешанным формам, и встречается чаще, чем собственно СД. На долю ДТЛ приходится от 10 до 22 % случаев деменции [16]. Она характеризуется тяжелой клинической картиной — сочетанием когнитивных, аффективных и психических нарушений с симптомами БП, что осложняет выбор адекватной фармакотерапии.

Таким образом, деменцию сегодня рассматривают как важнейшую после сердечно-сосудистой и онкологической патологии медико-социальную проблему [23, 66]. В рамках скринингового исследования распространенности деменции среди лиц старше 60 лет в отечественной популяции (г. Киев) выявлено, что ее частота составляет 10,4 % [4], то есть ненамного отличается от показателей в развитых странах.

В настоящее время общепризнано, что борьба с деменциями будет успешной только в случае применения терапевтического воздействия на максимально ранней стадии заболевания, а еще вероятнее — при возможности реализации фармакопрофилактического подхода. Поэтому проблема создания и внедрения в клиническую практику эффективных средств фармакотерапии деменций является актуальной в нейрофармакологии.

В целом в фармакотерапии деменций можно выделить три основных стратегических направления:

- 1) стимуляция холинергической нейромедиации;
- 2) нейропротекторное действие;
- 3) нейротрофическое действие.

При сосудистых и смешанных формах деменций к упомянутым направлениям добавляется вазотропное действие.

Вместе с тем, реально затормозить нейродегенеративный процесс можно только с помощью специфической патогенетической фармакотерапии. При этом наиболее эффективным путем является воздействие на холинергические процессы в мозге [1, 6, 59].

Холинергическая фармакотерапия деменций — цели и возможности

Как известно, ведущим нейрхимическим механизмом развития всех форм возраст-зависимой когнитивной дисфункции является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах [27,

57]. Согласно современным представлениям, именно холинергическая медиация играет ведущую роль в регуляции процессов памяти и когнитивных функций [27], поэтому ослабление холинергических влияний непосредственно связано с основным клиническим проявлением деменции — синдромом слабоумия. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, числом сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — основных морфологических признаков БА.

Степень холинергического дефицита в корковых отделах тесно связана с уменьшением количества нейронов в базальных отделах головного мозга, особенно в области базального ядра Мейнерта, где располагаются нейроны, продуцирующие ацетилхолин. Помимо этого, в коре мозга уменьшается количество холинергических рецепторов. Недавние экспериментальные данные свидетельствуют, что дефицит центральных холинергических систем может приводить к отложению в головном мозге патологического белка — β -амилоида в виде сенильных бляшек — одного из главных нейроморфологических субстратов БА. Увеличение концентраций ацетилхолина в мозге, в свою очередь, способствует росту нейронов и увеличению числа синапсов, то есть оказывает выраженный нейропластический эффект [41].

Сегодня четко установлено, что выраженность холинергического дефицита непосредственно коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита и психопатологической симптоматики [11, 36] и проявляется при всех нозологических формах деменций. При этом собственно когнитивные нарушения обусловлены преимущественно недостаточностью ацетилхолина в коре, а поведенческие, аффективные и психотические реакции — дефицитом холинергических влияний в лимбической системе [54]. Именно холинергическая недостаточность является пусковым механизмом нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС и вторичного вовлечения моноаминергических, глутаматергической и пептидергических систем в патологический процесс при деменциях [54, 73].

Вместе с тем известно, что ослабление холинергических процессов в мозге является одним из наиболее характерных феноменов старения мозга, фундаментом, на котором развиваются как собственно возрастное снижение когнитивных функций, так и дементные нарушения [5, 22]. Поэтому холинергическую фармакотерапию можно рассматривать в качестве обоснованного патогенетического воздействия на механизмы развития как всех форм деменций, так и более мягких форм когнитивного дефицита, в частности синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР).

Ацетилхолин образуется в пресинаптических терминалях под воздействием холинацетилтранс-

феразы, затем накапливается в везикулах, в которых он транспортируется к пресинаптической мембране. После выделения ацетилхолина в синаптическую щель он связывается с постсинаптическими холинергическими рецепторами. Разрушение ацетилхолина происходит под действием фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), содержащейся как в области пресинаптической, так и постсинаптической мембраны. На важную патогенетическую роль АХЭ в развитии БА указывает тот факт, что экзогенное добавление АХЭ к β -амилоиду в клеточной культуре ускоряет образование амилоидных нейрофибрилл [58], то есть АХЭ действует как непосредственный стимулятор формирования морфологического субстрата БА.

Активность АХЭ повышается при старении и всех формах деменций в коре и подкорковых ядрах [36]. Таким образом, сегодня роль АХЭ как важнейшего фактора патогенеза деменций не вызывает сомнения, особенно на начальных стадиях развития патологического процесса, поскольку на поздних стадиях активность АХЭ уменьшается по мере прогрессирования дегенерации холинергических нейронов.

Исследования последних лет заставили обратить серьезное внимание на еще один фермент, участвующий в метаболизме ацетилхолина, — бутирилхолинэстеразу (БХЭ). В отличие от АХЭ, локализующейся преимущественно в нейронах, БХЭ секретируется глиальными клетками и связана с белым веществом мозга. При этом активность АХЭ выражена в разных регионах коры, а БХЭ — в подкорковом белом веществе [40, 50, 53]. В норме БХЭ принимает незначительное участие в катаболизме ацетилхолина (соотношение АХЭ : БХЭ в нормальном мозге составляет 10 : 1), однако уровень БХЭ резко повышается по мере развития нейродегенеративного процесса, причем гораздо существеннее, чем содержание АХЭ. У пациентов с выраженными формами деменций соотношение АХЭ : БХЭ изменяется на противоположное — 1 : 10 [28, 53].

Известны две изоформы АХЭ и БХЭ — G1 (представлена преимущественно в ЦНС — в коре, гиппокампе и лимбической системе в целом) и G4 (преимущественно в периферических органах). При деменциях избирательно повышается содержание изоформы G1 [53]. Высокие концентрации БХЭ выявлены в сенильных бляшках, фибриллярных клубочках и стенке сосудов (при амилоидной ангиопатии) [11, 34]. БХЭ обладает выраженной нейротоксичностью — ее добавление к β -амилоиду в клеточной культуре активирует образование нейрофибрилл в большей степени, чем добавление АХЭ, поэтому БХЭ рассматривают как существенный фактор формирования сенильных бляшек [50, 55]. С повышением активности БХЭ связывают увеличение выраженности церебральной атрофии и размеров желудочковой системы при прогрессировании когнитивных нарушений. Кроме то-

го, повышение активности БХЭ в лимбической системе может влиять на выраженность аффективных и поведенческих расстройств у пациентов с деменцией [31]. Активность БХЭ в ЦНС повышается и в процессе старения без признаков деменции, то есть является возраст-зависимым феноменом [73], а явления нейродегенерации лишь ускоряют и усиливают данный процесс. Применение специфических ингибиторов БХЭ в эксперименте приводит к улучшению способности к обучению, памяти, внимания, зрительно-пространственных функций [31, 53]. Таким образом, необходимость фармакологического воздействия на БХЭ как на один из важнейших механизмов развития деменций и процессов нейродегенерации в целом, внесла существенные коррективы в стратегию разработки и критерии выбора препаратов основной группы лекарственных средств, применяемых в фармакотерапии деменций, — ингибиторов АХЭ (ИАХЭ).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: от фармакологии — к фармакотерапии

Препараты ИАХЭ сегодня включены во все мировые рекомендации по лечению деменций. Обоснованию их применения на различных этапах когнитивных нарушений посвящено большое количество публикаций [1, 3, 6, 12, 50, 59]. На сегодняшний день ИАХЭ оказались единственной группой лекарственных средств, способной оказывать клинически значимый терапевтический эффект при удовлетворительном уровне побочного действия.

Вследствие ингибирования активности АХЭ повышается синаптическая концентрация медиатора и, соответственно, усиливаются физиологические эффекты, опосредуемые взаимодействием ацетилхолина с постсинаптическими холинорецепторами. Данный способ стимуляции нейромедиации является в определенной степени более «физиологичным», чем прямое экзогенное воздействие на рецепторные структуры, и в большей степени позволяет регулировать степень выраженности желаемого эффекта, а значит, обеспечить более прогнозируемый результат лечения.

Кроме того, под влиянием ИАХЭ снижается повышенная активность глутаматергической нейромедиации и, соответственно, ослабляется важное звено патогенеза деменций, связанное с избыточной активацией глутаматергических процессов в мозге, а также тормозится образование амилоида в мозге, ослабляются воспалительные процессы, имеющие большое значение при дегенеративной и сосудистой патологии, усиливается перфузия мозга, замедляется нарастание атрофии корковых структур [15, 52, 66].

Таким образом, ИАХЭ сегодня можно рассматривать как препараты не только заместительной, но и патогенетической, болезнь-модифицирующей терапии [15].

Однако первые попытки применения «классического» ИАХЭ — физостигмина — при БА не привели к ожидаемым результатам и сопровождались рядом серьезных побочных эффектов, связанных с гиперактивностью холинергической системы. Как более оптимистичные рассматривали результаты применения другого ИАХЭ — препарата Такрин (тетрагидроаминоакридин), свидетельствующие о его положительном влиянии на когнитивные функции и поведенческие расстройства [8, 38]. В то же время в ряде исследований не отмечена какая-либо положительная динамика при применении Такрина даже на ранних стадиях дементного процесса [27]. Кроме того, Такрин оказался гепатотоксическим препаратом, а также вызывал расстройства функций желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея), что часто приводило к отказу от дальнейшего лечения.

Недостаточная эффективность и побочные эффекты упомянутых средств во многом связаны с отсутствием их селективного влияния на ЦНС по сравнению с действием на АХЭ периферических органов. В связи с этим новый этап в лечении деменций связан с внедрением в клиническую практику селективных ИАХЭ нового поколения — онепезила, галантамина и ривастигмина.

Донепезил, в отличие от других ИАХЭ, является «чистым» ИАХЭ без сопутствующих эффектов в отношении звеньев холинергической медиации (пре- и постсинаптических) [17], что может способствовать повышению безопасности при применении данного препарата, однако с фармакологической точки зрения сужает спектр клинико-фармакологических эффектов данного средства.

При клиническом изучении донепезила в рамках БА установлено, что данный препарат улучшает внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей, краткосрочную и долгосрочную память, зрительно-пространственные и речевые функции [13, 52], в меньшей степени влияет на оперативную память, ориентирование и, особенно, внимание. В то же время влияние донепезила на психоэмоциональную сферу и поведенческие расстройства в большинстве случаев не является клинически значимым [30, 50], что ограничивает его ценность как препарата выбора в лечении клинических форм, сопровождающихся широким спектром психопатологических расстройств.

Побочные эффекты при лечении донепезилом преимущественно связаны с проявлениями гиперактивации холинергических систем ЦНС и организма в целом. Их можно объединить в две основные группы:

1) возникающие на этапе титрования дозы (в основном нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея, диспепсия, а также анорексия, слабость, головокружение). В большинстве случаев они бывают легкими

или умеренными и носят преходящий характер, хотя нередко бывают причиной отказа от лечения;

2) возникающие на этапе поддерживающей терапии (в основном нарушения со стороны ЦНС — возбуждение, инсомния, тревожность; со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардия, нарушения проводимости миокарда; мышечные спазмы). Нередко эти эффекты достигают уровня клинически значимых, особенно у пациентов старческого возраста и с патологией сердечно-сосудистой системы, и требуют безоговорочной отмены препарата [8, 56].

Таким образом, донепезил, исходя из его механизмов действия и опыта применения в фармакотерапии деменций, следует рассматривать как эффективный «чистый активатор» когнитивных процессов с ограниченным воздействием на сопутствующую симптоматику в рамках деменций.

Галантамин — это природное соединение — алкалоид, получаемый из клубней и цветов некоторых видов подснежника (*Galanthus*) и характеризующийся, помимо ингибирования активности АХЭ, влиянием на никотиновые Н-холинорецепторы мозга. Под влиянием галантамина повышается чувствительность как пре-, так и постсинаптических Н-холинорецепторов к естественному медиатору — ацетилхолину, происходит активация рецептор-эффекторных реакций, а также усиливается выброс ацетилхолина из нервного волокна в синаптическую щель.

На сегодняшний день доказательная база эффективности галантамина при деменциях уступает таковой других препаратов ИАХЭ вследствие ограниченного количества клинических испытаний данного препарата, проведенных в современном формате рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Хотя имеются свидетельства эффективности галантамина в терапии БА [43] и СД [47], в целом сфера его клинического действия ограничена влиянием на когнитивные функции, не затрагивая психоэмоциональных и поведенческих расстройств, что сужает возможности применения галантамина при деменциях и позволяет сопоставить их с таковыми донепезила. При применении галантамина часто встречаются такие побочные эффекты, как диспепсические расстройства, гипотензия и нарушения проводимости миокарда [56], что ограничивает его практическое применение, особенно при сопутствующей соматической патологии, и осложняет достижение комплаенса.

В настоящее время наибольший интерес фармакологов и клиницистов привлекает оценка возможностей еще одного селективного ИАХЭ — ривастигмина, позволяющая по-новому взглянуть на перспективы фармакотерапии разных форм деменций путем целенаправленного холинергического воздействия.

Ривастигмин и его возможности в современной медицине

Ривастигмин принципиально отличается по химической структуре от других ИАХЭ, являясь карбаматным производным. Данный препарат не только химически, но и фармакологически занимает особое место среди препаратов ИАХЭ как с точки зрения своих механизмов действия, так и в плане клинических возможностей.

Главная особенность ривастигмина — селективное медленно обратимое ингибирующее действие в отношении как АХЭ, так и БХЭ в ЦНС [9, 11, 31, 64], причем препарат является максимально селективным из всех ИАХЭ в отношении специфичности влияния на данные ферменты в ЦНС. Ривастигмин — это единственный препарат из группы ИАХЭ, направлен на ингибирование активности БХЭ — важнейшего звена в патогенезе разных форм деменций. Кроме того, данный препарат селективно ингибирует G1-изоформу АХЭ и БХЭ, то есть влияет на активность этих ферментов преимущественно в лобно-темпоральных зонах коры, гиппокампе и лимбической системе — основных регионах холинергической дегенерации, с которыми связано формирование когнитивной, аффективной и психотической симптоматики при деменциях [31, 53]. При этом он не влияет на активность АХЭ и БХЭ в других регионах ЦНС, в частности, в базальных ганглиях (с чем связано практически полное отсутствие у ривастигмина экстрапирамидных побочных эффектов). Ривастигмин также не влияет на G4-изоформу АХЭ и БХЭ, что способствует безопасности лечения — минимизации риска развития брадикардии, аритмий, выраженной астении, мышечных подергиваний и других типичных для ИАХЭ осложнений.

В данное время ривастигмин рассматривают как единственный доступный инструмент «двойной» лечебной стратегии в фармакотерапии БА и других форм деменций — одномоментного ингибирования АХЭ и БХЭ [11, 23, 36]. Недостаточная эффективность ИАХЭ при разных формах деменций и значительное число нон-респондеров во многих случаях объясняются недостаточностью ингибирования только АХЭ для проявления клинически значимого действия, особенно на более поздних стадиях дементного процесса, когда резко возрастает роль БХЭ в процессах нейродегенерации [11, 49]. Так, ривастигмин оказывает терапевтический эффект у пациентов с БА, у которых отсутствует клиническая реакция на донепезил, что связывают именно с действием ривастигмина на БХЭ, отсутствующим у «чистого» ингибитора АХЭ — донепезила [33]. Поэтому именно у ривастигмина за счет «двойного» механизма действия могут быть выявлены новые терапевтические возможности ИАХЭ.

В эксперименте показано торможение патологического процессинга белка-предшественника ами-

лоида в β -амилоид под влиянием ривастигмина [70], то есть данный препарат обладает непосредственным нейропротекторным действием за счет влияния на молекулярно-биологические механизмы развития БА, причем упомянутое действие коррелировало с уменьшением проявлений когнитивного дефицита. Установленный факт имеет большую ценность в связи с тем, что одна из важнейших стратегических задач в лечении БА — сочетанная коррекция холинергического дефицита и торможение формирования β -амилоидных бляшек — до появления ривастигмина оставалась нерешенной [49].

Еще одно уникальное для ИАХЭ свойство ривастигмина — способность улучшать метаболизм глюкозы в коре полушарий у пациентов с деменцией, что тесно коррелирует с улучшением памяти и когнитивных функций [68]. Учитывая важную роль нейрометаболических нарушений в патогенезе сосудистых и смешанных форм деменций, упомянутый эффект существенно расширяет потенциальные клинические возможности ривастигмина.

Кроме того, ривастигмин обладает целым рядом существенных в фармакокинетическом плане преимуществ. Нередко значение фармакокинетических параметров при выборе препарата недооценивается практикующими врачами. Однако они часто имеют решающее значение для обеспечения эффективности и безопасности проводимой терапии. Ривастигмин полностью и быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Пик его концентрации в плазме достигается уже через 1 ч после приема, то есть гораздо быстрее, чем у других ИАХЭ. Препарат быстро выводится из организма (90 % — в течение 24 ч), что существенно снижает риск кумуляции его в организме, особенно в пожилом и старческом возрасте, когда эта проблема становится особенно актуальной.

Очень важным преимуществом ривастигмина является его метаболизм не через систему цитохрома P450 в печени (как у других ИАХЭ), а путем реакций гидролиза с участием АХЭ и почечной экскреции. Это означает, что ривастигмин имеет минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия с большинством других препаратов нейро- и соматотропного типа действия, метаболизирующихся через систему цитохрома P450, а значит, может безопасно применяться при разных вариантах комбинированной терапии у пациентов с деменциями, в том числе и при сопутствующей соматической патологии. Ривастигмин имеет четкую линейную дозозависимую фармакологическую активность, что упрощает дозовый режим и минимизирует риск развития неожиданных побочных эффектов [9, 31].

Данные о механизмах действия и фармакологических преимуществах ривастигмина стали поводом для его широкого клинического изучения при разных формах деменций.

Наиболее подробно ривастигмин изучен при БА. Прежде всего, была выявлена его высокая эффективность как корректора когнитивного дефицита при данной форме патологии, в том числе в рамках мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Ривастигмин в дозе 6—12 мг/сут при курсовом лечении до 26 нед достоверно уменьшал выраженность когнитивных расстройств при оценке по шкалам MMSE, CGI, ADAS-cog и др. [9, 23, 36, 49, 71, 79], причем его эффективность имела четкий дозозависимый характер. Кроме того, ривастигмин, единственный из всех ИАХЭ, продемонстрировал достоверное позитивное влияние на функцию внимания при оценке по шкале ADAS-Noncog [36]. Упомянутые исследования проводили у пациентов с легкой и умеренно выраженной БА. Однако ривастигмин в отличие от других ИАХЭ выявил клинически значимый эффект и у пациентов с тяжелыми формами БА, в том числе у находящихся в специализированных интернатах [37, 44, 78].

Когнитивные эффекты ривастигмина сохраняются в течение 2 лет непрерывного приема препарата [36, 73]. К концу указанного срока выявлено существенное торможение прогрессирования когнитивного дефицита по сравнению с группой плацебо, что свидетельствует о наличии у препарата нейротропного действия. Даже при максимально длительном исследовании приема ривастигмина — 5 лет — пациенты, получавшие препарат, были когнитивно более сохранены, чем пациенты группы плацебо [75].

Принципиальным отличием клинического спектра действия ривастигмина является выраженное положительное действие в отношении повседневной активности, поведенческих и психоэмоциональных расстройств при деменциях.

Как известно, показателем успешности фармакотерапии любой формы деменции является влияние не только на память и познавательные функции, но и на повседневную активность [9]. При оценке по шкале PDS (Progressive Deterioration Scale) при курсовом применении ривастигмина (6—12 мг/сут в течение 26 нед) показано достоверное улучшение повседневной активности (ведение домашнего хозяйства, пользование транспортом, телефоном, одевание, социальная активность и др.) у пациентов с умеренно выраженной БА [71]. Аналогичные данные получены при 2-летнем приеме препарата [9], причем положительные эффекты в отношении когнитивной сферы и повседневной активности четко коррелировали между собой (при оценке по шкале CIBIS-plus) [69, 71].

Наконец, ривастигмин, в отличие от других ИАХЭ, оказывает выраженное положительное действие в отношении поведенческих и психических расстройств при БА, в частности, ослабляет прояв-

ления раздражительности, тревожности, апатии, снижает степень расторможенности и аберрантного моторного поведения, редуцирует клиническую картину бреда, галлюцинаций, ажитации, агрессии [14, 31, 34]. Это, очевидно, связано как с активацией холинергических процессов [23], так и с реципрокным ослаблением дофаминергических влияний, растормаживающихся у пациентов с деменцией. Доказательством преимущества ривастигмина перед другими ИАХЭ служит факт улучшения поведенческих и психоэмоциональных симптомов у пациентов с БА при замене терапии ривастигмином лечением донепезилом [61].

При назначении ривастигмина снижается необходимость в применении сопутствующей психотропной терапии и появляется возможность уменьшить дозу нейролептиков или даже полностью их отменить [14, 54, 69]. Это представляется особенно важным при наличии данных об ухудшении когнитивной сферы у пациентов с БА под влиянием нейролептиков [54].

Кроме того, ривастигмин проявляет клинически значимое антидепрессивное действие у пациентов с БА [23], что связывают с активацией серотонинергических процессов в ЦНС параллельно с повышением уровня ацетилхолина.

Учитывая, что зачастую именно поведенческие и аффективные расстройства, а не когнитивный дефицит являются наиболее значимым фактором десоциализации пациентов и представляют наибольшие трудности для ухода за ними, рассмотренные эффекты ривастигмина исключительно важны не только в клиническом, но и в медико-социальном плане [14].

Спектр клинической эффективности ривастигмина не исчерпывается БА. Во многих исследованиях подтверждена его эффективность при СД [42, 63, 67] и смешанных формах [35, 62]. В последнем случае его эффективность даже выше, чем при «чистой» БА [62], что объясняется нейрометаболическим действием данного препарата (активация метаболизма глюкозы), а также уникальным для препаратов ИАХЭ свойством непосредственно увеличивать мозговой кровоток в лобных, теменных и височных отделах коры, что также коррелирует с улучшением когнитивной сферы [71]. Известно, что подкорковые сосудистые очаги (субкортикальные формы СД) могут провоцировать развитие холинергического дефицита, поскольку центральные холинергические нейроны очень чувствительны даже к малейшим проявлениям ишемии, которые могут приводить к атрофии гиппокампа без сопутствующих признаков БА [11, 48]. Тесная взаимосвязь нейродегенеративных и сосудистых изменений в патогенезе деменций объясняет широкий спектр эффективности ривастигмина при СД и смешанных формах. Как и при БА, ривастигмин у таких пациентов эффективен

как для коррекции когнитивной сферы, так и во влиянии на поведенческие расстройства на более поздних стадиях заболевания [35, 54], причем его эффективность, в частности, при СД, также сохраняется на протяжении 2 лет приема [67]. Учитывая частую неэффективность донепезила и галантамина именно при СД и смешанных формах, ривастигмин может стать альтернативой в лечении данных форм патологии.

Еще одной формой деменции, весьма сложной для фармакотерапии, является ДТЛ [16, 29], при которой ривастигмин можно рассматривать как препарат выбора с целью коррекции всего комплекса симптомов (когнитивных, аффективных, поведенческих) [23]. Как упоминалось выше, для ДТЛ характерно сочетание явлений деменций, паркинсонизма и психотических нарушений вследствие поражения стволовых, подкорковых и корковых структур [23]. Холинергический дефицит при данной патологии выражен даже больше, чем при БА [25]. При применении ривастигмина (6—12 мг/сут) выявлена комплексная позитивная динамика когнитивных функций (особенно внимания и зрительно-пространственной активации, которые не корригируются другими ИАХЭ), уровня повседневной и социальной активности, тревоги, депрессии, апатии и специфического для ДТЛ психического расстройства — зрительных галлюцинаций [23, 26, 65]. При этом данные относительно эффективности других ИАХЭ (донепезил, галантамин) при ДТЛ являются неубедительными [29]. Позитивная динамика отмечается уже к 12-й неделе терапии и стабилизируется на 20-й неделе. Для оценки долгосрочных эффектов ривастигмина при ДТЛ необходимо провести исследования.

Особое место в сфере клинического применения ривастигмина занимает ДБП. Ривастигмин сегодня является единственным официально зарегистрированным препаратом ИАХЭ для лечения ДБП [72, 76], характеризующейся преобладанием нейродинамических и регуляторных когнитивных расстройств, психотических и поведенческих нарушений [18], а с точки зрения патогенеза — сочетанием холинергического дефицита в коре, гиппокампе и лимбической системе и дофаминергического дефицита в базальных ганглиях, что затрудняет адекватную коррекцию как холин-, так и дофаминзависимых симптомов при БП.

В специальном большом мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании EXPRESS [45] выявлена высокая эффективность ривастигмина (24 нед терапии с последующим наблюдением до 48 нед) в коррекции памяти, внимания и регуляторных функций, повседневной активности, психических расстройств. По некоторым данным, ривастигмин для коррекции когнитивного дефицита при ДБП даже более эффективен, чем при БА [79]. Особенно выражено ривастигмин при ДБП,

как и при ДТЛ, уменьшает проявления зрительных галлюцинаций [32]. В другом исследовании эффекты ривастигмина при ДБП относительно улучшения внимания продолжали нарастать в течение 26-недельного курсового лечения [80]. На фоне приема данного препарата снижается потребность в сопутствующей терапии антипсихотическими средствами [34]. Учитывая, что препараты нейролептиков крайне нежелательны у пациентов с БП, так как они способны усиливать экстрапирамидную симптоматику, упомянутые эффекты ривастигмина заслуживают особого внимания.

В последнем обобщающем метаанализе инструментов лечения немоторных симптомов при БП подтверждено наличие убедительной доказательной базы эффективности ривастигмина при ДБП, в то время как применение донепезила, галантамина и мемантина не выявило доказательств их эффективности [72].

Отдельного упоминания заслуживают фармакопрофилактические возможности ривастигмина, в частности его способность тормозить прогрессирование синдрома УКР у лиц пожилого и старческого возраста и трансформацию данного синдрома в деменцию.

Как известно, одним из наиболее характерных возраст-зависимых феноменов является ослабление когнитивных функций, как правило, умеренно выраженное и не носящее характера динамического, прогрессирующего процесса.

В то же время у определенной доли пожилых и старых людей развиваются более выраженные когнитивные расстройства, имеющие характер прогрессивной множественной когнитивной недостаточности и отражающие гетерогенность когнитивных сдвигов с возрастом. Такая степень когнитивных расстройств получила название «синдром умеренных когнитивных расстройств» [2, 22, 41], который выявляют у 11—17 % пожилых людей, а в возрасте старше 70 лет — у 30—35 % [2, 22]. Риск трансформации синдрома УКР в деменцию составляет 10—15 % случаев в год [22]. Таким образом, своевременная диагностика возрастной когнитивной дисфункции и синдрома УКР, равно как и разработка методов терапии этих состояний, представляются весьма важными, поскольку позволяют как улучшить социальную и бытовую адаптацию еще недементных, социально активных лиц, так и отсрочить наступление деменции в случае синдрома УКР. При этом применение адекватной фармакотерапевтической стратегии при УКР может оказаться гораздо более эффективным, чем при манифестировавшей клинической картине деменции.

Назначение ривастигмина при УКР сопровождается не только положительным клиническим эффектом коррекции когнитивных нарушений, но и достоверным снижением у данной категории па-

реклама

реклама

циентов риска развития деменции [51, 73]. Положительный эффект препарата в данном случае связан с полом — достоверное снижение риска развития БА отмечено только у женщин, тогда как у мужчин подобный эффект не являлся статистически значимым, хотя механизмы данного явления еще предстоит выяснить [73]. Кроме того, у женщин с амнестическим типом УКР под влиянием длительного приема ривастигмина (свыше 26 нед) отмечено уменьшение степени нарастания церебральной атрофии и объема желудочков мозга по сравнению с группой плацебо [11], что связывают именно с ингибированием БХЭ [33], в связи с чем перспективы данного препарата как средства фармакопрофилактики деменций представляются более оптимистичными, чем других препаратов ИАХЭ.

При оценке клинических возможностей ривастигмина, наряду с эффективностью, учитывают безопасность.

Исходя из результатов многочисленных клинических испытаний, все побочные реакции при лечении ривастигмином оказались ожидаемыми, то есть непосредственно связанными с ингибированием АХЭ. При этом большинство побочных эффектов оказались легкими или умеренно выраженными и сохранялись недолго либо купировались без дополнительного медикаментозного вмешательства после снижения дозы препарата [14, 36, 49]. Появление нежелательных реакций чаще отмечали в фазе титрования дозы и у больных, получавших более высокие дозировки (9—12 мг/сут). В дальнейшем в фазе стабильного приема препарата частота побочных эффектов была сравнима с таковой в группе плацебо [9, 46, 49], причем как при БА, так и при других формах деменций (СД, ДТЛ, ДБП). Чаще других отмечали диспепсические расстройства (наиболее частый побочный эффект — тошнота, реже имели место рвота, диарея), явления со стороны ЦНС (головокружение, сонливость, головная боль), чувство усталости, анорексия, снижение массы тела. Практически не отмечали развития экстрапирамидных симптомов, психотических реакций, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек, нейромышечных реакций, что обусловлено селективностью ривастигмина в отношении G1-изоформы АХЭ [9, 24, 49]. Некоторое усиление тремора при назначении ривастигмина у пациентов с ДБП лишь в единичных случаях достигало клинически значимого уровня и требовало корректив в лечении [18, 45].

Таким образом, большинство побочных эффектов ривастигмина не относится к категории серьезных, что позволяет широко применять данный препарат, в том числе при сопутствующей соматической патологии, практически неизбежной у пациентов с деменциями [24].

Титрование дозы при лечении ривастигмином не представляет трудностей. Начальная доза препарата составляет 3 мг/сут (1,5 мг 2 раза в сутки). При хорошей переносимости через 2—3 нед лечения возможно дальнейшее ее повышение до 6 мг/сут (3 мг 2 раза в сутки). Во многих случаях данная доза является эффективной терапевтической и может применяться в дальнейшем в качестве поддерживающей. При недостаточной эффективности дозы 6 мг/сут не ранее чем через 2—3 нед лечения при хорошей переносимости препарата ее можно повысить до 9 мг/сут (4,5 мг 2 раза в сутки) или в дальнейшем до максимальной — 12 мг/сут (6 мг 2 раза в сутки). Переносимость терапии улучшается при более медленном темпе титрования дозы (повышение на 1,5 мг каждые 2 нед либо на 3 мг не ранее чем через 1 мес приема предыдущей суточной дозы), а также при приеме препарата одновременно с пищей. Улучшения переносимости можно также достичь при переходе с 2-кратного на 3-кратный прием препарата в сутки. При необходимости допускается пропуск одной дозы. Возможен также возврат к меньшей дозе и затем более медленное ее увеличение [24]. В целом, учитывая дозозависимый характер эффектов ривастигмина, необходимо стремиться к применению максимально переносимого уровня дозирования [19].

Таким образом, ривастигмин сегодня можно рассматривать как один из наиболее перспективных средств фармакотерапии разных типов деменций и как препарат выбора среди представителей ИАХЭ. Основные клинические преимущества ривастигмина заключаются в следующем:

- 1) максимальная широта терапевтического спектра действия (эффективное влияние на когнитивные, аффективные и поведенческие симптомы, улучшение повседневной активности);
- 2) доказанная долговременная эффективность терапии (до 5 лет);
- 3) наличие фармакопрофилактического эффекта (торможение прогрессирования когнитивных расстройств и манифестации деменции);
- 4) удовлетворительные характеристики безопасности;
- 5) удобство применения (простота титрования дозы, возможность комбинаций дозового режима и диапазон эффективных доз).

До последнего времени препараты ривастигмина (единственного из всех ИАХЭ) на фармацевтическом рынке Украины отсутствовали, что не могло не отразиться на возможностях фармакотерапии деменций. С 2013 г. в Украине появился первый препарат ривастигмина в форме капсул, выпускаемый в полном соответствии с требованиями ЕМЕА и мировыми стандартами качества в трех дозовых формах — 1,5, 3 и 4,5 мг ривастигмина, что позволяет максимально индивидуализиро-

вать схемы терапии, применять гибкий режим титрования дозы, оптимально корректировать дозовые нагрузки и, в конечном итоге, обеспечивает достижение необходимого комплайенса в процессе терапии.

Накопление отечественного опыта применения ривастигмина может ознаменовать новый этап в борьбе с деменциями и расширить возможности фармакотерапии в неврологической и психиатрической практике.

Література

- Бачинская Н.Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста // Журн. АМН України.— 2004.— Т. 10, № 3.— С. 555—562.
- Бачинская Н.Ю. Холинергическая терапия при болезни Альцгеймера // Семейна мед.— 2004.— № 2.— С. 54—57.
- Безруков В.В., Полохов А.М., Бачинская Н.Ю. и др. Распространенность деменции среди жителей г. Киева старшего возраста, скрининговое исследование 2001—2002 гг. // Таврич. журн. психиат.— 2004.— Т. 8, № 1.— С. 47—51.
- Белоусов Ю.Б., Данилов А.Р., Зырянов С.Г. Рациональные фармакотерапевтические алгоритмы ведения пациентов с болезнью Альцгеймера // Журн. неврол. психиат.— 2010.— Т. 110, № 7.— С. 59—64.
- Бурчинский С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії // Рац. фармако-тер.— 2010.— № 2.— С. 30—33.
- Бурчинский С.Г. Ингибиторы холинэстеразы в фармакотерапии деменций // Рац. фармако-тер.— 2011.— № 1.— С. 57—59.
- Волошин П.В., Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В. Судинна деменція // Мистецтво лікування.— 2004.— № 5.— С. 36—40.
- Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера.— М.: Пульс, 2003.— 320 с.
- Гаврилова С.И. Ривастигмин в терапии болезни Альцгеймера // Психиат. психофармако-тер.— 2011.— № 2.— С. 14—19.
- Дамулин И.В. Смешанная деменция // Когнітивні порушення при старінні.— Мат. наук.-практ. конф. (Київ, 30—31 січня 2007 р.).— К., 2007.— С. 24.
- Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции // Журн. неврол. психиат.— 2010.— Т. 110, № 9.— С. 76—82.
- Дзяк Л.А., Школьник В.М., Кольбус О.І. Хвороба Альцгеймера: діагностика та лікування // Здоров'я України.— 2012.— № 1 (20).— С. 6.
- Жариков Г.А., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера // Болезнь Альцгеймера и старение.— М.: Пульс, 2003.— С. 76—87.
- Колыхалов И.В., Рассадина Г.А., Гаврилова С.И. и др. Холинергическая терапия болезни Альцгеймера и ее влияние на здоровье и качество жизни ухаживающих за больными лиц // Журн. неврол. психиат.— 2010.— Т. 110, № 5.— С. 33—38.
- Левада О.А. Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // НейроNews.— 2006.— № 1.— С. 18—22.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции с тельцами Леви.— Consilium Medicum.— 2006.— Т. 8, № 8.— С. 34—39.
- Левин О.С. Принципы долговременной терапии деменций // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 24.— С. 1772—1779.
- Левин О.С., Батукаева А.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // Журн. неврол. психиат.— 2008.— Т. 108, № 6.— С. 91—97.
- Литвиненко И.В., Сахаровская А.А. Результаты открытого проспективного «наблюдательного» исследования безопасности и переносимости терапии ривастигмином (экселон) при различных режимах титрации у пациентов с легкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа // Журн. неврол. психиат.— 2009.— Т. 109, № 7.— С. 29—35.
- Мищенко Т.С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром // НейроNews.— 2009.— № 2/1.— С. 6—9.
- Парфенов В.А. Деменция // Клин. геронтол.— 2006.— № 11.— С. 3—10.
- Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение // Журн. невропатол. психиат.— 2006.— Т. 106, № 11.— С. 33—38.
- Преображенская И.С. Экселон в терапии когнитивных расстройств // Русск. мед. журн.— 2008.— Т. 16, № 12.— С. 1682—1687.
- Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Калын Я.Б. и др. Лечение болезни Альцгеймера у пациентов с сопутствующей соматической патологией // Журн. неврол. психиат.— 2008.— Т. 108, № 7.— С. 35—42.
- Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви // Неврол. журн.— 2003.— Т. 8, № 6.— С. 4—12.
- Aarsland B., Ballard C., Rongve A. et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia // Clin. Neurol. Neurosci. Rep.— 2012.— Vol. 12.— P. 492—501.
- Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics.— N.Y. e.a. : Jonh Willey & Sons, 2001.— 852 p.
- Arendt T., Bruckner M.K., Lange M. et al. Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development — a study of molecular forms // Neurochem. Int.— 1992.— Vol. 21.— P. 381—396.
- Ballard C., McKeith I., Burn D. et al. The UPDRS scale as a means of identifying extrapyramidal signs in patients suffering from dementia with Lewy bodies // Acta Neurol. Scand.— 1997.— Vol. 96.— P. 366—371.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev.— 2006.— CD005593.
- Bullock R. The clinical benefits of rivastigmine may reflects its dual inhibitory mode of action: an hypothesis // Int. J. Clin. Pract.— 2002.— Vol. 56.— P. 206—214.
- Bullock R., Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series // Curr. Med. Res. Opin.— 2002.— Vol. 18.— P. 258—264.
- Bullock R., Ritchie C.W. Cholinesterase inhibitors: long-term studies // Therapeutic strategies in dementia.— Oxford: Clin. Publ, 2007.— P. 13—22.
- Burn D., Emre M., McKeith I. et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease // Mov. Disord.— 2006.— Vol. 21.— P. 1899—1907.
- Burns A. Treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease // Dial. Clin. Neurosci.— 2003.— Vol. 5.— P. 35—43.
- Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias // Int. Psychogeriat.— 2002.— Vol. 14, suppl. 1.— P. 51—75.
- Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors. A new class of psychotropic compounds // Am. J. Psychiatr.— 2000.— Vol. 157.— P. 4—15.
- Cummings J.L., Frank J.C., Cherry D. et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease // Amer. Fam. Physician.— 2002.— Vol. 65.— P. 2525—2534.
- Cummings J.L., Emre M., Aarsland D. et al. Effects of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with and without hallucinations // J. Alz. Dis.— 2010.— Vol. 20.— P. 301—311.
- Darvesh S., Grantham D.L., Hopkins D. Distribution of butyrylcholinesterase in human amygdala and hippocampal formation // J. Comp. Neurol.— 1998.— Vol. 393.— P. 374—390.
- Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review // Int. J. Geriatr. Psychiat.— 2004.— Vol. 19.— P. 313—319.
- Desmond D.W. Vascular dementia // Clin. Neurosci. Res.— 2004.— Vol. 3.— P. 437—448.
- Doody R.S., Stevens J.C., Beck C. et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology.— 2001.— Vol. 56.— P. 1154—1166.
- Doraiswamy M., Anand R., Hartman R. Long-term cognitive effects in Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sus-

- tained benefits? // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.*— 2002.— Vol. 26.— P. 705—712.
45. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease // *N. Eng. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 2509—2518.
 46. Emre M., Aarsland D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 22.— P. 1689—1707.
 47. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S. et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial // *Lancet.*— 2002.— Vol. 359.— P. 1283—1290.
 48. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35.— P. 1010—1017.
 49. Farlow M.R. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease // *Int. Psychogeriatr.*— 2002.— Vol. 14, suppl. 1.— P. 93—126.
 50. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // *Am. J. Med.*— 2007.— Vol. 120.— P. 388—397.
 51. Ferris S., Lane R., Sfikas N. et al. Effect of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: a post hoc statistical modelling approach // *Gender. Med.*— 2009.— Vol. 6.— P. 345—355.
 52. Gauthier S., Emre M., Farlow M.R. et al. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2003.— Vol. 19.— P. 707—714.
 53. Greig N.H., Lahiri D.K., Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy // *Int. Psychogeriatr.*— 2002.— Vol. 14, suppl. 1.— P. 77—91.
 54. Grossberg G.T. The ABC of Alzheimer's disease: behavioural symptoms and their treatment // *Int. Psychogeriatr.*— 2002.— Vol. 14, suppl. 1.— P. 27—49.
 55. Guillozet A.L., Smiley J.F., Mash D.C. et al. Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques // *Ann. Neurol.*— 1997.— Vol. 42.— P. 909—918.
 56. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P. et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Interv. Aging.*— 2008.— Vol. 3.— P. 211—225.
 57. Hock C. Biochemical aspects of dementia // *Dial. Clin. Neurosci.*— 2003.— Vol. 5.— P. 27—34.
 58. Inestrosa N., Alvarez A., Perez C. et al. Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid-beta-peptides into Alzheimer's fibrils: possible role of the peripheral site of the enzyme // *Neuron.*— 1996.— Vol. 16.— P. 881—891.
 59. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P. et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials // *Br. Med. J.*— 2005.— Vol. 331.— P. 321—327.
 60. Kaplan H.I., Sadock B.J. Pocket handbook of clinical psychiatry.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.— 420 p.
 61. Kimura T., Takamatsu J. Two cases of Alzheimer's disease showing deterioration of behavioural and psychological symptoms of dementia induced by switching from rivastigmine to donepezil // *Neuropsychiat. Dis. Treat.*— 2013.— Vol. 9.— P. 49—53.
 62. Kumar V., Anand R., Messina J. et al. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease with concurrent vascular risk factors // *Eur. J. Neurol.*— 2000.— Vol. 7.— P. 159—169.
 63. Lajkowska W., Roglewicz D., Jedrzejczak F. et al. The effect of cholinesterase inhibitors on the regional blood flow in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia // *J. Neurol. Sci.*— 2005.— Vol. 216.— P. 119—126.
 64. Lane R.M., Potkin S.G., Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.*— 2006.— Vol. 9.— P. 101—124.
 65. McKeith I., Del Sec T., Spano P.F. et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study // *Lancet.*— 2000.— Vol. 356.— P. 2031—2036.
 66. Mendez M.F., Cummings J.L. Dementia.— Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003.— 654 p.
 67. Moretti R., Torre R., Antonello R.M. et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial of efficacy and tolerability for 12 month follow-up // *Eur. J. Neurol.*— 2001.— Vol. 8.— P. 361—362.
 68. Nordberg A., Almkvist O., Nilsson A. et al. Improved cortical glucose metabolism in AD patients treated with rivastigmine for one year // *J. Neurol. Sci.*— 2001.— Vol. 187, suppl.1.— Abstr. P0409.
 69. Potkin S.G., Anand R., Hartman R. et al. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease // *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.*— 2002.— Vol. 26.— P. 713—720.
 70. Sambamurti K., Greig N.H., Lahiri D.K. Advances in the cellular and molecular biology of the beta-amyloid protein in Alzheimer's disease // *Neuro-Molec. Med.*— 2002.— Vol. 1.— P. 1—20.
 71. Schneider L.S., Anand R., Farlow M.R. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychopharmacol.*— 1998.— Vol. 10.— P. 26—34.
 72. Seppi K., Weintraub D., Coelho K. et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2011.— Vol. 26, suppl.— P. S42—S80.
 73. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2009.— Vol. 25.— P. 2439—2446.
 74. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // *Lancet.*— 1996.— Vol. 347.— P. 9009—9012.
 75. Small G.W., Kaufer D., Mendiondj A. et al. Cognitive performance in Alzheimer's patients receiving rivastigmine for up to 5 years // *Int. J. Clin. Pract.*— 2005.— Vol. 59.— P. 473—477.
 76. Svenningsson P., Westman E., Ballard C. et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment // *Lancet. Neurol.*— 2012.— Vol. 11.— P. 697—707.
 77. Venneri A., Shanks M.F., Staff R.T. et al. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease // *NeuroReport.*— 2002.— Vol. 15.— P. 83—87.
 78. Venneri A., Lane R. Effects of cholinesterase inhibition on brain white matter volume in Alzheimer's disease // *NeuroReport.*— 2009.— Vol. 20.— P. 285—288.
 79. Weintraub D., Somogy M., Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis // *Am. J. Alz. Dis. Other Dement.*— 2011.— Vol. 26.— P. 443—449.
 80. Wesnes K.A., McKeith I., Edgar C. et al. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson's disease // *Neurology.*— 2005.— Vol. 65.— P. 1654—1656.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

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

Ривастигмін: нові можливості у фармакотерапії деменцій

Розглянуто сучасні проблеми фармакотерапії різних форм деменцій. Обґрунтовано концепцію холінергічної фармакотерапії як ефективного шляху патогенетичного впливу на ослаблення когнітивних процесів. Особливе місце як інструменту лікувальної стратегії нейродегенеративних і судинних форм деменцій відведено препарату — селективному інгібітору ацетилхолінестерази — ривастигміну. Детально проаналізовано механізми дії, клінічну ефективність і безпечність препарату, його переваги перед іншими препаратами цієї групи та обґрунтовано доцільність його застосування за різних форм когнітивних, поведінкових і психічних розладів при деменціях.

Ключові слова: деменції, фармакотерапія, ривастигмін.

S.G. BURCHINSKY

D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv

Rivastigmin: new possibilities in pharmacotherapy of dementia

In the present paper the modern problems of different forms of dementia pharmacotherapy have been outlined. A concept of cholinergic pharmacotherapy as an effective way of influence on cognitive decline has been grounded. A main attention is paid to selective acetylcholinesterase inhibitor – rivastigmin as a treatment strategy instrument for neurodegenerative and vascular forms of dementia. Mechanisms of action, clinical efficacy and safety of this medication, its advantages compared with other medications of this group, have been analyzed in details, and expediency of its use in different forms of cognitive, behavior, and psychic impairments in dementia have been grounded.

Key words: dementia, pharmacotherapy, rivastigmin.





С.П. МОСКОВКО¹,
М.О. КИРИЛЬЧУК², Г.С. МОСКОВКО¹

¹Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова

²Львівська обласна клінічна лікарня

Предиктори вибору сценаріїв призначення агоністів дофамінових рецепторів при хворобі Паркінсона: ропінірол

На підставі даних доказової медицини та клінічної практики розглянуто предиктори вибору терапії на різних стадіях хвороби Паркінсона. Обґрунтовано показання до призначення прямих агоністів дофамінових рецепторів (на прикладі ропініролу) в різних схемах лікування залежно від стадії захворювання, віку, наявності та прогнозу ускладнень, коморбідних станів, профілю побічних реакцій та фінансових міркувань.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, лікування, агоністи дофамінових рецепторів, ропінірол.

Поява нового покоління прямих агоністів дофамінових рецепторів (АДР) неерголінового типу — ропініролу, ритиготину та праміпексолу суттєво змінила тактику ведення пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП), зокрема щодо планування профілактики закономірних ускладнень традиційної леводопної терапії. Останні становлять серйозну проблему і з часом починають домінувати в клінічній картині. Їх корекція недостатньо ефективна, а вплив на якість життя хворих — значний.

До останнього часу точаться суперечки щодо вибору початкової терапії ХП, найбільш адекватних сценаріїв ведення хворих, місця окремих класів препаратів та часу їх призначення у різних ситуаціях. Розглянемо чинники, які впливають на вибір терапії, зокрема клінічні предиктори (стадія захворювання, клінічна форма, коморбідна патологія, немоторні вияви тощо), на прикладі застосування одного з поширених та доступних в Україні АДР — ропініролу з урахуванням власного досвіду та стандартів лікування, прийнятих у світовій практиці [4, 5, 9].

Згідно з сучасними уявленнями, більшість провідних моторних симптомів ХП (акінезія/брадікінезія, тремор і ригідність м'язів) зумовлені дефі-

цитом дофаміну в структурах неостріатуму (смугасте тіло), який виникає внаслідок його недостатнього транспорту з компактної частини чорної речовини через прогресування дегенерації та втрату специфічних нейронів. Механізми останнього процесу залишаються невідомими, але публікація J.P. Volam, E.K. Pissadaki [3] може наблизити нас до їх розуміння, а також є підґрунтям для вибору початкової терапії. Аналізуючи морфологічні особливості нейронів цієї частини чорної речовини, автори постулюють їх особливу, на відміну від сусідніх нейронів, уразливість в умовах енергетичної недостатності (яка може бути спричинена будь-якими стресовими подіями в організмі). Зазначені нейрони вже перебувають на межі енергетичного забезпечення, тому що в еволюційному плані різко зростає їх відповідальність, а кількість нейронів збільшилася незначною мірою. Існують дані про те, що в одного нейрона чорної речовини кількість терміналів, розгалужених у смугастому тілі, сягає майже 1 200 000 (!), чого не спостерігається у решті досліджених нейронів. Здійснення функції нейрона потребує напруження енергетичного забезпечення синтезу і транспорту медіатора, тому в умовах стресорних навантажень чи подій нейрони не витримують енергетичного голодування і починають дегенерувати. В цій ситуації додаткове наванта-

© С.П. Московко, М.О. Кирильчук, Г.С. Московко, 2013

ження прекурсором синтезу дофаміну (препарати леводопи) може пришвидшити процес, тоді як компенсація дисбалансу медіаторів за рахунок прямого впливу на рецепторні системи стріатуму препаратами АДР чинить нейропротективну дію.

Таким чином, це є новим теоретичним обґрунтуванням правильності призначення АДР як препаратів вибору на початку терапії. Розглянемо умови, чинники, які впливають на вибір терапії, та предиктори такого вибору, основні сценарії ведення хворих. Термін «сценарії» обрано не випадково, тому що весь процес розглядається у часі: перебіг ХП закономірно поєднує дві фази — неускладнену та ускладнену. Настання останньої є певним чином процесом регульованим, тому що основним чинником появи феноменів «виснаження», добових коливань та дискінезій є фармакокінетичні особливості леводопи.

Згідно із сучасними уявленнями [1], кінетика одноразової дози леводопи (перебування препарату в плазмі крові) не перевищує 90 хв. На початкових неускладнених стадіях захворювання ще є можливість певної кумуляції леводопи в збережених нейронах чорної речовини і тому можливий прийом препарату двічі чи тричі на добу з підтриманням стабільного ефекту без добових коливань та незалежно від часу прийому. Проте згодом, в умовах постійного вживання леводопи, активується допа-декарбоксілазна активність в інших нейронах та клітинах глії, і вони починають активно захоплювати та переробляти субстрат — леводопу. На жаль, ці клітини не здатні транспортувати дофамін за призначенням — у смугасте тіло — і утилізують його на місці без будь-якої користі. Можна припустити, що непотрібний медіатор за механізмами екзоцитозу викидається у міжклітинний простір і негативно модулює діяльність специфічних нейронів, гальмує в них синтез медіатора (?!). Так поступово формується феномен «кінця дози» (виснаження). Тривалість та інтенсивність леводопної терапії впливають на швидкість появи цього ефекту.

Згодом зменшення кількості дієздатних нигральних нейронів спричиняє іншу проблему — зниження загальної ефективності та необхідність у збільшенні одноразової дози, що призводить до пікової пульсативної стимуляції дофамінових рецепторів (гіперстимуляції), появи протилежних клінічних феноменів — гіперкінезів (дискінезії). Таким чином, пульсативна стимуляція, зумовлена особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки екзогенної леводопи, лежить в основі розвитку більшості ускладнень при лікуванні ХП. Мета перспективних стратегій, вибору окремих сценаріїв лікування та ведення хворих — запобігання появі ускладнень чи принаймні відтермінування їх.

Чинники, які, ймовірно, впливають на вибір тактики лікування, зокрема призначення АДР:

- стадія захворювання;
- вік пацієнта;

- коморбідні стани (немоторні вияви та соматична патологія);
- профіль передбачуваних побічних реакцій;
- фінансові.

Після встановлення діагнозу ХП необхідно обрати терапевтичну тактику в пацієнтів *de novo*, тобто при призначенні лікування вперше. При цьому враховують ступінь моторного дефіциту та пов'язаних з ним функціональних обмежень, стадію захворювання за шкалою Хена — Яра (хворий може звернутися до фахівця як з початковими мінімальними симптомами, так і з ознаками двостороннього процесу та очевидною постуральною нестійкістю). При виборі сценарію перспективної терапії постає питання — якому типу препаратів віддати перевагу: леводопі чи АДР? Вище обґрунтовано перевагу препаратів АДР. Можливі два варіанти терапії: монотерапія та комбіноване лікування АДР і леводопою.

Згідно із сучасними рекомендаціями, які ґрунтуються на даних доказової медицини [5], ропінірол ефективний щодо контролю моторних виявів ХП як у вигляді монотерапії [6, 10], так і у комбінації з препаратами леводопи, значно посилюючи її дію (найвищий рівень доказів — багатоцентрові, плацебо-контрольовані дослідження) [2, 8]. Зниження оцінок за III частиною шкали UPDRS (моторна функція) становить у середньому від $-5,2$ до $-11,0$ бала (монотерапія) та від $-9,5$ до $-13,1$ бала (комбінована терапія), що означає суттєве поліпшення моторних симптомів та повсякденного функціонування [2, 6, 8, 10]. При цьому частота побічних ефектів і припинення лікування внаслідок цих ефектів були подібними в групах ропініролу та плацебо.

Окрім даних про ефективність лікування, надзвичайно важливі докази позитивного впливу на профілактику чи відтермінування моторних ускладнень. 10-річне спостереження за пацієнтами, які почали терапію з ропініролу або леводопи, чітко продемонструвало превентивні властивості терапії ропініролом щодо розвитку дискінезій (середній термін настання дискінезій у групі ропініролу — 8,6 року проти 7 років у групі леводопи, $p = 0,007$; частота розвитку дискінезій — відповідно 52,4 та 77,8 %) [7]. У цьому спостереженні багато хворих продовжували монотерапію ропініролом протягом 10 років, що додатково підтверджує його ефективність та сталу дію, добру переносність.

Доведено ефективність ропініролу як ад'юнктивної терапії при появі моторних флуктуацій у разі лікування леводопою. У згаданих вище контрольованих дослідженнях [2, 8] продемонстровано, що додавання ропініролу знижує тривалість перебування у стані off («виключення») на 14,44 % порівняно з плацебо (9,18 %; $p = 0,0026$) та достовірно збільшує тривалість стану on («включення») та стану on з дискінезіями, які незначною мірою турбують пацієнта. Таким чином, можна уникнути

збільшення дози леводопи та фактично запобігти зростанню частоти неконтрольованих ускладнень терапії.

Також потрібно врахувати віковий чинник. У пацієнтів віком менше ніж 60 років великий ризик швидкого розвитку моторних флуктуацій та дискінезій порівняно зі старшими хворими. Тому вони мають додатковий фактор на користь вибору стартової терапії АДР. Крім того, ризик розвитку такого передбачуваного побічного ефекту, як ортостатична гіпотензія, у пацієнтів молодшого віку значно менший. Водночас вони краще справляються з передбачуваною денною сонливістю, ніж пацієнти старшого віку. Взагалі, при дотриманні правил підбору дози, титрування частота побічних ефектів терапії ропініролом мінімальна і припустима, з незначним впливом на якість повсякденного життя. З урахуванням триразового стабільного режиму прийому препаратів (звична модель лікування) комплєкс може бути доволі високим. Останнє важливо не лише для підтримання ефекту, а й для запобігання ризику розвитку ускладнень.

Перевагою ропініролу є також широта терапевтичного діапазону — від 0,75 до 21 мг, тобто існує резерв для подальшої ескалації терапії за потреби. За нашими спостереженнями, зберігається стабільна прийнятна переносність прийому більших доз. Отже, при першому сценарії планування лікування (початкова монотерапія) існує можливість тривалий час приймати один препарат зі зміною дози за потреби. Це добре сприймається хворими.

На жаль, нині чинник вартості лікування часто суттєвий. При цьому важливе значення має демонстрація переваг різних стратегій. Часта помилка припинення — титрування дози. Для оцінки ефекту необхідне досягнення максимально переносної дози. У такій ситуації необхідно брати до уваги фактор ціни. Зазвичай пацієнти позитивно оцінюють дію препарату на вираженість своїх симптомів, зокрема поліпшення якості життя. Ідеальною на початкових етапах є стратегія монотерапії. Важливо не лише роз'яснення подальшої перспективи (з точки зору профілактики майбутніх ускладнень), а й дотримання термінів очікування розвитку повного ефекту. Спостерігається ефект поступової адаптації до лікування — прогресування позитивних змін з часом при незмінній дозі. Висновки про ефективність лікування слід робити на підставі результатів, отриманих у віддалений період, і у разі потреби переглянути стратегію.

Варіант стартової терапії — призначення комбінації АДР та леводопи. Якщо лікар вважає за доцільне першим призначити препарат леводопи, то стартова доза не повинна перевищувати 400—500 мг/добу. Вищі дози зазвичай не дають суттєвої переваги в ефекті, навпаки, значно збільшують ризик швидкого виникнення закономірних ускладнень. Тому доцільно додати до помірних доз леводопи такі ж помірні дози АДР (ропінірол — 6—9 мг/добу). При середніх дозах ропініролу (9—15 мг/добу) можна призначити середні дози леводопи (300—500 мг/добу) для підсилення ефекту, особливо в першу половину дня.

У разі появи добових коливань, феноменів «кінця дози» у пацієнтів, які попередньо отримували препарати леводопи, найкраща стратегія — поступове збільшення доз АДР (ропініролу від 3 до 12—15 мг/добу). Добові коливання швидко зникають при зростанні загального ефекту терапії. В таких випадках слід намагатися поступово знижувати дозу леводопи як головного чинника розвитку закономірних ускладнень. Особливо це важливо за наявності у хворих дискінезій (переважно — максимум дози). Зменшувати потрібно, насамперед, дозу леводопи, віддаючи перевагу збереженню досягнутої дози АДР для підтримання оптимальної пролонгованої стимуляції дофамінових рецепторів.

Таким чином, на початкових неускладнених стадіях ХП терапію слід починати з АДР як монотерапії. Дозу необхідно довести до максимально переносної. При прогресуванні клінічних виявів захворювання оптимально застосовувати комбіновану терапію з додаванням леводопи, при цьому дозу АДР і леводопи підбирають індивідуально.

В ускладненій фазі захворювання при появі добових коливань ефективності леводопної терапії необхідно призначити АДР з поступовим титруванням дози до досягнення очевидного ефекту. В разі появи дискінезій для корекції стану знижують дозу препарату леводопи. Комбінована терапія має суттєву економічну перевагу, з огляду на досягнення можливого якісного ефекту (з урахуванням усіх складових цього ефекту).

Предикторів обрання стратегії багато, але головний із них — перспективне прогнозування перебігу захворювання, і найбільш ефективні для цього препарати АДР. Найявний на вітчизняному ринку ропінірол заслуговує на увагу лікарів та пацієнтів, як препарат, здатний розв'язати низку проблем.

Література

1. Ahlsgog J.E. Parkinson's disease treatment guide for physicians.— Oxford University press, 2009.— 382 p.
2. Barone P, Lamb J., Ellis A., Clarke Z. Sumanitole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease: 2001 to 2004 // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 483—489.
3. Bolam J.P., Pissadaki E.K. Living of the edge with too many mouth to feed: why dopamine neurons die // *Mov. Dis.*— 2012.— Vol. 27.— P. 1478—1483.
4. Canadian Guidelines on Parkinson's disease Introduction // *Can. J. Neurol. Sci.*— 2012.— Vol. 39, Suppl. 4.— P. S1—S30.
5. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.— Y. et al. The Movement disorders society evidence-based medicine review update: Treatment for the motor symptoms of Parkinson's disease // *Movement disorders.*— 2011.— Vol. 26, N s3.— P. S2—S41.
6. Giladi N., Borojerd B., Korczyn A.D. et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo end ropinirole // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 2398—2404.
7. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 2409—2417.
8. Mizuno Y., Abe T., Hasegawa K. et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 1860—1865.
9. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The movement disorders society evidence-based medicine review update: Treatment for the non-motor symptoms of Parkinson's disease // *Mov. dis.*— 2011.— Vol. 26, N s3.— P. S42—S80.
10. Singer C., Lamb J., Ellis A., Layton J.A. A comparison sumanitole versus placebo and ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 476—482.

С.П. МОСКОВКО¹, М.О. КИРИЛЬЧУК², Г.С. МОСКОВКО¹

¹Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

²Львівська обласна клінічна лікарня

Предикторы выбора сценариев назначения агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона: ропинирол

На основании данных доказательной медицины и клинической практики рассматриваются предикторы выбора терапии на разных стадиях болезни Паркинсона. Обосновываются показания для назначения прямых агонистов дофаминовых рецепторов (на примере ропинирола) в разных схемах лечения, в зависимости от стадии заболевания, возраста, наличия и прогноза осложнений, коморбидных состояний, профиля побочных реакций и финансовых соображений.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, агонисты дофаминовых рецепторов, ропинирол.

S.P. MOSKOVKO¹, M.O. KYRYLCHUK², G.S. MOSKOVKO¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

²Lviv Regional Clinic Hospital

Predictors of dopamine receptors agonists administration choice in Parkinson's disease therapy: ropinirole

On a basis of evidenced medicine and clinical practice data predictors of therapy choice on different stages of Parkinson's disease are discussed and considered. Indications for use of direct dopamine agonists (on example of ropinirole) across different therapy regimens are outlined, depending on the stage of the disease, age, presence of complications and prognosis of its development, comorbid conditions, the profile of adverse reactions and financial considerations.

Key words: Parkinson's disease, treatment, dopamine receptors agonists, ropinirole. □



О.А. ТЕСЛЕНКО

Харьковский национальный медицинский университет

Клинико-диагностические и терапевтические особенности алкогольной энцефалопатии

Исследованы клинико-патогенетические механизмы развития неврологических нарушений вследствие злоупотребления алкоголем, а также возможность использования выделенных особенностей для оптимизации лечебного процесса. Выделены основные клинические неврологические синдромы, изучены патогенетические механизмы формирования неврологических нарушений путем оценки состояния биоэлектрогенеза головного мозга, структурных изменений головного мозга, состояния свободнорадикального окисления липидов, антиоксидантной системы, динамики пула аминокислот, структурных изменений мембраны клетки. Оптимизированы схемы лечения с применением препаратов полифакторного действия — Актовегина и цитиколина (Цераксона). Показана положительная динамика основных клинико-биохимических показателей под влиянием проведенной терапии.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя, клинико-биохимические показатели, динамика, Актовегин, цитиколин.

Алкогольная патология в структуре форм зависимости от психоактивных веществ остается доминирующей. Злоупотребление алкоголем вызывает развитие энцефалопатии, кардиомиопатии, полинейропатии, гепатита, жировой дистрофии и цирроз печени, гастрит, панкреатит, эпилепсию, алкогольный синдром плода, депрессивные состояния, нарушение поведения в виде агрессивных криминальных деяний, провоцирует суицид, может стать причиной травматизма [4]. Известно, что во многих случаях при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) патология нервной системы определяет клинику и прогноз заболевания. Своевременное обнаружение неврологических синдромов и их терапевтическая коррекция позволяют предупредить развитие манифестных форм поражения нервной системы. В связи с этим одной из актуальных задач наркологии и неврологии является эффективное сочетание методов лечения зависимости от психоактивных веществ с коррек-

цией комплекса неврологических нарушений. Для ее решения необходимо определить основные клинико-диагностические, клинико-биохимические особенности состояния организма и функции нервной системы в условиях ХАИ.

Живые организмы, будучи открытыми системами, постоянно обмениваются энергией и веществами с внешней средой. Многочисленные пути метаболизма тесно связаны между собой и лежат в основе всех важнейших функций, характерных для биологического состояния материи. Основываясь на том факте, что токсические химические вещества могут активно вмешиваться в течение нормальных физиологических процессов и вызывать изменения метаболизма, которые лежат в основе патологических состояний, мы проанализировали клинико-биохимические критерии оценки функции организма при ХАИ и ее влияния на формирование неврологических нарушений. Учитывая липофильность этилового спирта, хорошую растворимость в воде и многих органических растворителях, закономерным является его мембранотропное действие и большое количество па-

тологических проявлений со стороны различных органов, систем и функций организма [5].

Известно, что превращение спиртов происходит по свободнорадикальному цепному пути окисления с образованием CO_2 и H_2O . Избыточное хроническое поступление этилового спирта в организм может вызвать образование недоокисленных продуктов, которыми являются альдегиды, кетоны, и оказать полимеризирующее действие на белковую компоненту мембран с изменением липидного слоя биомембран [5, 6]. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при воздействии различных патологических факторов является неспецифической универсальной реакцией организма. Поскольку свободные радикалы играют важную роль в иницировании патологических процессов в органах и тканях, их исследование представляется целесообразным. Определение интенсивности указанных процессов, с одной стороны, может быть использовано в качестве одного из критериев оценки глубины повреждения нервной системы, а с другой — является основанием для разработки новых методов медикаментозной биохимической коррекции.

Данные о политропном характере действия, мембранотоксических эффектах этилового спирта позволяют предположить качественные и количественные изменения в метаболических путях важнейших биомолекул, к которым, в частности, относятся аминокислоты. Важность исследования аминокислотного пула сыворотки крови при воздействии ХАИ обусловлена ролью аминокислот в синтезе белков, биологически активных соединений, их участием в репаративных и детоксикационных процессах. Исследование пула аминокислот выявило значительное снижение содержания аминокислот, которые метаболизируются в цикле Кребса через ацетил-КоА, α -кетоглутарат, сукцинил-КоА, оксалоацетат. Не отмечено изменений в пуле аминокислот, которые превращаются в цикле лимонной кислоты через фумарат.

Особенности структуры и функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы в значительной мере обусловлены огромным разнообразием их липидных компонентов, их свойствами, локализацией и метаболизмом. Фосфолипиды — это большое семейство фосфорсодержащих природных липидов. Они являются главными компонентами клеточных мембран и непосредственно участвуют в основных метаболических процессах живой клетки. Важная функция фосфолипидов в различных органах и тканях — структурная, поскольку они входят в состав всех клеточных мембран. Состав фосфолипидов и их расположение в мембранах в значительной мере обуславливают барьерные свойства мембран, их проницаемость для различных веществ, а также функциональные возможности. Повреждение клеточных мембран нейронов зак-

лючается в их деструкции и нарушении проницаемости для ионов.

Учитывая особенности неврологических нарушений при ХАИ, проявляющиеся многоуровневым поражением уже на начальных этапах злоупотребления алкоголем с последующим прогрессивным течением, на фоне традиционного дезинтоксикационного лечения особенно перспективным и высокоэффективным представляется патогенетическое обоснованное включение в комплекс терапевтических мероприятий препаратов с полифакторным действием.

Мы выбрали препарат Актовегин, который оказывает направленное комплексное фармакологическое воздействие на разные звенья обменных процессов в мозге, изменяющихся под воздействием стрессового фактора физического, химического, биологического или социального характера и лежащих в основе развития стресс-зависимой патологии сосудистого или нейродегенеративного характера [3]. Среди ожидаемых нейротропных эффектов препарата следует отметить: 1) своевременную коррекцию нарушений метаболических процессов в мозге, вызванных, в первую очередь, гипоксией; 2) повышение адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС. Актовегин используют в клинической практике благодаря широкому клинко-фармакологическому спектру действия; эффективности и безопасности. Его преимуществами являются: полифакторность действия, способность увеличивать транспорт глюкозы и кислорода в клетки, активировать антиоксидантный фермент супероксиддисмутазу, тормозить ПОЛ, стабилизировать мембраны клеток, предотвращать развитие ацидоза, улучшать обмен нейромедиаторов, благодаря содержанию Mg, активировать местный фибринолиз, уменьшать вязкость крови [1, 2]. Таким образом, Актовегин действует как своеобразный универсальный биоэнергостабилизатор клеточного (в первую очередь, нейронального) метаболизма. В этом заключается принципиальное отличие его действия от такового прочих ноотропных и вазотропных средств, влияющих, как правило, на конкретное звено энергообеспечения клетки или несколько звеньев, но не на весь процесс в целом. Актовегин также положительно влияет на биоэлектрическую активность головного мозга. Несмотря на то, что препарат применяют в отечественной клинической практике уже несколько десятилетий, он остается одним из лекарственных средств, наиболее часто применяемых в неврологии.

Для коррекции выявленных метаболических нарушений мы применяли также препарат Цераксон, отвечающий принципам нейропротекции, нейротрофики и нейропластичности. Установлены преимущественные эффекты цитиколина: прямая репарация нейрональных мембран; уменьшение

дегенерации свободных жирных кислот; восстановление поврежденных холинэргических нейронов за счет интенсификации выработки ацетилхолина. Цитиколин (Цераксон) способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности как фундаментального биологического процесса, направленного на различные патофизиологические механизмы повреждения, что проявляется способностью нервной ткани возобновлять свою функцию путем качественных и количественных перестроек, изменения нейрональных и глиальных элементов. В исследованиях цитиколин (Цераксон) продемонстрировал способность восстанавливать постшемические уровни сфингомиелина и кардиолипина — фосфолипидного компонента внутренней митохондриальной мембраны. Продолжительный прием цитиколина (Цераксона) обеспечивает возрастание концентраций фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина — трех основных фосфолипидов в клеточной мембране. Кроме того, препарат предотвращает эксцитотоксическую гибель клеток, вызванную воздействием чрезмерного количества глутамата.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты комплексного обследования 47 лиц мужского пола в возрасте от 20 до 53 лет с синдромом зависимости от алкоголя и отсутствием в анамнезе данных о черепно-мозговой травме и других заболеваниях нервной системы, находящихся вне абстинентного синдрома. Диагноз алкогольной зависимости (F10.2) устанавливали в соответствии с 10-м изданием Международной классификации болезней (International Classification of Diseases/ICD-10; WHO, 1992). У 90,8 % больных во время обследования диагностирована II стадия алкоголизма, у 9,2 % — II—III стадия (согласно классификации А.А. Портнова, И.Н. Пятницкой, 1973).

Больных распределили в три группы: I (n = 16) — срок злоупотребления алкоголем составил 5—10 лет, II (n = 19) — 10—15 лет, III (n = 12) — 15 лет и более. Контрольную группу составили 90 практически здоровых мужчин. Все обследованные употребляли крепкие спиртные напитки (водка, самогон), причем большинство (71,6 %) — дешевые алкогольные напитки сомнительного происхождения.

Клинико-неврологические методы исследования использовали для выявления особенностей основных неврологических нарушений. Основная клиническая симптоматика у больных соответствовала общепризнанным критериям: мы наблюдали признаки первичного патологического влечения к алкоголю, снижение количественного контроля, увеличение толерантности у 45 % или ее снижение у 55 % обследованных, алкогольные амнезии, абстинентный синдром.

Для подтверждения наличия структурно-функциональных нарушений головного мозга использовали инструментальные методы исследования (ЭЭГ, КТ, МРТ). Церебральную нейродинамику изучали на основании анализа α -ритма в состоянии покоя и при функциональных нагрузках, а также топоселективного картирования ЭЭГ на компьютерном комплексе DX-NT 3.32 (Украина) с оценкой результатов визуальным способом по методике Л.Р. Зенкова, М.А. Ронкина (1991) и компьютеризированной обработкой данных.

Программа обследования предусматривала следующие этапы:

1. Регистрация ЭЭГ в исходном состоянии (10 с).
2. Функциональная проба с открытыми глазами (5 с).
3. Функциональная проба — гипервентиляция в течение 3 мин и регистрация каждые последние 10 с минуты.
4. Функциональная проба — фотостимуляция с частотой 3—16 Гц (5 с).
5. Запись фоновой кривой. Обнаруженные изменения ЭЭГ интерпретировали по классификации Е.А. Жирмунской.

Для визуализации структурных изменений головного мозга при ХАИ мы проводили исследование на КТ СРТ-1010 (Украина) и ST-MAX General Electric Med. Syst. (США), а также на МРТ «Образ-1» (Россия) по общепринятой методике. Степень атрофического процесса оценивали по увеличению размеров желудочковой системы, борозд, подбололочного пространства, снижению плотности мозгового вещества.

Группа биохимических и биофизических методов направлена на выявление основных патогенетических звеньев формирования неврологической патологии при ХАИ. К ним относятся методики, позволяющие определить состояние свободнорадикального окисления (СРО) липидов и антиоксидантной системы (АОС) по содержанию диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА), SH-групп, глутатиона, каталазы, пероксидазы, интенсивности биохемилюминесценции (БХЛ); оценить динамику пула свободных аминокислот и нейромедиаторов и состояние клеточных мембран по их главным компонентам — фосфолипидам.

Для определения концентрации ДК использовали метод экстракции гидроперекисей липидов смесью гептан-изопропан в соотношении 1 : 1 с последующей регистрацией поглощения конъюгированных структур в спектральной зоне 232—234 нм. Определение концентрации МДА проводили модифицированным методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой, дающей при высокой температуре в кислой среде окрашенный комплекс. Оптическую плотность измеряли при 532 нм. Расчет концентрации МДА проводили по калибровочному графику (Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, 1972).

Оценку состояния СРО осуществляли методом БХЛ (сверхслабое свечение), который является одним из наиболее чувствительных интегративных тестов для изучения молекулярной биоэнергетики. В основу метода БХЛ положена регистрация электромагнитных излучений оптического диапазона биологических объектов. Регистрацию БХЛ нативной крови проводили на медицинском биолюминометре БХЛМЦ1-01. Интенсивность сверхслабого свечения тканей регистрировали с помощью фотоэлектронного умножителя и выражали в количестве импульсов за единицу времени (В.Г. Шахбазов и соавт., 1995).

Содержание сульфгидрильных групп в крови определяли методом амперометрического титрования. Комплексообразующий белок гаптоглобин, обладающий высокими антиоксидантными свойствами, выявляли по методике (В.С. Асатиани, 1969). Содержание глутатиона в крови определяли по W.W. Кау и соавт. (1960). При добавлении в безбелковую надосадочную жидкость аллоксана последний образует с глутатионом соединение, которое обнаруживается на спектрофотометре с водородной лампой при 305 мкм.

Нарушение белкового обмена оценивали по спектру свободных аминокислот методом ионообменной хроматографии на ионитах с последующим разделением и регистрацией их на автоматическом аминокислотном анализаторе Т-339 (Чехословакия) [6].

При изучении фосфолипидного состава эритроцитов использовали эритроциты, отмытые от плазмы раствором хлористого натрия при 3—4-кратном центрифугировании. Определение фракций фосфолипидов осуществляли методом двухмерной хроматографии на силикагеле по неорганическому фосфору с идентификацией по стандартным растворам и качественным обнаружителям. Результаты выражали в процентах от суммы по сравнению с контролем. Мы оценивали процентное содержание фосфатидилхолина (ФХ), сфингомиелина (СМ), фосфатидилсерина (ФС), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭА), фосфатидинозита (ФИ), кардиолипина (КЛ).

Оценку клинической эффективности нейрометаболических препаратов — Актовегина и Цераксона — проводили с учетом основных патогенетических звеньев развития ХАИ. В нашем исследовании применяли высокие дозы Актовегина — 250 мл 10 % раствора для инфузий (1000 мг), с использованием физиологического раствора. Курс терапии составил 10 внутривенных инъекций в течение 10 дней. Цераксон назначали по 300 мг (3 мл на полстакана воды) днем во время еды.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи общепринятых методов математического анализа. Полученный циф-

ровой материал подвергали статистическому анализу с использованием программы MathCad. При этом определяли среднее значение (М) и ошибку среднего арифметического (m). Уровень значимости (р) определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически достоверным считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате анализа жалоб и данных неврологического статуса выявлены следующие основные неврологические синдромы — синдром хронической энцефалопатии (ХЭ) у 100 % обследованных, хронической энцефалополлинейропатии (ЭПН) — у 78,3 %, хронической энцефаломиелополинейропатии (ЭМПН) — у 21,7 %. Синдромы ХЭ и полинейропатии диагностированы у всех обследованных, которые злоупотребляли алкоголем 5 лет и более. Таким образом, характерной особенностью современной картины неврологических нарушений в условиях ХАИ является многоуровневое поражение нервной системы при злоупотреблении алкоголем 5 лет с последующим прогрессирующим течением.

В клинической картине ХЭ мы выделили ведущие синдромы — астенический (100 %), атактический (75,8 %), цефалгический (65,8 %), пирамидный (15 %), амиостатический (35 %), пароксизмальные, астенические и другие расстройства (рис. 1).

Один из наиболее часто встречаемых симптомокомплексов — атактический — имел место у 75,7 % больных и был представлен вестибуло-атактическими (28,3 % случаев) и мозжечково-атактическими (47,5 %) нарушениями. Последние занимают первое место в структуре атактического симптомокомплекса и прогрессируют с увеличением длительности ХАИ. Вестибуло-атактические нарушения наиболее свойственны больным с меньшими сроками злоупотребления алко-

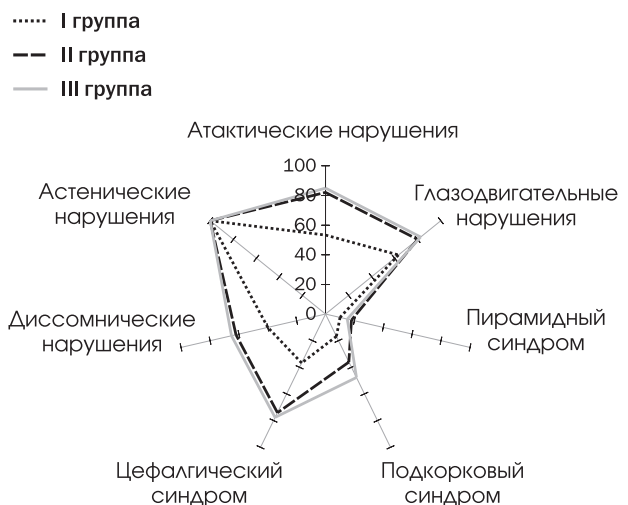


Рис. 1. Особенности энцефалопатического синдрома у больных с ХАИ

голем. Мозжечковий синдром чаще всего имеет постепенное развитие и тенденцию к прогрессивности. Следует отметить, что с увеличением сроков алкоголизации нарастает частота и выраженность его симптомов.

Цефалгический синдром согласно анамнезу чаще всего был составляющей абстинентного синдрома. Особенности цефалгического синдрома являются его полиморфность, непостоянство, в большинстве случаев — связь с отсутствием приема спиртного, на фоне эмоционального состояния астенического, тревожно-депрессивного характера. В клиническом оформлении головной боли участвуют вазомоторные механизмы, токсико-метаболические нарушения, венозная дисгемия, внутричерепная гипертензия. Так, наиболее часто мы выявляли токсико-метаболическую цефалгию (64 % больных). Она представляла собой давящую, ломящую, тупую боль, которая сопровождалась состоянием дурноты, ощущением «несвежести» головы, иногда несистемным головокружением, потемнением в глазах, бледностью кожных покровов, вялостью, шумом, звоном в голове. По локализации чаще всего это были височно-теменные или диффузные головные боли. Цефалгии «напряжения», обусловленные преимущественно натяжением мышц мягких покровов головы, отмечали у 27 больных. Клинически боль напряжения характеризовалась как «ощущение сдавления, каски или обруча на голове», болезненность кожи. Такая боль чаще имела двустороннюю диффузную локализацию с максимумом интенсивности в затылке и темени. Наличие выраженных астенических, тревожных, депрессивных и ипохондрических расстройств создавало благоприятный фон для развития мышечной боли. Головная боль могла быть кратковременной и проходила после отдыха или принятия дозы спиртных напитков, в результате чего улучшалось настроение, снималось мышечное напряжение. Чаще всего такая головная боль была длительной (весь день), а иногда возникала в ночные часы. При длительной головной боли даже низкой интенсивности у больных повышалась чувствительность к внешним раздражителям (громким звукам, яркому свету), усиливались уже имеющиеся эмоциональные нарушения, что усугубляло выраженность цефалгии, образуя порочный круг. У 8 обследованных головная боль была связана с внутричерепной гипертензией. Такая боль чаще локализовалась в лобной и височной области, имела распирающий характер, сопровождалась чувством давления на глаза, тошнотой, иногда рвотой, головокружением. Наблюдалась болезненность при движении глазных яблок и надавливании на них, диссоциация сухожильных рефлексов, торпидность брюшных. Характерные клинические проявления часто сочетались с расширением вен сетчатки или с признаками застойных дис-

ков зрительных нервов. При ЭхоЭГ регистрировали появление двухфазного или многозубчатого М-Эхо-комплекса с расширенным основанием. Рентгеновская компьютерная томография (КТ) головного мозга выявляла расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств головного мозга. Между выраженностью клинических проявлений внутричерепной гипертензии и ее верификацией с помощью дополнительных методов исследования корреляционная зависимость не всегда выявлялась, то есть наличие расширения желудочков или Эхо-комплекса могло свидетельствовать о внутричерепной гипертензии лишь при соответствующей клинической картине. В противном случае подобные нейровизуализационные находки расценивали как признаки атрофии вещества головного мозга. Одним из вариантов головных болей была сосудистая цефалгия. Ее характеризовали как пульсирующую в висках или затылке, она сопровождалась шумом в ушах, головокружением. Нами отмечено, что у 6 больных цефалгии были связаны с венозной дисциркуляцией и характеризовались тяжестью в голове или распирающей диффузной болью, иногда с преимущественной локализацией в затылке, особенно в утренние часы. На глазном дне у таких больных регистрировали расширение вен, а инструментальные гемодинамические исследования подтверждали наличие венозной дисциркуляции.

Таким образом, в клиническом оформлении головной боли участвуют вазомоторные механизмы, токсико-метаболические нарушения, венозная дисгемия, внутричерепная гипертензия. В силу этого головная боль имела полиморфный характер (распирающая, давящая, ломящая, сжимающая), сопровождалась тошнотой, гиперракузией и другими ощущениями. Цефалгический синдром у больных 1-й группы с ХАИ выявляли только при активном опросе (у 36,7 % больных). Чаще всего он был обусловлен вазомоторными нарушениями, связанными с изменением сосудистого тонуса артерий и вен, подтверждением чего служили показатели ультразвуковой транскраниальной доплерографии и реоэнцефалографии (у 80 % больных). Во 2-й и 3-й группах больных цефалгический синдром выявляли гораздо чаще (в 74,0 и 77,5 % случаев соответственно), преимущественно — в виде сочетания вазомоторной и токсико-метаболической цефалгий. С прогрессированием заболевания и усугублением когнитивных и мнестических нарушений возникновение цефалгии напряжения облегчалось за счет необходимости повышения концентрации внимания для выполнения привычной ранее умственной деятельности. Головная боль, связанная с внутричерепной гипертензией, диагностирована у 15 % больных 2-й и 3-й групп. Цефалгии, связанные с венозной дисциркуляцией, также чаще диагностировали у больных этих групп.

Глазодвигательные расстройства различной степени выраженности выявлены у 76,7 % больных, что свидетельствует о заинтересованности стволовых структур и наличии ликворно-венозной дисциркуляции. У 56,7 % обследованных выявляли тремор рук, век, кончика языка. В начале развития хронического алкоголизма (в первые 5 лет) 53 % больных отмечали усиление эссенциального тремора рук, век, кончика языка, напоминающего невротический. Постепенно, с увеличением длительности злоупотребления, тремор рук приобретал черты церебеллярного и был наиболее выражен у 27,5 % больных 3-й группы. Особенность пирамидного синдрома, выявленного у 50,8 % больных, проявлялась в его умеренной манифестации. У 35 % обследованных регистрировали легкий акинетико-ригидный синдром. Подкорковые нарушения имели место во всех группах больных (в 16,7; 36,0 и 47,5 % случаев соответственно). Из пароксизмальных расстройств у обследованных отмечали судорожный синдром и синдром амнезии. Алкогольные амнезии принимали вид палимпсестов у всех обследованных лиц. Судорожный синдром диагностирован при наличии эпилептиформных припадков, сопровождающихся тонико-клоническими судорогами с потерей сознания у 15 % больных. Особенностью судорожного синдрома было отсутствие на ЭЭГ характерной эпилептической активности.

Расстройства вегетативной нервной системы наиболее часто отмечали в структуре синдрома вегетативно-сосудистой дистонии (ВСД) у 60,8 % пациентов: в 1-й группе — у 86,7 % больных, во 2-й — у 44 %, в 3-й — у 62,5 %. Выделили два типа течения ВСД — перманентный и пароксизмальный, проявляющийся типичными вегетативно-висцеральными пароксизмами. Вегетативно-сосудистые пароксизмы отмечены у 42,5 % больных, из них пароксизмы симпатoadреналового характера имели место у 50,9 % больных, вагоинсулярного характера — у 11,7 %, смешанного характера — у 37,3 % больных. С увеличением длительности злоупотребления алкоголем начинали преобладать приступы симпатoadреналовой направленности, что косвенно указывает на активацию симпатoadреналовой системы. По данным нашего обследования, перманентный тип течения ВСД чаще всего имел место у больных с меньшей длительностью заболевания, по мере прогрессирования ХАИ к нему присоединялись пароксизмы. Так, если в 1-й группе перманентный тип течения отмечали у 60 % обследованных, то во 2-й и 3-й — у 4 и 5 % обследованных соответственно. Диссомнический синдром у больных с ХАИ в виде трудности засыпания, поверхностного сна с частыми пробуждениями, бессонницы наблюдали у 57,5 % пациентов. Больных беспокоили тревожные сновидения, подавленность и тревога после пробуждения. Нарушения ночного сна, согласно анамнезу, максимально выражены во вре-

мя абстинентного синдрома. Во время ремиссии диссомния была субъективно менее выражена. Диссомнический синдром практически одинаково часто встречался во всех обследованных группах (в 40; 62 и 65 % случаев соответственно).

Особенностью течения вегетативных нарушений у больных является стойкость функциональных сдвигов, которая вызывает расстройства в разных органах и тканях. Наиболее яркими проявлениями вегетативной дисфункции были астенические (100,0 %), мнестические (79,2 %), тревожно-фобические (73,3 %), ипохондрические (35,0 %), неврастенические (23,3 %) и другие нарушения. Астенические нарушения ассоциировались с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и т. д., неврастенические — с жалобами на повышенную раздражительность, эмоциональную лабильность, немотивированные приступы гнева, ипохондрические — с жалобами на снижение настроения, безразличие к близким, к собственному здоровью (у 35 % обследованных). Тревожно-фобические нарушения характеризовались чувством немотивированного страха, тревоги, «плохого предчувствия». Достаточно часто в клинической картине обследованных больных наблюдали мнестические нарушения, которые, прежде всего, выявлялись в виде расстройств памяти, преимущественно на текущие события, нарушения внимания, невозможности сосредоточиться. Снижение памяти и внимания отмечали у 79,5 % больных. У больных 1-й группы профессиональная память и память на события, произошедшие в предыдущие годы, не страдали. По мере прогрессирования заболевания расстройства памяти усугублялись, и в 3-й группе развивались выраженные мнестические нарушения. У всех больных выявлены различной степени выраженности нарушения интеллекта. Больные жаловались на снижение умственной работоспособности. Объективно выявляли снижение способности к анализу, синтезу, обобщению, замедление мыслительных процессов. У 5 больных 3-й группы обнаружили нарушение счета, причем в пределах десятка счет сохранялся, нарушалось выполнение простых арифметических действий при «переходе через десяток». У части больных (49 %) наблюдали многословие, больные повторяли отдельные фразы, мысли, затем «теряли нить разговора, мысль», быстро истощались, забывали, о чем хотели сказать в начале. Четверть больных неохотно вступали в беседу, вели себя настороженно. Особенно эти изменения были выражены у больных 3-й группы. Таким образом, у больных с ХАИ мы наблюдали прогрессирующее снижение уровня мыслительных процессов.

При исследовании нейрофизиологических показателей установлено, что характер изменений на электроэнцефалограмме чаще всего указывал



Рис. 2. Электроэнцефалограмма больного Б., свидетельствующая о наличии пароксизмальной активности головного мозга



Рис. 3. Электроэнцефалограмма больного С., свидетельствующая о снижении амплитуды α -ритма и повышении удельного веса β -активности

на дисфункцию неспецифических систем и легкие явления раздражения в коре головного мозга (рис. 2). Обнаруженные нами расстройства биоэлектrogenеза отражали дисциркуляторную перестройку головного мозга и были потенциально обратимы, о чем свидетельствует лабильность, неустойчивость их при проведении функциональных проб. Преобладали изменения, которые соответствовали III и IV типу ЭЭГ по классификации Е.А. Жирмунской (рис. 3). Возможно, это отражает усиление восходящих влияний со стороны лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса при ХАИ, наблюдаемое у большинства испытуемых (снижение амплитуды α -ритма и повышение удельного веса β -активности).

При КТ- и МРТ-исследовании головного мозга выявлены изменения параметров желудочковой системы и субарахноидальных пространств, признаки атрофического процесса. Нейровизуализационные признаки атрофии коры головного мозга установлены у 60,3 % больных. В 1-й группе нерезко выраженные изменения ликворосодержащих пространств как проявления корковой атрофии обнаружены у 30 % пациентов, во 2-й группе — у 63,5 %, в 3-й — у 75 % больных. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных 2-й и 3-й групп большая частота и выраженность патологических изменений, причем срок злоупотребления алкоголем у больных этих групп составляет более 10 лет. Наши данные позволяют предположить, что причиной неврологических и когнитивных расстройств при ХАИ являются ликвородинамические нарушения и явления атрофии коры головного мозга, что отмечают и другие исследователи.

Результаты проведенных исследований указывают на интенсификацию СРО во всех группах больных, подтверждением чего было статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания ДК, МДА, увеличение интенсивности БХЛ (рис. 4).

Наиболее значительно эти показатели отличались от контрольных в 1-й группе больных. Так, у больных этой группы на 50,7 % была увеличена

интенсивность БХЛ сыворотки крови, тогда как во 2-й группе — на 41 %, в 3-й — на 22,8 % по сравнению с контрольной группой. Накопление продуктов СРО липидов свидетельствует о напряжении системы антирадикальной защиты организма, что приводит к снижению антиокислительной способности тканей. Это подтверждает достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания SH-групп, гемоглобина, глутатиона, гаптоглобина и активности ферментов, принимающих участие в антирадикальной защите (пероксидаза, каталаза, глутатионпероксидаза) во всех группах больных (табл. 1).

Таким образом, наши исследования доказывают, что в основе патогенетических механизмов развития ХАИ лежит оксидантный стресс, что проявляется интенсификацией процессов ПОЛ и истощением системы антирадикальной защиты организма, с последующими структурно-функциональными изменениями биомембран.

Установлено изменение соотношения фракций фосфолипидов мембран эритроцитов (табл. 2).

Результаты исследования выявили, что в условиях ХАИ происходит изменение структурного рас-



Рис. 4. Показатели состояния СРО липидов у больных с ХАИ

Таблиця 1
Состояние антиоксидантной системы у больных с ХАИ (M ± m)

Показатель	Больные с ХАИ (n = 47)	Контрольная группа (n = 30)
SH-группы, мг%	53,6 ± 1,7*	67,4 ± 1,3
Глутатион, мг%	5,45 ± 0,34*	8,30 ± 0,56
Гаптоглобин, г/л	0,79 ± 0,10*	1,50 ± 0,08
Глутатион-пероксидаза, ММ GSH /1 г Hb	46,80 ± 1,13*	56,14 ± 1,70
Каталаза, кат. число	0,60 ± 0,02*	0,950 ± 0,013
Пероксидаза, с	7,70 ± 0,20*	6,40 ± 0,23

* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

Таблиця 2
Изменение фракций фосфолипидов в эритроцитах у больных с ХАИ (M ± m), процент от общего количества

Группа	ФЭА	ФХ	СМ	ФС	ЛФЭА	ЛФХ	ФИ	КЛ
ХАИ	26,0 ± 1,5	41,6 ± 1,3*	13,5 ± 0,8*	10,3 ± 1,4	5,8 ± 0,9*	5,6 ± 0,7*	5,0 ± 0,3*	0,70 ± 0,01*
Контрольная	24,6 ± 1,3	36,3 ± 1,8	16,4 ± 1,2	8,6 ± 0,8	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	6,9 ± 0,4	0,35 ± 0,01

* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

пределения фосфолипидов мембран эритроцитов. Так, обнаружены динамические нарушения в виде повышения фракций ФХ, ЛФХ, ЛФЭА, КЛ и снижения СМ. Практически не нарушался уровень ФС, ФЭА, ФИ, хотя их процентное содержание было несколько выше у больных с ХАИ. Отмечено значительное повышение в спектре фосфолипидов лизоформ и снижение СМ и ФИ в мембранах эритроцитов, что является характерной структурно-метаболической перестройкой мембраны при стимуляции свободнорадикальной патологии. Повышение уровня фракций, содержащих холин, указывает на увеличение вязкости липидной компоненты мембран, что приводит к уменьшению скорости окислительных ферментных реакций и снижению чувствительности рецепторов к гормонам и нейромедиаторам, нарушению внутриклеточного метаболизма. Учитывая, что важнейшая функция фосфолипидов — структурная, можно предположить увеличение метаболических проявлений этих нарушений.

Данные нашего исследования показывают, что во всех группах больных при ХАИ происходит метаболическая перестройка нейромедиаторных систем возбуждения и торможения, которые, как известно, направлены на обеспечение гомеостатической функции организма. Результаты исследования нейромедиаторных аминокислот — таурина, аспарагина, глутамина, глицина — в сыворотке крови больных при ХАИ свидетельствовали о сниже-

нии содержания как тормозных нейромедиаторных аминокислот (глицин, таурин), так и стимулирующих возбуждающие процессы в организме (глутамин, аспарагин) (рис. 5). Отмеченные изменения в большей мере касались больных 3-й группы.

Проведенные клинико-биохимические исследования выявили, что в основе нарушений функции нервной системы лежит стимуляция СРО липидов, истощение антиоксидантной системы, нарушение окислительного фосфорилирования и биоэнергетического гомеостаза, которые в части

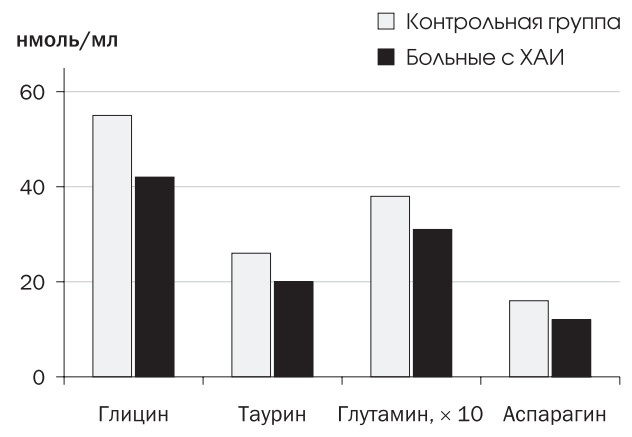


Рис. 5. Содержание нейромедиаторных аминокислот у больных с ХАИ

реклама

реклама

структурних одиниць викликають тканеву гіпоксію, а внаслідок цього — дистрофічні та деструктивні зміни.

Таким чином, особливістю енцефалопатичного синдрому при ХАІ є формування хронічної цереброваскулярної недостаточності (в патогенетичному оформленні якої, за даними додаткових інструментальних та біохімічних методів дослідження, визначену роль грають токсико-дисметаболическі, гіпоксическі, вазомоторні, дисциркуляторні, гіпертензійні та інші механізми дезрегуляції) з об'єктивізуваною органічною неврологічною симптоматикою (атактичні порушення, пірамідна недостаточність, цефалгічний синдром тощо) та вираженою емоційно-вегетативною дисфункцією, в основі яких лежать атрофічні процеси в корі головного мозку.

Позитивним ефектом при застосуванні запропонованої терапії було зменшення скарги астеничного симптомокомплексу. Так, підвищення працездатності, покращення уваги, концентрації, пам'яті відзначали 69 % хворих, особливо в 1-й групі. Скарги на загальну слабкість зменшилися на 58 %, що було характерно для всіх груп досліджуваних. Нормалізацію сну відзначили 48 % пацієнтів.

Складні інтегративні функції мозку, що вимагають чіткої координації діяльності різних корикових областей, відновити непросто. Це підтверджувалося стійким порушенням пам'яті, умовної працездатності, швидкої втомлюваністю та виснаженням уваги у 63 % досліджуваних осіб 2-ї та 3-ї груп. Динаміка частоти найбільш характерних скарг мала тенденцію до зниження. Зменшення інтенсивності головної болю («голова стала легше, світліше») відзначали всі хворі. Такі симптоми, як головний біль, шум в вухах, зникли або значно зменшилися у 58 % хворих. Лікування сприяло покращенню статичної та координаційної функції, зменшенню або повному зникненню тремору пальців рук, в'язкості рухів. Зміни в веге-

тативній сфері мали позитивну тенденцію у всіх досліджуваних хворих. Зменшилися частота та інтенсивність пароксизмів. В результаті комплексного лікування в більшості випадків відзначена незначительна позитивна динаміка основних нейротрофічних функцій.

Таким чином, суб'єктивні дослідження у хворих з ХАІ показали, що у хворих всіх груп були скарги, частота яких значно знизилася після проведеного лікування. Це підтвердили і дані додаткових методів дослідження. ЗЕГ-данні у хворих з ХАІ на фоні проведеної терапії вказували на ранню нормалізацію пароксизмальної активності головного мозку порівняно з хворими, які отримували традиційну терапію (рис. 6).

Застосування терапії сприяло відновленню фізіологічних ритмів при наявності їх зональних відмінностей у хворих з ХАІ (рис. 7), що проявлялося збільшенням амплітуди α -ритму.

Таким чином, за даними клінічних та нейрофункціональних досліджень, на фоні проведеного лікування відзначена позитивна динаміка во всіх групах хворих. Найкращі показники відновлення порушеної функції нервової системи були у хворих першої групи, що свідчить про менше значимі органічні зміни з боку як периферическої, так і центральної нервової системи, а також про метаболічно адаптовану та патогенетично обґрунтовану терапію даної групи хворих. Більш резистентними до змін залишалися хворі 3-ї групи.

Підтвердженням правильності вибору тактики терапії була динаміка біохімічних показників, яка мала позитивну направленість во всіх досліджуваних нами ланках патогенезу ХАІ. По результатах досліджень практично во всіх випадках встановлено підвищення рівня антиокислювальної здатності тканин організму. Про це свідчить збільшення вмісту SH-груп, глутатіону, гаптоглобіна,



Рис. 6. Електроенцефалограма хворого В. в динаміці лікування



Рис. 7. Електроенцефалограма хворого С. в динаміці лікування

Таблиця 3

Состояние оксидантной и антиоксидантной систем при ХАИ в динамике лечения (M ± m)

Группа	БХЛ, импульсы/с	ДК, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл	Общие липиды, г/л	SH-группы, мг%	Глутатион, мг%	Гаптоглобин, г/л
Контрольная	1126,3 ± 70,4	2,20 ± 0,28	1,15 ± 0,20	3,60 ± 0,25	67,4 ± 1,3	8,30 ± 0,56	1,50 ± 0,008
1-я	1290,3 ± 80,4*	2,30 ± 0,40	1,40 ± 0,27	3,80 ± 0,20	58,1 ± 1,4*	6,40 ± 0,35*	1,20 ± 0,06*
2-я	1451,2 ± 90,4*	2,50 ± 0,32	1,60 ± 0,30	3,90 ± 0,40	55,4 ± 1,6*	5,90 ± 0,28*	1,10 ± 0,07*

* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

Таблиця 4

Изменение фракций фосфолипидов в эритроцитах после лечения (M ± m)

Группа	ФЗА	ФХ	СМ	ФС	ЛФЗА	ЛФХ	ФИ	КЛ
Контрольная	24,6 ± 1,3	36,3 ± 1,8	16,4 ± 1,2	8,6 ± 0,8	1,40 ± 0,03	1,30 ± 0,20	6,9 ± 0,4	0,35 ± 0,07
1-я	25,3 ± 1,2	37,6 ± 1,4*	14,4 ± 1,2	8,2 ± 0,9	1,30 ± 0,30	1,60 ± 0,01*	7,4 ± 0,6	0,30 ± 0,06
2-я	18,3 ± 1,7*	40,4 ± 1,5*	12,7 ± 1,9	7,0 ± 0,8	1,80 ± 0,06*	1,80 ± 0,15*	6,5 ± 0,3	0,56 ± 0,03*
3-я	19,4 ± 0,8*	44,5 ± 1,2*	12,3 ± 1,5	6,9 ± 0,5	2,20 ± 0,04*	2,30 ± 0,04*	7,2 ± 0,5	0,70 ± 0,04*

* Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

ДК, МДА, интенсивности БХЛ плазмы. Положительная направленность динамики показателей состояния оксидантно-антиоксидантной системы, ОВП и биоэнергетического гомеостаза, улучшение общего состояния организма установлены у больных всех групп на фоне проводимой патогенетически обоснованной и метаболически адаптированной терапии (табл. 3).

Изучение состояния оксидантной и антиоксидантной систем не выявило в динамике лечения в сыворотке крови повышенного количества МДА, ДК, перекисей, гидроперекисей, свободных радикалов, однако в крови наблюдали снижение содержания SH-групп. Такое распределение свойственно напряжению антиоксидантной системы, но не ее истощению, о чем свидетельствует увеличение БХЛ плазмы.

Определение фракций фосфолипидов в эритроцитах у больных показало, что более значительные изменения в сторону стабилизации мембран эритроцитов происходили в 1-й группе, менее существенные — в 3-й группе в динамике после лечения (табл. 4). Вместе с тем, во всех группах наблюдали повышение уровня лизоформ фосфолипидов, более твердых менее текучих фракций. Это указывает на стимуляцию СРО липидов под воз-

действием алкогольной интоксикации и устойчивые патологические изменения, произошедшие в организме, что требует более длительного лечения данной категории больных.

Выводы

Проведенное комплексное обследование показало, что при коррекции неврологических нарушений, вызванных ХАИ, необходимо учитывать патогенетические механизмы их развития, клиническую картину, длительность злоупотребления алкоголем, данные дополнительных методов обследования и применять дифференцированный подход к выбору терапевтических средств с включением в схему лечения препаратов полифакторного действия — Актовегина и Цераксона. Благодаря уникальным свойствам Цераксон и Актовегин проявляют клиническую эффективность относительно широкого круга патологических состояний нервной системы не только сосудистого нейродегенеративного и инфекционного, но и токсического генеза, что способствует более быстрому восстановлению неврологических функций пациента и его социальной адаптации. Это имеет важное медицинское и социальное значение при реабилитации больных с хроническим алкоголизмом и их лечении.

Литература

1. Аметов А.С., Дадаева Е.Е., Строков И.А. и др. Актювегин в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы // Русск. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 24.— С. 1824—1827.
2. Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 3.— С. 65—70.
3. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия // Therapia.— 2008.— № 2.— С. 53—56.
4. Волошин П.В., Мінко О.І., Лінський І.В. та ін. Епідеміологічна ситуація, що склалася внаслідок розповсюдження залежності від психоактивних речовин в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2001.— Т. 9, вип. 3 (28)— С. 7—9.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии.— СПб: Элбис-СПб, 2000.— 688 с.
6. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Сокол К.М. и др. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза.— Белгород: ООО «Полисинтез», 2001.— 523 с.

О.О. ТЕСЛЕНКО

Харківський національний медичний університет

Клініко-діагностичні та терапевтичні особливості алкогольної енцефалопатії

Досліджено клініко-патогенетичні механізми розвитку неврологічних порушень унаслідок зловживання алкоголем, а також можливість використання визначених особливостей для оптимізації лікувального процесу. Охарактеризовано основні клінічні неврологічні синдроми, вивчено патогенетичні механізми формування неврологічних порушень шляхом оцінки стану біоелектрогенезу головного мозку, структурних змін головного мозку, стану вільнорадикального окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, динаміки пулу амінокислот, структурних змін мембрани клітини. Оптимізовано схеми лікування із застосуванням препаратів поліфакторної дії — Актювегіну і цитиколіну (Цераксону). Показано позитивну динаміку основних клініко-біохімічних показників під впливом проведеної терапії.

Ключові слова: синдром залежності від алкоголю, клініко-біохімічні показники, динаміка, Актювегін, цитиколін.

О.А. TESLENKO

Kharkiv National Medical University

Clinical diagnostic and therapeutic features of alcohol encephalopathy

The clinical pathogenetic mechanisms of neurological disorders development due to the alcohol abuse have been investigated. The possibilities of defined features application to improve treatment regimen are outlined. The basic clinical neurological syndromes and their features as well as the main pathogenetic mechanisms of the formation of neurological disorders have been revealed by means of estimation of brain bioelectrogenesis, brain structural changes, free radical lipid oxidation state, antioxidant system, free aminoacids pool dynamics, cell membrane structural changes. The treatment regimens with the use of the prophylactic drugs, namely, Actovegin and citicoline have been optimized. Besides, the positive dynamics of the basic clinical biochemical parameters under the influence of the treatment has been demonstrated.

Key words: alcohol dependency syndrome, clinical biochemical parameters, dynamics, Actovegin, citicoline. □



М.М. ПРОКОПІВ, Л.І. СОКОЛОВА

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

ГАМК-ергічна корекція у психоневрології: ретроспектива та сучасність

Висвітлено сучасні погляди на нейротрансмісію медіаторів у головному мозку, патофізіологічні зміни ГАМК-ергічної передачі при низці захворювань. Проведено аналіз наукових публікацій щодо використання препаратів, які мають коригувальний вплив саме на ці ланки патофізіологічних змін. Доведено доцільність використання фенібуту при деяких психоневрологічних захворюваннях.

Ключові слова: нейротрансмітерна система, ГАМК-ергічна передача, психоневрологічні захворювання, лікування, фенібут.

Більшість захворювань головного мозку пов'язані з порушенням збуджувальних і гальмівних процесів. Це відбувається за наявності як органічних уражень головного мозку (інсультів, травм), так і функціональних захворювань (неврозів, межових станів). Вивченню гальмівно-збуджувальних процесів присвячено чимало фундаментальних і клінічних досліджень.

Одним із медіаторів гальмівної групи є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК). Серед амінокислот ГАМК — це основний і унікальний нейромедіатор, який бере участь у процесах центрального гальмування. У 1950 р. Ю. Робертс уперше виявив її в мозку. У 1963 р. в експерименті на тваринах англійському вченому К. Крневичу вдалося встановити гальмувальний вплив ГАМК на нервову передачу. Японські дослідники виявили, що ГАМК може гальмувати не лише викликані, а й спонтанні потенціали як кори головного мозку, так і інших ділянок мозку. ГАМК синтезується і виділяється саме в тих ядрах мозку, які відповідають за його гальмування. Вважають, що 30—50 % гальмувальних імпульсів забезпечує саме ГАМК, котра синтезується в цитоплазмі нейронів мозку та з потоком нервового імпульсу виділяється до синаптичної щілини.

Існують два підтипи рецепторів, з котрими взаємодіє ГАМК: ГАМК-А-рецептори відповідають за швидку інгібіторну відповідь (це хлорний канал, керований лігандом) та ГАМК-В-рецептори, які пов'язані з G-протеїном та існують не лише в нейронах і глії, а й поза центральною нервовою системою (ЦНС). ГАМК-рецептори оточені іншими рецепторами, які регулюють процес гальмування. Це рецептори барбітуратів, бензодіазепінів, котрі виявляють міорелаксаційну, седативну та протисудомну дію. В судинах головного мозку також існує система синтезу та деградації ГАМК. Нейротрансмісія ГАМК спричиняє відкриття клітинних каналів, посилення надходження крізь постсинаптичну мембрану негативно заряджених іонів хлору і виникнення гіперполяризації, тобто гальмування.

ГАМК виконує в мозку також інші вкрай важливі фізіологічні та біохімічні функції. Вона бере участь у багатьох обмінних процесах: впливає на транспорт та утилізацію глюкози, збільшує надходження кисню до клітин, утворення АТФ, тобто підвищує стійкість клітин мозку до кисневого голодання, активує синтез білків, енергетичні процеси, поліпшує кровопостачання головного мозку. Ці медіаторні та метаболічні властивості ГАМК зацікавили фармакологів.

Першою спробою медикаментозного використання активатора рецепторів ГАМК був створений японськими вченими препарат Гаммалон, який яв-

© М.М. Прокопів, Л.І. Соколова, 2013

ляв собою ГАМК у чистому вигляді. Пізніше з'явився російський аналог — Аміналон. У 1963 р. бельгійські фармакологи створили сполуку, яка являла собою поєднання ГАМК з додатковими радикалами (Ноотропіл). Дослідження препарату виявило його позитивний вплив на пам'ять, мислення, процес навчання та інші вищі мозкові функції. Це сприяло появі у 1972 р. терміна «ноотропні препарати» (noos — розум, tropos — спорідненість). Згідно з оцінкою експертів ВООЗ ноотропні препарати активують здатність до навчання, поліпшують пам'ять та розумову діяльність, а також підвищують стійкість мозку до агресивних впливів.

В основі ноотропних препаратів лежать три механізми впливу: відновлення балансу між збуджувальними та гальмівними процесами у головному мозку, активація обмінних та енергетичних процесів, підвищення стійкості нейронів до кисневого голодання та мембранотоксичних впливів. Ці препарати досить популярні і застосовуються при різних неврологічних захворюваннях, травмах головного мозку, психічних хворобах, хронічному алкоголізмі. Ймовірно, в майбутньому буде розкрито повністю їх механізм дії і їх будуть застосовувати для лікування наслідків захворювань мозку і запобігання його старінню. Нині у понад 30 міжнародних науково-дослідних центрах триває пошук нових та вивчення впливу вже відомих нейропротекторних препаратів при різних гострих і хронічних захворюваннях.

Як відомо, ГАМК у чистому вигляді не розчиняється у жирах, що знижує її надходження до мозку. Для кращого проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, а відповідно, для кращого проникнення у речовину мозку необхідно було приєднати до молекули ГАМК розчинний у жирах радикал. Ленінградський фармаколог професор І.П. Лапін запропонував ввести до складу молекули ГАМК добре розчинний у жирах фенільний радикал. Так було створено фенібут, котрий являє собою гідрохлорид бета-феніл-гамма-аміномасляну кислоту. Ця сполука чинить позитивну фармакологічну дію: полегшує передачу імпульсів у ЦНС шляхом безпосереднього впливу на ГАМК-ергічні рецептори та використовується як антигіпоксикант та антиамнестичний засіб; має властивості денного транквілізатора, зменшує вираженість когнітивних розладів, тривоги, страху, нормалізує сон, поліпшує фізичну та розумову діяльність, має властивості антиконвульсанта. Виявлено її ефективність у лікуванні вегетативних порушень. Водночас препарат не має побічної збуджувальної дії.

У літературі є дані про різні дослідження, які проводили для вивчення ефективності фенібуту. Голова комісії з нейротропних та психотропних лікарських засобів ДФЦ МОЗ України д. м. н. проф. Л. Громов [4], характеризуючи різні препарати, так висловився про фенібут: «За клінічним спектром і механіз-

мом дії фенібут займає дещо відокремлене положення у структурі цих препаратів, оскільки разом з високими ноотропними властивостями фенібут є високоєфективним, швидкодіючим препаратом, який практично не має небажаних супутніх явищ, характерних для транквілізаторів, антидепресантів, психостимуляторів».

Експериментальні та клінічні дослідження виявили, що фенібут має седативну дію, анальгетичний вплив, стимулює процеси навчання і пам'яті, підвищує фізичну працездатність, а також має транквілізувальну дію. Помітне послаблення симптомів тривоги, страху, підвищеної емоційної збудливості спостерігають переважно у хворих з астенічними синдромами. Фенібуту притаманна виражена антигіпоксична дія і здатність збільшувати вміст глюкози в мозку. Порівняльні дослідження [2] показали, що за ноотропною (антигіпоксичною та антиамнестичною) і вазотропною (зникнення головного болю, запаморочення, вегетативної лабільності) дією фенібут перевищує пірацетам. Транквілізувальний ефект фенібуту виявляється паралельно з ноотропною дією.

Численні клінічні дані [11, 12] свідчать про те, що фенібут найефективніший при станах астенії (неврози і психопатії, постінсультні й посттравматичні стани, інтоксикації, зокрема алкогольна). Автори зазначають, що на відміну від пірацетама та Аміналону, фенібут не виявляє психостимулювальної дії (підвищення дратівливості і тривожності, порушення сну та інші ефекти переважно небажаного характеру). Важливо, що клінічна ефективність фенібуту виявляється в перші години і дні лікування на відміну від пірацетама та Аміналону, дія яких відбувається повільно — протягом одного-двох тижнів курсу лікування.

З огляду на широту спектра клінічної дії, а також високу безпечність, фенібут є засобом вибору в дитячій психіатрії та неврології. Препарат застосовують при логоневрозах, тіках функціонального та органічного походження у дітей. У дорослих його використовують при підвищенні м'язового тону у постінсультних хворих, тривожно-астенічних станах при неврозах і психопатіях, порушеннях сну у осіб, які страждають на неврози, судинні та сенільні психози, депресивних і тривожно-депресивних станах, неврозах і реактивних психозах, гіпоманіакальних станах, у комплексній терапії алкоголізму, для запобігання побічним ефектам під час електросудомної терапії, як заспокійливий засіб перед травмівними діагностичними процедурами і хірургічним втручанням, з метою потенціювання дії нейролептиків і барбітуратів.

В аналітичному огляді О.Г. Сиропятова та співавт. [11] наголошується, що численні експериментальні та клінічні дослідження підтверджують важливе значення нейрохімічного компонента в патогенезі виникнення тривоги, зокрема таких медіа-

торів, як ГАМК та серотонін. Стан тривоги — це результат не дисфункції однієї нейротрансмітерної системи, а дизрегуляції низки систем. До патогенезу залучено гіпоталамічні, лімбічні й кортикальні структури, катехоламінергічні, серотонінергічні та ГАМК-ергічні шляхи. ГАМК-ергічна система посідає особливе місце. На рецепторний комплекс ГАМК можуть впливати різні сполуки — як агоністи, так і антагоністи. Блокування бензодіазепінових рецепторів призводить до розвитку тривожно-фобічних порушень, а більшість місць їх зв'язування розташовані у лімбічній системі.

У клінічних дослідженнях щодо лікування тривожних розладів використано бензодіазепінові транквілізатори. Висока анксиолітична активність та поліпшення сну зробили їх досить популярними. Однак препарати цього ряду інколи можуть спричинити залежність від них. Це спонукає до пошуку нових препаратів, які б впливали на ГАМК-ергічну систему, але не мали негативних бензодіазепінових виявів. Відомо, що ноотропні препарати також покращують ГАМК-ергічну нейротрансмітерну передачу, а експериментальні дослідження фенібуту підтвердили його помірну седативну дію, зменшення напруженості, тривоги, страху, дратівливості та позитивний вплив на нормалізацію сну [13].

За даними Л.С. Мехилане та співавт. [6], які порівняли вплив фенібуту та діазепаму при психічних розладах у дітей, фенібут впливає як на психічні, емоційні, вегетативні порушення, так і на функціональні гіперкінези та інші невротичні розлади. На відміну від вираженої седативної дії діазепаму в дітей у разі застосування фенібуту цього не виявляли. Ці ж автори [7] встановили, що ефективність фенібуту в дорослих порівнянн з такою діазепаму та пірацетаму. В цьому дослідженні продемонстровано доцільність одночасного використання фенібуту та діазепаму, а також зазначено, що фенібут — це препарат вибору для лікування тривожних розладів у загальній медичній практиці.

У Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України проведено дослідження, метою якого було виявлення вегетативної дисфункції, стану захисно-приспосувальних механізмів та вивчення ефективності застосування фенібуту в жінок з клімактеричним синдромом (КС) [8]. Обстежили 30 жінок з КС віком від 48 до 64 років, у яких виявили ознаки вегетативної дисфункції. Для її оцінки застосували опитувальник Вейна, вегетативний індекс Кердо, записували кардіоінтервалограму, індекс вегетативної рівноваги, індекс напруженості, проводили моніторинг ЕКГ. Стан пам'яті та концентрації уваги оцінювали за шкалою МоСА. Всім пацієнткам призначали фенібут у дозі 250 мг тричі на добу впродовж 2 міс. Результати проведеного дослідження дають підстави стверджувати, що КС характеризується порушенням нейровегетативної адап-

тації організму жінки, що виражається появою вегетативної дисфункції зі зміщенням вегетативного балансу в бік переважання симпатичної активності вегетативної нервової системи. Тяжкість стану жінок зумовлена зниженням ефективності регуляторного впливу нейрогуморальних систем на функцію серця та судин. Застосування у схемі лікування фенібуту сприяє фармакологічній модуляції вегетативної активності й нормалізації впливу на апарат кровообігу, що дало змогу знизити частоту вегетативних порушень та рівень стресу в жінок з КС. Отже, фенібут виявляв вегетостабілізуючу дію, яка сприяла поліпшенню функціонального стану серцево-судинної системи, зокрема зниженню артеріального тиску.

Водночас відомо, що при КС наявні не лише вегетативні порушення. Ослаблення впливу кори щодо контролю підкіркових утворень, активація аферентних вісцеральних та соматичних систем, гормональний і нейромедіаторний дисбаланс спричиняють виникнення різних розладів, найчастіше больових порушень. Біль — це суб'єктивне сприйняття порушень системних процесів в організмі. Жодне інше відчуття не супроводжується такими негативними емоціями, як біль. Емоційне забарвлення болю пов'язане з активацією кори та лімбіко-гіпоталамічних структур мозку. Антиноцицептивні нейрони розташовані переважно у стовбурі мозку. Опіоїдні пептиди, зв'язуючись з опіоїдними рецепторами, спричиняють знеболювальний ефект. Активація ділянок мозку, де локалізуються зазначені рецептори (гіпоталамус, лімбічна система, кора лобової частки мозку), дає знеболювальний ефект. У проведених на мишах дослідженнях встановлено, що ноотропні препарати підвищують поріг больової чутливості [1].

З огляду на провідну роль ЦНС у регуляції адаптивної діяльності та специфічні фармакологічні властивості ноотропних препаратів, можна припустити, що застосування фенібуту в клінічних ситуаціях поєднання больового синдрому та психо вегетативних розладів доцільне. В.В. Поворознюк та Т.В. Орлик вивчали вплив фенібуту на вертеброгенний больовий синдром та якість життя жінок у постменопаузальний період [9]. У дослідження було включено 75 жінок віком 45—65 років з клінічними виявами остеохондрозу шийного і грудного відділів хребта на тлі КС. Застосування фенібуту в комплексному лікуванні вертебрального больового синдрому сприяло зменшенню вираженості больового синдрому в шийному та грудному відділах хребта, головного болю, поліпшенню розумової діяльності, працездатності, нормалізації сну та вегетативного тону, підвищенню якості життя, причому більш виражено у разі застосування добової дози 750 мг. Отже, фенібут — ефективний та безпечний препарат у комплексному лікуванні больового синдрому в жінок у постменопаузальний період.

Невротичні розлади — частий супутник закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ). О.С. Глебова та О.В. Ткаченко зазначають, що у 50—70 % хворих, які перенесли легку ЗЧМТ, у віддалений період виникають невротичні та соціально-дезадаптивні розлади, котрі погіршують якість життя пацієнтів і знижують ефективність праці [3]. З метою вивчення та корекції цих порушень проведено клініко-неврологічне дослідження 62 хворих, які перенесли легку ЗЧМТ. Хворих було розподілено на дві групи залежно від способу лікування, яке тривало в умовах стаціонару 10—15 днів та амбулаторно 2 міс. Дослідження виявили, що використання фенібуту у віддалений період ЗЧМТ у комплексному лікуванні пацієнтів, які страждають на невротичні та соціально-дезадаптивні розлади, ефективно. Отримані результати досліджень дають підстави рекомендувати використання фенібуту в комплексному лікуванні у віддалений період ЗЧМТ хворих, які мають невротичні та соціально-дезадаптивні розлади.

О.І. Лукач та В.В. Кузнецов у ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» провели дослідження впливу фенібуту на церебральну гемодинаміку та нейропсихічну діяльність у хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у каротидному басейні у ранній реабілітаційний період (до 2 років після гострого періоду) [5]. У 26 хворих здійснили: оцінку неврологічного статусу, СКТ чи МРТ головного мозку, дослідження мозкової гемодинаміки за допомогою ультразвукових та електрофізіологічних методів, біохімічні аналізи крові, психологічні та когнітивні дослідження. Результати засвідчили, що під впливом фенібуту у хворих активізуються психоемоційні та мнестичні функції: у 60 % поліпшується загальне самопочуття, у 58 % — підвищується загальне тло настрою, у 83 % — активізується короткочасна пам'ять, у 59 % — зменшується вираженість депресії. Зміни церебральної гемодинаміки під впливом фенібуту характеризуються півкульовими особливостями: у хворих з локалізацією ішемічного вогнища в лівій півкулі відзначено статистично достовірне збільшення лінійної систолічної швидкості кровотоку у гетеролатеральних щодо вогнища ураження судинах каротидного басейну (внутрішній сонний і задній

мозковій артерії) та двох хребтових артерій; у хворих з локалізацією ішемічного вогнища в правому каротидному басейні підвищується лінійна систолічна швидкість кровотоку в іпсилатеральних щодо вогнища ураження судинах каротидного і вертебробазиллярного басейнів.

За даними ВООЗ, упродовж життя до 20 % населення зазнають хоча б один напад паніки. Досить часто вона поєднується з депресією. На останню страждає близько 200 млн осіб. Проблема депресії та психоемоційних розладів значно загострилася останніми роками. Статистичні дані свідчать, що частота цих станів значно перевищує частоту артеріальної гіпертензії. Ці порушення супроводжують багато захворювань, але переважно неврологічні. О.А. Селезньова та співавт. [10] провели обстеження 138 пацієнтів, які перебували на лікуванні у клініці нервових хвороб з приводу неврологічних захворювань. У пацієнтів виявлено астено-депресивний з переважанням явищ астенії нервової системи (41,8 %) і тривожно-депресивний (34,3 %) синдроми. Виявлено, що приєднання до депресії симптомів тривоги значно погіршувало перебіг основного захворювання та знижувало якість життя хворих. Для корекції цих порушень призначали діазепам та пірацетам (1-ша група хворих) або фенібут (2-га група) по 250 мг тричі на добу, курс — 30 днів. Отримані результати засвідчили вищу ефективність фенібуту порівняно з іншими препаратами, які досліджувалися. Позитивну дію препарату пов'язують з підсиленням функції контролю кортикальних структур унаслідок збільшення ГАМК-ергічної передачі та активації метаболічних процесів.

Висновки

Аналіз клініко-експериментальних даних виявив, що різні препарати, які діють на обмін і функцію ГАМК-ергічної системи, мають широкий спектр психофармакологічної активності. Серед цих препаратів особливе місце посідає фенібут. Цілеспрямоване його використання для фармако-терапії багатьох нервово-психічних захворювань ефективне та обгрунтоване. Проте потрібно провести додаткові дослідження його ефективності та спектра призначення.

Література

1. Ахапкина В.И. Адаптогенное действие ноотропных лекарственных средств при экспериментальном стрессе у животных // Совещание постоянно действующей рабочей группы по космической биологии и медицине. Интеркосмос, Кошице, ЧСФР.— 1990.— С. 50.
2. Бурчинський С.Г. Препарат Ноофен (фенібут): властивості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів

// Ліки.— 2002.— № 1—2.— С. 3—5.

3. Глебова О.С., Ткаченко О.В. Особливості перебігу невротичних та соціально-дезадаптивних розладів у віддалений період закритої черепно-мозкової травми при застосуванні в комплексному лікуванні ГАМК-ергічних препаратів // Укр. вісн. психоневрол.— 2005.— Т. 13, вип. 4 (45).
4. Громов Л. Фармакологічний профіль дії ГАМК-ергічних препаратів у ряду психотропних засобів // Актуальные вопросы психоневрологии. Вісник фармакології та фармації.— 2001.— № 11.

5. Лукач О.И., Кузнецов В.В. Влияние ноофена на психоэмоциональную деятельность и церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт // Укр. вісн. психоневрол.— 2003.— Т. 11, вип. 2 (35).
6. Мехилане Л.С., Ряго Л.Г., Алликметс Л.Х. Изучение эффективности фенибута при лечении психических расстройств у детей.— К.: ООО Олфа, 2002.— Вып. 6.— 11 с.
7. Мехилане Л.С., Ряго Л.Г., Алликметс Л.Х. Эффективность фенибута при лечении больных неврозами и неврозоподобными состояниями.— К.: ООО Олфа, 2002.— Вып. 5.— 32 с.
8. Несукай Е.Г. Диагностика и лечение дисфункции вегетативной нервной системы у женщин с климактерическим синдромом // Укр. кардіол. журн.— 2012.— № 1.
9. Поворознюк В.В., Орлик Т.В. Сучасні принципи діагностики, профілактика та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку.— К., 2008.
10. Селезнева Е.А., Омельченко Р.Я., Селезнева С.В. Лечение тревожных расстройств у больных неврологического профиля // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.— 2012.— Т. 8, № 1.
11. Сиропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Яновский С.С. Место Ноофена в лечении тревожных расстройств у пациентов в общей медицинской практике // Укр. вісн. психоневрол.— 2004.— Т. 12, вип. 1 (38).
12. Статинова Е.А., Омельченко Р.Я., Селезнева С.В. Лечение тревожных расстройств у больных неврологического профиля // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.— 2012.— Т. 8, № 1.— С. 24—26.
13. Шульгина Г.И. Участие ГАМК-эргической нейромедиаторной системы в выработке и реализации внутреннего торможения // Материалы 7-й Междисциплинарной конф. по биологической психиатрии «Стресс и поведение» (Москва, 26—28 февраля 2003 г.).— С. 137—138.

М.М. ПРОКОПИВ, Л.И. СОКОЛОВА

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

ГАМК-эргическая коррекция в психоневрологии: ретроспектива и современность

Освещены современные взгляды на нейротрансмиссию медиаторов в головном мозге, патофизиологические изменения ГАМК-эргической передачи при ряде заболеваний. Проведен анализ научных публикаций относительно использования препаратов, которые имеют корригирующее влияние именно на эти звенья патофизиологических изменений. Доказана целесообразность использования фенибута при некоторых психоневрологических заболеваниях.

Ключевые слова: нейротрансмиттерная система, ГАМК-эргическая передача, психоневрологические заболевания, лечение, фенибут.

M.M. PROKOPYV, L.I. SOKOLOVA

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Gamma aminobutyric acid correction in psychoneurology: retrospective and modern review

The article deals with modern reviews of neurotransmission of brain mediators, pathological physiological changes of GABA transmission under some diseases. The analysis of scientific literature regarding corrective medications application was performed. The application of phenibut for some psychoneurological diseases is justified.

Key words: neuromediator system, GABA transmission, psychoneurological diseases, treatment, phenibut. □



П.В. ВОЛОШИН, Т.М. ВОРОБЬЄВА,
Н.П. ВОЛОШИНА, В.В. ГЕЙКО

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

Влияние физиологической беременности и родов на формирование и течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита как модели рассеянного склероза

Цель — изучить нейроиммуноэндокринные особенности формирования и течения экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита (ЭАЭ) у крыс в ранний и отдаленный послеродовой период.

Материалы и методы. Моделирование ЭАЭ провели у 62 нелинейных белых крыс на основе индукции аутоиммунного энцефаломиелимита посредством активной иммунизации гомогенатом аллогенного спинного мозга с полным адьювантом Фрейнда в дозе 55—60 мг/100 г массы тела. Ежедневно оценивали неврологический статус по 6-балльной шкале в двух группах (девственные и первородившие самки). Забор крови проводили в состоянии диэструса на основании ежедневного исследования влагалищных мазков. Регистрировали показатели иммунного статуса, содержание половых стероидных гормонов, кортикостерона, пролактина, а также ИЛ-2, ФНО- α , ТФР- β 1 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Показано, что моделирование ЭАЭ после родов характеризуется снижением заболеваемости (57,9 %) и течением болезни преимущественно в легкой форме (у 72,7 % иммунизированных животных), в то время как у 73,7 % нерожавших самок развивается тяжелый неврологический дефицит при 86,4 % заболеваемости, уровень летальности при этом составлял 36,8 %. Сделано заключение о благоприятном течении демиелинизирующей патологии на фоне грудного вскармливания потомства, которое в 43 % случаев препятствует формированию демиелинизирующих нарушений.

Выводы. Физиологическая беременность и роды оказывают протективное влияние относительно развития ЭАЭ.

Ключевые слова: экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, рассеянный склероз, заболеваемость, беременность, течение демиелинизирующей патологии.

Поскольку рассеянный склероз (РС) — это хроническое инвалидизирующее заболевание нервной системы, то актуальным является не только поиск эффективных терапевтических стратегий, препятствующих либо замедляющих темп формирования демиелинизирующей патологии, но и обоснование возможностей обеспечения полноценной личной и социальной жизни больных. Заболевание дебютирует в молодом возрасте, а

большинство больных хотели бы иметь детей. Существуют доказательства того, что РС не влияет на биологическую фертильность женщин, однако может способствовать ограничению планирования рождения детей, а также увеличению количества медицинских аборт, основанных на ошибочных представлениях о неблагоприятном влиянии беременности и родов на дальнейшее течение болезни [3, 9]. В медицинской научной литературе нет принципиальных противопоказаний для реализации репродуктивной функции у пациенток с РС [12], более того, превалирует мнение о нейтральном ха-

© П.В. Волошин, Т.М. Воробйова, Н.П. Волошина, В.В. Гейко, 2013

рактуре влияния беременности и родов [6, 13]. Сделано заключение о том, что частота обострений, снижаясь во время беременности, особенно в III триместре, повышается в первые 3 мес после родов, причем общее состояние «года беременности» не отличается от состояния, предшествовавшего ему. Вместе с тем, отмечается благоприятное влияние кормления грудью на общее соматическое состояние и течение демиелинизирующей патологии, например, сокращение очагов демиелинизации на магнитно-резонансной томограмме во время беременности, которое восстанавливается в послеродовой период до исходного уровня [5, 14]. В то же время большинство исследователей не выявили определенного негативного либо позитивного влияния беременности и родов на инвалидизацию, что, по-видимому, связано с отсутствием взаимосвязи между ней и частотой обострений. Вместе с этим, отмечена возможность благоприятного влияния беременности на тяжесть течения РС [10] и показано, что у беременевших женщин риск перехода в фазу прогрессирования (вторично-прогредиентную) в 3,2 раза ниже, чем у небеременевших [3, 6]. Неоднозначность клинических данных, наряду с невозможностью корректного подбора адекватной контрольной группы, обуславливает актуальность и необходимость проведения фундаментальных исследований влияния беременности и родов на течение демиелинизирующей патологии, что имеет важное значение для решения вопроса о том, как реализация репродуктивной функции отражается на последующем темпе и степени инвалидизации у больных РС женщин? В частности, представлялось целесообразным экспериментальное исследование последствий завершенной беременности у животных с моделированием экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ).

Цель работы — изучить нейроиммуноэндокринные особенности формирования и течения ЭАЭ у крыс в ранний и отдаленный послеродовой период.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 62 нелинейных белых самках крыс 5—7-месячного возраста с массой тела в среднем ($200,0 \pm 16,6$) г в соответствии с национальными «Общезтическими принципами экспериментов на животных» (2001), которые согласуются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985).

В качестве модели РС индуцировали ЭАЭ путем активной иммунизации животных энцефалитогенной смесью, приготовленной *extemporae* из гомогената аллогенного спинного мозга с полным адьювантом Фрейнда (Difco Laboratories, США) общим объемом 0,35—0,40 мл в дозе 55—60 мг/100 г

массы тела животного. День инокуляции антигена, осуществляемой в подошвенные поверхности задних конечностей, считали нулевым днем эксперимента; следующие сутки определяли как первый день после иммунизации. В дальнейшем проводили ежедневное взвешивание крыс и оценку их неврологического статуса с регистрацией времени появления первых признаков заболевания, его длительности с учетом сохранности и редукции неврологической симптоматики, а также тяжести течения демиелинизирующей патологии по 6-балльной шкале с определением индивидуальных клинических индексов, результирующей выраженности и распространенности неврологических нарушений в виде спастичности, мышечной слабости, снижения тонуса хвоста, развития атаксии, парезов и параличей конечностей, тремора, дисфункции тазовых органов и дыхательной мускулатуры, бокового положения, тонических и клонических судорог и др. С учетом монофазного характера и спонтанной обратимости экспериментальной модели РС, изучение влияния реализации репродуктивной функции на его течение проводили в ранний и отдаленный послеродовой период.

В первой постановке исследований контрольную группу ($n = 23$) составили иммунизированные самки, содержащиеся изолированно от самцов; опытная группа ($n = 19$) состояла из первородивших самок с ЭАЭ в ранний (от 0 до 5-х суток) послеродовой период.

Для интегративной оценки выраженности неврологического дефицита у отдельного животного за весь период наблюдений рассчитывали кумулятивный индекс болезни в виде суммы индивидуальных клинических индексов [1]. С использованием классификации [1] в нашей модификации на основе средних значений индивидуальных показателей клинических индексов за весь период наблюдений заболевших животных распределили в зависимости от степени выраженности соматоневрологических нарушений в подгруппы: а) легкое течение (от 0,5 до 1,5 балла), б) течение средней тяжести (от 1,6 до 2,5 балла), в) тяжелое течение (от 2,6 до 4,0 баллов), г) очень тяжелое течение (от 4,1 до 5,5 балла), д) летальный исход (6 баллов).

Для выяснения влияния естественно завершенной беременности на формирование ЭАЭ для каждой из групп определяли показатели, характеризующие эффективность моделирования демиелинизирующей патологии: 1) абсолютное и относительное количество заболевших и тяжелобольных животных; 2) длительность латентного периода и манифестации неврологических нарушений у заболевших крыс; 3) средний кумулятивный индекс; 4) средний клинический индекс; 5) средняя длительность заболевания; 6) выраженность и длительность пика неврологических нарушений.

Забор биологических жидкостей для проведения иммунологических и биохимических исследований проводили на 17—25-е сутки моделирования РС путем декапитации животных натошак (с 10:00 до 12:00) в состоянии диэструса, определенного на основании результатов ежедневного исследования влагалищных мазков (длительность эстрального цикла в среднем — 100 ч). В образцах стабилизированной периферической крови крыс определяли общее содержание лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, а также массы лимфоидных органов (тимуса, селезенки) и надпочечников.

В сыворотке крови методом селективной преципитации с использованием ПЭГ-6000 разной концентрации в боратном буфере определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крупного (2,5 %), среднего (4 %) и мелкого (7 %) размера с помощью спектрофотометра «СФ-46» (длина волны — 450 нм), уровень метаболической активности микрофагальной системы естественной неспецифической резистентности (в спонтанном и пирогенал-индуцированном НСТ-тестах нейтрофильных гранулоцитов) — полуколичественным методом по Карлов, индекс его прироста — по формуле $(St - Sp) : Sp \cdot 100\%$ (где St — стимулированный, Sp — спонтанный НСТ-тест). В сыворотке крови с применением наборов реагентов для иммуноферментного анализа («Гранум», Харьков) определяли содержание гормонов (тестостерона, эстрадиола, прогестерона, кортикостерона, пролактина), а также цитокинов (ИЛ-2, ФНО- α , ТФР- β 1) («Вектор-Бест», Россия) на микропланшетном анализаторе GBG Stat FAX 2100 (США).

Результаты обрабатывали статистически с помощью программы MS Excel с использованием непараметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Среди контрольных (девственных) крыс (1-я группа) индукция ЭАЭ приводила к развитию заболевания у 86,4 % (n = 19) половозрелых интактных самок. Уровень летальности составлял 31,6 % (n = 6). Во 2-й группе в послеродовой период частота заболеваемости составляла 57,9 % (n = 11) (рис. 1А).

Течение ЭАЭ в послеродовой период сопровождалось значительно менее выраженными неврологическими нарушениями (рис. 1Б). У одной (9,1 % самки, иммунизированной непосредственно (через несколько часов) после родов, с максимальным размером помета (12 крысят), на 12-е сутки на фоне удовлетворительного физического состояния при естественной лактации наблюдали резкое злокачественное проявление грубого неврологического дефицита, сохраняющегося более 6 сут на уровне 5,5 балла.

Результаты сравнительного анализа влияния естественно завершенной беременности на качественно-временную организацию развития демиелинизирующей патологии свидетельствовали об отсутствии негативных последствий реализации репродуктивной функции в условиях экспериментального моделирования аутоиммунного энцефаломиелита (рис. 2).

Высокодостоверные (p < 0,001) различия в выраженности неврологической симптоматики в период с 10-х по 21-е сутки после иммунизации отражали более легкое течение демиелинизирующей патологии с практическим отсутствием пика (при максимуме клинического индекса — $(0,94 \pm 0,39)$ балла на 17-е сутки после иммунизации) по сравнению с течением ЭАЭ в контрольной группе, характеризовавшимся бурным нарастанием неврологических нарушений, начиная с 10-х суток, с более ранним формированием пика их проявлений (на 13—16-е сутки при средней его тяжести

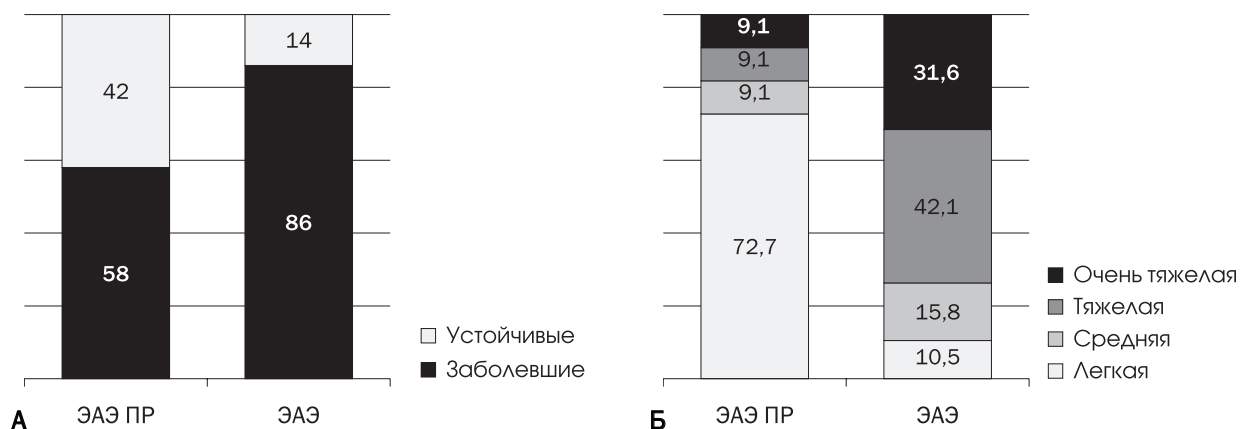
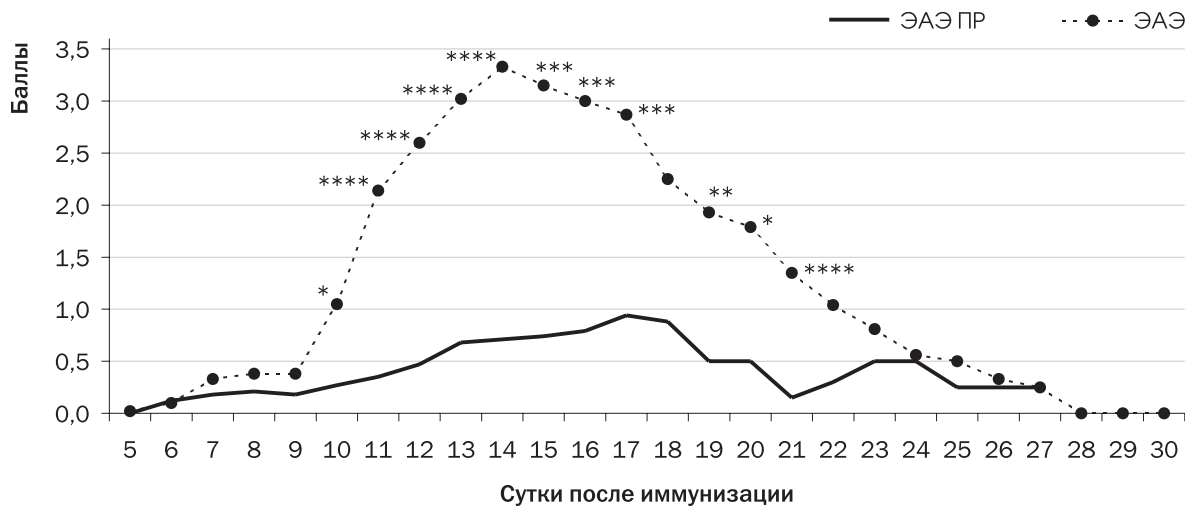


Рис. 1. Количественная и качественная характеристики ЭАЭ у интактных половозрелых самок и у самок в ранний послеродовой период: А — соотношение заболевших и устойчивых самок в группах; Б — соотношение разных степеней тяжести заболевания. ЭАЭ ПР — ЭАЭ, индуцированный в послеродовой период



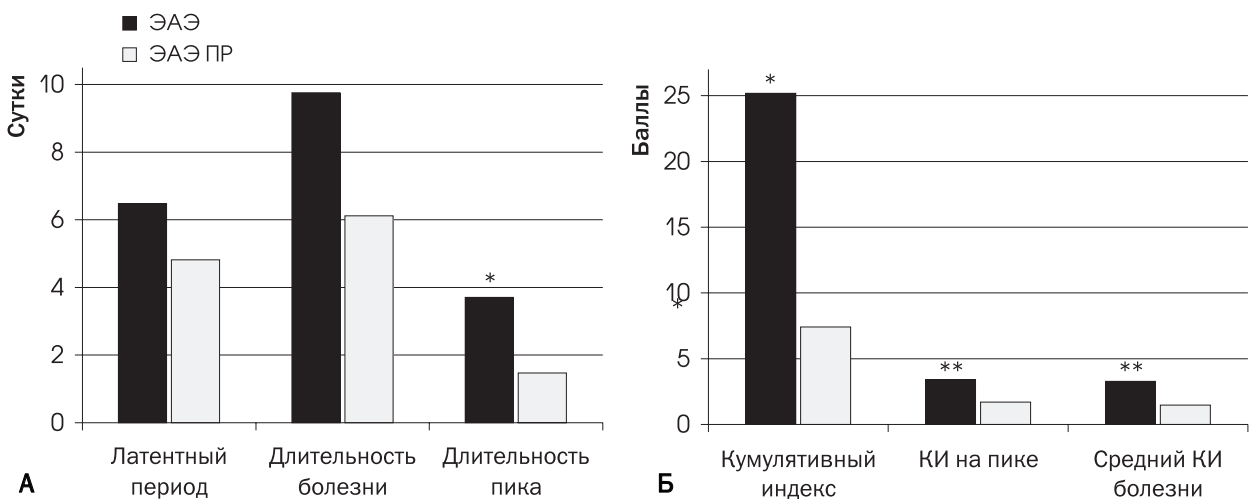
* $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$ по сравнению с группой самок, иммунизированных в послеродовой период

Рис. 2. Влияние физиологической беременности на временную организацию течения демиелинизирующей патологии, индуцированной в ранний послеродовой период

($3,33 \pm 0,52$) балла). В обеих группах к 27-м суткам у выживших животных происходила почти полная редукция неврологических отклонений до ($0,25 \pm 0,05$) балла, а полностью они исчезали к 30-м суткам наблюдений.

У самок после родов установлена тенденция к уменьшению продолжительности периода неврологических нарушений и сокращению длительности их пика в 2,5 раза (рис. 3А). Такие временные характеристики болезни сочетались с достоверно значимыми ($p < 0,001$), сниженными в три раза показателями тяжести ее течения: кумулятивным индексом, средним клиническим индексом, а также индексом на пике (рис. 3Б).

Исследована также роль молочного вскармливания детенышей в развитии неврологических нарушений в условиях ЭАЭ. Показано, что в группе животных, иммунизированных после родов, с отсутствием либо прекращением (по неустановленным причинам) лактации заболевание хотя и протекает в легкой форме, однако в 33 % случаев имеет среднюю степень тяжести (3,17 балла) на пике, длящемся 3 сут, и по динамике формирования неврологического дефицита сопоставима с контрольной группой в отличие от крыс, не прекращавших молочного вскармливания, у которых пик заболевания совпадает с таковым в группе самок, иммунизированных в ранний послеродовой период.



* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ по сравнению с группой самок, иммунизированных в послеродовой период

Рис. 3. Клинические показатели моделирования ЭАЭ: А — временные показатели развития неврологических нарушений; Б — клинические показатели тяжести течения ЭАЭ. КИ — клинический индекс

Вместе с этим, в условиях отсутствия лактации все изучаемые клинические показатели характеризовались повышенными значениями как по сравнению с группой в целом, так и с подгруппой

крыс, вскармливавших свое потомство, что указывает на дополнительный положительный эффект лактации в парадигме влияния беременности на дальнейшее течение ЭАЭ (рис. 4). В данном контексте заслуживает особого внимания факт 100 % заболеваемости самок при отсутствии естественной лактации, тогда как среди кормящих крыс демиелинизирующие нарушения развивались только у 57 %, а остальные животные были устойчивыми к индукции аутоиммунных процессов в период молочного вскармливания детенышей.

Моделирование ЭАЭ в послеродовой период достоверно значимо сопровождалось общим, умеренно повышенным содержанием лейкоцитов ($p < 0,05$), на фоне которого отмечены относительная лимфопения ($p < 0,001$) при нормальном абсолютном содержании основных иммунокомпетентных клеток и нейтрофильный гранулоцитоз ($p < 0,001$), а также повышение количества эозинофилов. Метаболическая активность микрофагальной системы естественной неспецифической резистентности в тесте восстановления нитросинотетразолия характеризовалась «спонтанной» активацией на фоне превентивного стимулирующего действия адьюванта Фрейнда при идентичном контрольному умеренно выраженном индексе ее прироста в условиях дополнительной искусственной стимуляции пирогеналом (таблица).

Показатели гуморальной активности в послеродовой период у иммунизированных самок ни качественно, ни количественно (по содержанию иммуноглобулинов основных классов (A, M, G) и ЦИК разных размеров) не отличались от контроля.

Полученные результаты указывают на некоторую остаточную напряженность клеточного звена иммунитета в данный срок после иммунизации, которая с учетом полной редукции неврологической симптоматики у 90 % болевших животных, вероятно, обусловлена пролонгированным действием полного адьюванта Фрейнда как неспецифического стимулятора иммуногенеза и, находясь в пределах физиологической нормы, не является объективным показателем нарушений вследствие аутоиммунной патологии.

При дифференцированном анализе исследуемых иммунологических показателей у интактных контрольных самок в послеродовой период установлено, что выявленные выше различия обусловлены несколько повышенным общим содержанием лейкоцитов, абсолютным содержанием суммарных лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, а также снижением стимулированного НСТ-теста за счет подгруппы крыс с отсутствием лактации.

Наряду с этим, у болевших самок общий лейкоцитоз, эозинофилия и повышенная концентрация ЦИК также сочетались с отсутствием лактации. В пределах группы с моделированием ЭАЭ, в отли-

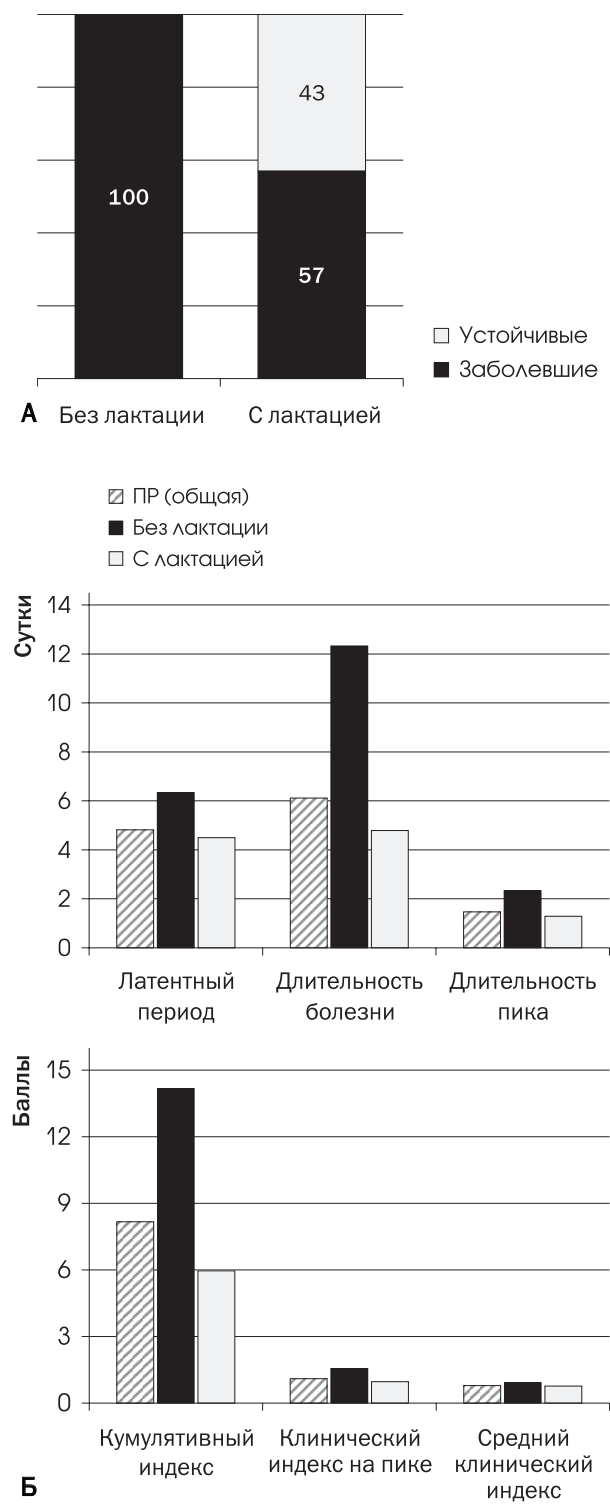


Рис. 4. Влияние молочного вскармливания на клинические показатели моделирования ЭАЭ у самок в ранний послеродовой период: А — заболеваемость; Б — клинические показатели тяжести неврологических нарушений

Т а б л и ц а
Некоторые показатели иммунного статуса самок после завершения молочного вскармливания потомства

Показатель	Контрольная группа			Группа ЭАЭ			
	Общий показатель	Лактация	Без лактации	Общий показатель	Лактация	Без лактации	
Лейкоциты, тыс./мкл	7,0 ± 0,7	6,6 ± 0,8	8,3 ± 0,8	10,1 ± 1,2*	9,8 ± 1,3	11,8 ± 1,2	
Лимфоциты, тыс./мкл	4,9 ± 0,5	4,5 ± 0,5	5,9 ± 1,5	4,6 ± 0,3	4,4 ± 0,3	6,2 ± 0,5	
Лимфоциты, %	70,3 ± 3,5	70,2 ± 3,8	70,5 ± 11,5	52,0 ± 4,4***	51,9 ± 5,2	52,5 ± 1,5	
Нейтрофилы, тыс./мкл	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,9	5,0 ± 1,1**	5,0 ± 1,3	4,5 ± 0,6	
Нейтрофилы, %	26,8 ± 3,5	27,0 ± 3,4	26,0 ± 13,0	44,9 ± 4,2***	46,0 ± 4,7	37,5 ± 1,5	
Эозинофилы, тыс./мкл	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,7 ± 0,0	
Эозинофилы, %	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,5	3,0 ± 0,6	2,6 ± 0,6	5,5 ± 0,5	
ЦИК, усл. ед.	2,5 %	20,3 ± 5,5	20,0 ± 7,2	21,0 ± 7,0	21,3 ± 5,0	17,6 ± 4,8	45,5 ± 13,5*
	4 %	67,5 ± 14,8	65,5 ± 19,7	73,5 ± 17,5	64,5 ± 12,3	59,3 ± 12,8	98,0 ± 42,0*
	7 %	330,4 ± 39,7	325,3 ± 53,6	345,5 ± 27,5	297,6 ± 33,5	262,6 ± 27,1	525,0 ± 32,0*
НСТ-тест, усл. ед.	Sp	20,0 ± 2,2	19,8 ± 3,0	20,5 ± 0,5	64,5 ± 11,3*	70,3 ± 12,1	26,5 ± 21,5
	St	66,5 ± 7,5	71,3 ± 9,2	52,0 ± 3,0	94,9 ± 6,0*	95,2 ± 6,9	92,5 ± 5,5
Индекс прироста НСТ-теста, %	2,8 ± 0,7	3,2 ± 0,9	1,5 ± 0,1	2,7 ± 1,5	1,8 ± 1,3	8,7 ± 7,7	

Различия относительно общего показателя контрольной группы статистически значимы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,001$.

чие от контрольной, наблюдали разнонаправленные средние значения в подгруппах с наличием и без грудного вскармливания потомства, с тенденцией к формированию иммунологических отклонений, сопряженных с отсутствием лактации, в то время как у кормящих самок имела место менее выраженная напряженность разных звеньев иммунитета, что, наряду с отсутствием достоверно значимых различий, позволяет сделать заключение о более благоприятном течении демиелинизирующей патологии на фоне грудного вскармливания потомства.

Принимая во внимание факт спонтанной обратимости ЭАЭ, используемого в качестве модели РС у лабораторных крыс, средняя продолжительность которого ограничивается 30 днями, была предпринята попытка выяснить последствия реализации репродуктивной функции путем сравнительной оценки тяжести течения ЭАЭ у половозрелых самок как девственных, так и у рожавших в отдаленный послеродовой период. Для этого определяли клинические и лабораторные показатели формирования неврологических нарушений у иммунизированных энцефалитогенной смесью самок до спаривания и оплодотворения и после периода беременности, родов и лактации посредством повторной иммунизации, осуществляемой на (80,0 ± 3,0) сутки после первой.

Вторая постановка исследований выполнена на 20 самках 4—5-месячного возраста с конеч-

ной массой тела (218,9 ± 9,4) г. Контрольные группы составили 6 половозрелых интактных самок после завершения молочного вскармливания потомства (1-я группа) и 5 самок (2-я группа), подвергнутые двум иммунизациям вне спаривания и родов в сроки, сопоставимые со сроками моделирования ЭАЭ в основной группе. Из 9 иммунизированных на 25—30-е сутки после родов самок (3-я группа), среди которых у 78 % развилось заболевание со средним клиническим индексом на пике (1,90 ± 0,58) балла, 2 (22 %) не имели признаков соматоневрологических нарушений. Начиная с 20-х суток после иммунизации при среднем индексе (1,39 ± 0,14) балла самок объединяли для спаривания с интактными самцами, в результате чего у 89 % крыс на 23-и—36-е сутки течения ЭАЭ развилась беременность. Одна (11 %) самка не была оплодотворена и исследовалась вне беременности в составе 2-й группы дважды иммунизированных животных. У 2 (33 %) самок наблюдали отказ либо неспособность к лактации (по неуточненным причинам), у 67 % родивших самок период молочного вскармливания потомства продолжался до 30 дней. Биоматериалы для иммуноэндокринных исследований получали на 23—30-е сутки после второй иммунизации в состоянии диэструса.

В сыворотке крови определяли показатели клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической естественной резистентности, содержание половых стероидных гормонов, ИЛ-2 и ФНО- α , яв-

ляющихся показателями активации Т-лимфоцитов и неспецифического воспаления, а также ТФР-β1 как индикатора ограничения болезни.

Анализ соматоневрологического статуса не выявил утяжеления течения демиелинизирующей патологии в условиях повторной иммунизации энцефалитогенной смесью у родивших самок, забеременевших на фоне первично-индуцированного ЭАЭ. Более того, для всех крыс были характерны полное отсутствие визуальной неврологической симптоматики и масса тела, соответствующая актуальному возрастному периоду (6—7 мес) белых крыс, что свидетельствовало либо о бессимптомном варианте благоприятного хронического течения экспериментальной аутоиммунной патологии, либо об отсутствии патологических изменений в деятельности иммунной системы, что могло объясняться как предварительной иммунизацией, так и беременностью на ее фоне, способствовавшими формированию определенной гуморальной среды, включающей блокирующие антитела и другие иммуносупрессорные факторы [4, 7, 8], препятствующие активации аутоиммунных процессов.

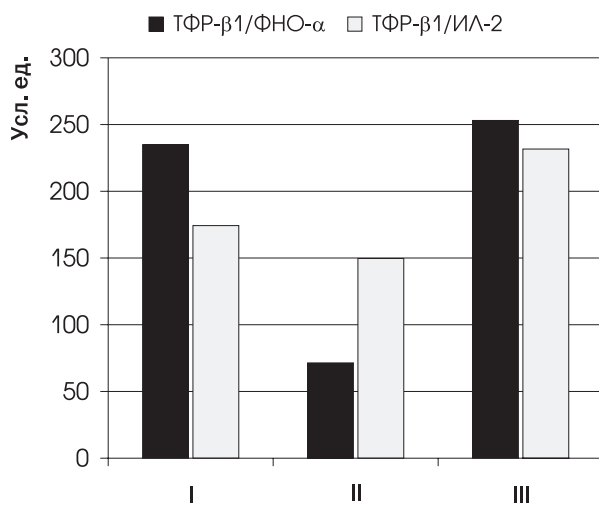
В пользу этого свидетельствует и отсутствие значимых различий в количественном и качественном составе иммунокомпетентных клеток крови в группах иммунизированных самок. Умеренно выраженное повышение содержания ЦИК средних размеров у самок 2-й группы по сравнению с его снижением ($p < 0,01$) в сочетании с несколько повышенной метаболической активностью микрофагальной системы естественной неспецифической резистентности после завершения репродуктив-

ного цикла (3-я группа) на фоне отсутствия признаков демиелинизирующих нарушений отражали процесс стабилизации гуморального звена иммунитета и его элиминирующих функций, а факт снижения ($p < 0,001$) концентрации условно-патогенных комплексов мелких размеров подтверждал положительные эффекты влияния физиологической беременности на организм половозрелых животных, в том числе в условиях моделирования ЭАЭ.

Гормональный статус в условиях повторного моделирования ЭАЭ характеризовался тенденцией к увеличению концентрации половых стероидных гормонов у самок вне беременности при сохранении соотношения содержания тестостерона и эстрадиола и спокойном функционировании гипоталамо-гипофизарно-кортикальной оси эндокринной системы, согласно данным об абсолютной и относительной массе надпочечников и содержания кортикостерона и пролактина независимо от родов. Умеренно повышенное содержание ТФР-β1, ИЛ-2 и ФНО-α в 3-й группе не достигало уровня достоверной значимости. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови было достоверно сниженным во 2-й группе и не отличалось от контроля у беременевших самок 3-й группы, что не противоречит данным о более полном восстановлении иммунологической реактивности и отсутствии негативных последствий у крыс в послеродовой период (рис. 5).

Таким образом, результаты комплексного анализа объективных показателей влияния беременности на течение ЭАЭ выявили лишь функциональный характер последствий иммунизации в сочетании с интеграцией иммуоэндокринных механизмов обеспечения нормально развивающейся беременности, что, наряду с отсутствием клинических проявлений, подтверждает гипотезу о нейтральном характере реализации репродуктивной функции на последующее течение экспериментальной демиелинизирующей патологии и данные об ингибирующем влиянии беременности на развитие ЭАЭ [8, 11].

Обобщение результатов исследования, к сожалению, развеяло оптимизм относительно теоретической возможности проследить нейробиологические механизмы влияния реализации репродуктивной функции на течение экспериментальной демиелинизирующей патологии путем повторной иммунизации одних и тех же животных. По-видимому, это связано с влиянием блокирующих факторов сыворотки крови, в основном, представленных иммуноглобулинами G, которые могут оказывать защитное действие по типу «феномена усиления», нейтрализуя аутоантигены [2]. Связываясь с трансплантационными антигенами комплекса гистосовместимости гомологичной энцефалитогенной ткани, антитела, вероятно, могут оказывать временную защиту от повреждающего действия



* $p < 0,02$; ** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Рис. 5. Соотношение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови самок в условиях моделирования ЭАЭ: I — интактные самки (контроль); II — двукратно иммунизированные самки; III — двукратно иммунизированные самки после родов

цитотоксических лимфоцитов и цитолитических антител, тем самым обеспечивая сдерживающее влияние на развитие аутоагрессивных иммунных процессов. Однако с учетом сложности и определенных ограничений при моделировании экспериментального РС у самок вне беременности и после завершения репродуктивного цикла, отсутствие неврологической симптоматики в сочетании с объективными лабораторными показателями, свидетельствующими о вторичной устойчивости к развитию (либо обострению) демиелинизирующей патологии, очевидно, представляет интерес для дальнейших исследований влияния деторождения на темпы инвалидизации у пациенток, больных РС.

Выводы

Физиологическая беременность и роды оказывают сдерживающее влияние на развитие экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у животных, выражающееся пониженной заболеваемостью и плавным течением преимущественно в легкой форме с отсутствием пика, в отличие от бурного дебюта с манифестацией грубых неврологических нарушений у нерожавших самок. Моделирование ЭАЭ в ранний послеродовой период характеризуется уменьшением длительности болезни и пика проявлений неврологических нарушений, что сопровождается существенным сни-

жением тяжести клинической симптоматики (до $0,70 \pm 0,13$ балла) у 72,7 % иммунизированных животных, в то время как у 73,7 % интактных самок отмечается тяжелая (от 3 до 6 баллов) степень неврологического дефицита и только у 10,5 % — легкое течение (от 0,5 до 1,5 балла).

Естественное грудное вскармливание потомства в 43 % случаев препятствует развитию демиелинизирующих нарушений, в отличие от 100 % заболеваемости в условиях отсутствия лактации, причем клинические показатели течения ЭАЭ сопровождаются увеличением продолжительности и кумулятивного индекса болезни на фоне ее пониженного клинического индекса, характерного для раннего послеродового периода. Разнонаправленные изменения иммунологических показателей у иммунизированных животных имеют тенденцию к формированию клинически значимых отклонений, сопряженных с отсутствием лактации, в то время как у кормящих самок отмечается менее выраженная (в пределах физиологической нормы) остаточная напряженность разных звеньев иммунитета, что наряду с нормализацией соотношения про- и противовоспалительных цитокинов позволяет сделать заключение о более благоприятном течении демиелинизирующей патологии в послеродовой период на фоне грудного вскармливания потомства.

Литература

1. Абдурасулова И.Н., Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Комбинированная блокада NMDA и GLUR1 AMPA-рецепторов уменьшает тяжесть неврологических нарушений и длительность течения экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у крыс // Нейроиммунология.— 2007.— Т. 5, № 1.— С. 4—11.
2. Вершигора А.Е. Общая иммунология: Учебное пособие.— К.: Высш. школа, 1989.— 736 с.
3. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. Дж. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда.— СПб: Политехника, 2001.— 422 с.
4. Duquette P., Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis // Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.— 1993.— N 6.— P. 195—201.
5. Gregg C., Shikar V., Larsen P. et al. Matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS // Neuroscience.— 2007.— Vol. 27 (8).— P. 1812—1823.
6. Hours M., Cortinovis-Tournaire P., Moreau T. et al. The influence of pregnancy on multiple sclerosis, a European multi-centric prospective study. First results // J. Neurol.— 1996.— Vol. 243.— S2 (abstract).
7. James W.H. Rheumatoid arthritis, the contraceptive pill and androgens // Ann. Rheum. Dis.— 1993.— Vol. 52.— P. 470—474.
8. Langer-Gould A., Hideki G., Slansky A. et al. Late pregnancy suppresses relapses in experimental autoimmune encephalomyelitis: Evidence for a suppressive pregnancy-related serum factor // J. Immunol.— 2002.— Vol. 169.— P. 1084—1091.
9. Lee M., O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis // Neurology Neurosurg Psychiatry.— 2008.— Vol. 79.— P. 308—311.
10. McClain M.A. Pregnancy and the post-partum period regulate experimental autoimmune encephalomyelitis through immunoregulatory cytokine production: Dis. ...PhD the Graduate School of The Ohio State University.— 2005.— 111 p.
11. McClain M.A., Gatson N.T.N., Powell N.D., Tracey L. Pregnancy suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis through immunoregulatory cytokine production // Immunology.— 2007.— Vol. 179.— P. 8146—8152.
12. McCombe P.A., Greer J.M. Female reproductive issues in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis.— Publi. online.— 2012.— P. 1—12.
13. Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. et al. Pregnancy and multiple sclerosis: clinical predictors of post-partum relapse // Brain.— 2004.— Vol. 127, N 6.— P. 1353—1360.
14. Waldererveen van M.A.A., Tas M.W., Barkhof F. et al. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis // Neurology.— 1994.— Vol. 44.— P. 327—329.

П.В. ВОЛОШИН, Т.М. ВОРОБІЙОВА, Н.П. ВОЛОШИНА, В.В. ГЕЙКО

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

Вплив фізіологічної вагітності та пологів на формування і перебіг експериментального автоімунного енцефаломієліту як моделі розсіяного склерозу

Мета — вивчити нейроімуноендокринні особливості формування та перебігу експериментального автоімунного енцефаломієліту (ЕАЕ) у щурів у ранній та віддалений післяпологовий період.

Матеріали і методи. Моделювання ЕАЕ здійснювали у 62 нелінійних білих щурів на основі індукції автоімунного енцефаломієліту шляхом активної імунізації гомогенатом алогенного спинного мозку з повним ад'ювантом Фрейнда у дозі 55–60 мг/100 г маси тіла. Щоденно оцінювали неврологічний статус за 6-бальною шкалою в двох групах (незаймані самки і самки, які народили вперше). Забір крові здійснювали у стані дієструсу, визначеного на підставі щоденного дослідження вагінальних мазків. Реєстрували показники імунного статусу, вміст статевих стероїдних гормонів, кортикостерону, пролактину, а також ІЛ-2, ФНП- α , ТФР- β 1 методом імуноферментного аналізу.

Результати. Показано, що моделювання ЕАЕ після пологів характеризується зниженням захворюваності (57,9 %) та перебігом захворювання переважно в легкій формі у 72,7 % імунізованих тварин, тоді як у 73,7 % самок, які не народжували, розвивається тяжкий неврологічний дефіцит при 86,4 % захворюваності. Рівень летальності становив 36,8 %. Зроблено висновок щодо сприятливого перебігу демієлінізувальної патології на тлі грудного вигодовування потомства, яке у 43 % випадків перешкоджає формуванню демієлінізувальних порушень.

Висновки. Фізіологічна вагітність і пологи мають протективний вплив щодо розвитку ЕАЕ.

Ключові слова: експериментальний автоімунний енцефаломієліт, розсіяний склероз, захворюваність, вагітність, перебіг демієлінізувальної патології.

P.V. VOLOSHYN, T.M. VOROBYOVA, N.P. VOLOSHYNA, V.V. GEYKO

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine, Kharkiv

Influence of physiological pregnancy and delivery on forming and clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis as a model of multiple sclerosis

Objective – to study the neuroimmunoendocrinology peculiarities of forming and clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in rats during early and late postnatal periods.

Methods and subjects. The modeling of EAE was performed in 62 non-lineal white rats on the background of induction of autoimmune encephalomyelitis by active immunization of allogeneic spinal cord homogenate with Freund's Complete Adjuvant (CFA) in the doses of 55–60 mg per 100 g body weight with daily evaluation of neurological status on 6-points scale in two compared groups consisted of virgin and first-delivered female rats. Blood sampling was done on the background of daily evaluation of vaginal data. Indexes of the immune status were determined with the content of sex steroid hormones; corticosterone, prolactin, and also IL-2, TNF- α , TGF- β 1 by immunoenzyme method.

Results. It was shown that the modeling of EAE after deliveries was characterized by decreasing of morbidity (57.9 %) and mild clinical course predominantly in 72.7 % of immunized animals while 73.7 % of non-delivered female rats had a severe neurological deficit including 36.8 % of lethal outcomes. The conclusion was done about the favorable course of demyelinating pathology on the background of breast-feeding that in 43 % cases prevents the formation of demyelinating disturbances.

Conclusions. Physiological pregnancy and delivery have the protective influence on the development of EAE.

Key words: experimental autoimmune encephalomyelitis, multiple sclerosis, morbidity, pregnancy, the course of demyelinating pathology.



Т.М. ВОРОБЬЄВА,
А.В. ШЛЯХОВА, Е.В. ВЕСЕЛОВСКАЯ

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

Влияние предшествующей беременности и родов на течение экспериментального энцефаломиелимита у крыс

Цель — исследовать влияние беременности и родов на этологические, эмоциональные показатели и двигательную активность крыс в условиях моделирования рассеянного склероза.

Материалы и методы. Исследования проведены на 20 самках нелинейных белых крыс. Животные, иммунизированные энцефалитогенной смесью, были распределены на две равные экспериментальные группы. Во 2-ю группу вошли самки после родов. Поведение в Суок-тесте, латентный период иммобильности, степень выраженности неврологических расстройств и воспаления задних конечностей регистрировали в исходном состоянии, через 7, 14, 21 и 28 суток после моделирования рассеянного склероза. У самок 2-й группы исследования проводили также через 2 суток после родов.

Результаты. У самок 1-й группы в течение эксперимента снижались уровень тревожности и двигательная активность, что свидетельствует об эмоциональных нарушениях, связанных с развитием болезни, и их трансформации в тревожно-депрессивное состояние. У самок 2-й группы к окончанию эксперимента уровень активности приближался к исходным значениям на фоне сохраняющегося относительно высокого показателя тревожности. Это свидетельствует о более быстром восстановлении физического состояния и сохраняющейся напряженности эмоциональной сферы у крыс после родов, что, возможно, связано с реализацией материнского инстинкта, направленного на сохранение здорового потомства и, соответственно, на продление рода.

Выводы. Исследование двигательной активности, уровня тревожности, эмоционального состояния, неврологических нарушений показало, что предшествующая беременность и роды не усугубляют течение экспериментального рассеянного склероза у крыс.

Ключевые слова: экспериментальный рассеянный склероз, двигательная активность, уровень тревожности, эмоциональные нарушения, беременность.

Проблема взаимосвязи рассеянного склероза (РС) и беременности является весьма актуальной, поскольку имеет не только медицинские, но и социально-этические аспекты. Известно, что РС чаще страдают женщины, преимущественно детородного возраста [1]. По данным литературы, РС не оказывает негативного влияния на течение беременности и родов: частота бесплодия, невынашиваемости беременности, токсикозов и осложнений в родах при данном заболевании достоверно не отличается от этих показателей в общей популяции [4, 8, 11]. Лишь в единичных случаях при

выраженном неврологическом дефиците могут наблюдаться осложнения в родах, приводящие к асфиксии плода. Показано также, что беременность не только не является фактором риска развития РС, но и оказывает благоприятное влияние на прогноз заболевания. Так, частота заболеваемости РС у бездетных женщин в 2,5 раза выше, чем у женщин, имеющих двух детей и более. Кроме того, РС реже приобретает прогрессивное течение после беременности по сравнению с нерожавшими женщинами, а тяжелая инвалидизация у них наступает через более длительный срок [10]. N. Gatson и соавт. [12] считают, что во время беременности симптомы РС ослабевают, беременность более эффективно сдерживает РС, чем лю-

© Т.М. Воробйова, А.В. Шляхова, О.В. Веселовська, 2013

бые лекарства, применяющиеся для его лечения. Это можно пояснить изменениями в работе иммунной системы, гормональными сдвигами [12, 14], а также изменениями пластичности мозга, которые происходят во время беременности [13].

По данным ряда авторов [6, 15], риск развития обострения значительно повышается в 1-й год после родов. Активизация демиелинизирующего процесса отмечена и по данным МРТ. При этом обострения после родов протекают намного тяжелее, чем до беременности. Однако в общей сложности в течение беременности и 1 года после родов частота обострений остается прежней, риск обострений в течение года после аборта возрастает в той же степени, что и после родов [9].

Поскольку в литературе нет единого мнения о влиянии беременности и родов на течение РС, экспериментальные исследования этой проблемы представляют интерес и являются актуальными.

Цель работы — исследовать влияние беременности и родов на этологические, эмоциональные показатели и двигательную активность крыс в условиях моделирования рассеянного склероза.

Материалы и методы

Исследования проведены на 20 самках нелинейных белых крыс с массой тела 200—230 г. Все эксперименты проводили согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Животных содержали при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и корму. Самки, иммунизированные энцефалитогенной смесью, были распределены на две равные экспериментальные группы. Во 2-ю группу вошли самки после родов.

Для оценки различий в поведении, моторных функциях, а также в эмоциональном состоянии животных применяли Суок-тест (поведенческая модель тревоги), основанный на тестировании животного на 3-метровом горизонтальном шесте шириной 6 см, приподнятом на высоту 25 см и разделенном на равные 15-сантиметровые сегменты. В начале тестирования животное помещали в центр шеста, который с двумя прилегающими сегментами образовывал центральную зону [7]. При тестировании крыс учитывали следующие показатели: латентный период выхода из центральной зоны, ориентировочно-исследовательские реакции (число исследовательских заглядываний вниз, направленные в стороны движения головой при вытянутом положении тела, принюхивание), горизонтальную активность (число пересеченных квадратов), число остановок, латентный период первого перехода и число переходов через центральную зону. Вычисляли среднее расстояние между остановками как отношение количества пройденных квадра-

тов к количеству остановок, уровень тревожности — как отношение горизонтальной активности к количеству пересечений центральной зоны (чем ниже значение показателя, тем выше уровень тревожности). В процессе эксперимента измеряли латентный период иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» [3].

В качестве реалистичной модели РС индуцировали экспериментальный аллергический энцефаломиелит посредством иммунизации животных энцефалитогенной смесью, состоящей из гомогенизированных тканей спинного мозга (в дозе 55—60 мг на 100 г массы тела животного) с добавлением полного адьюванта Фрейнда (в дозе 0,2 мл на одно животное) подкожно в подушечки задних лапок [3].

Степень выраженности неврологических расстройств оценивали по шкале, предложенной Ю.Л. Житнухиным и соавт.: 0 баллов — отсутствие клинических проявлений, 1 балл — мышечная слабость, атаксия, парезы хвоста, 2 балла — стойкие парезы лап, 3 балла — паралич задних конечностей, 4 балла — тремор, нистагм, гиперкинезы, судороги, гипотермия, агональное состояние, 5 баллов — смерть [5].

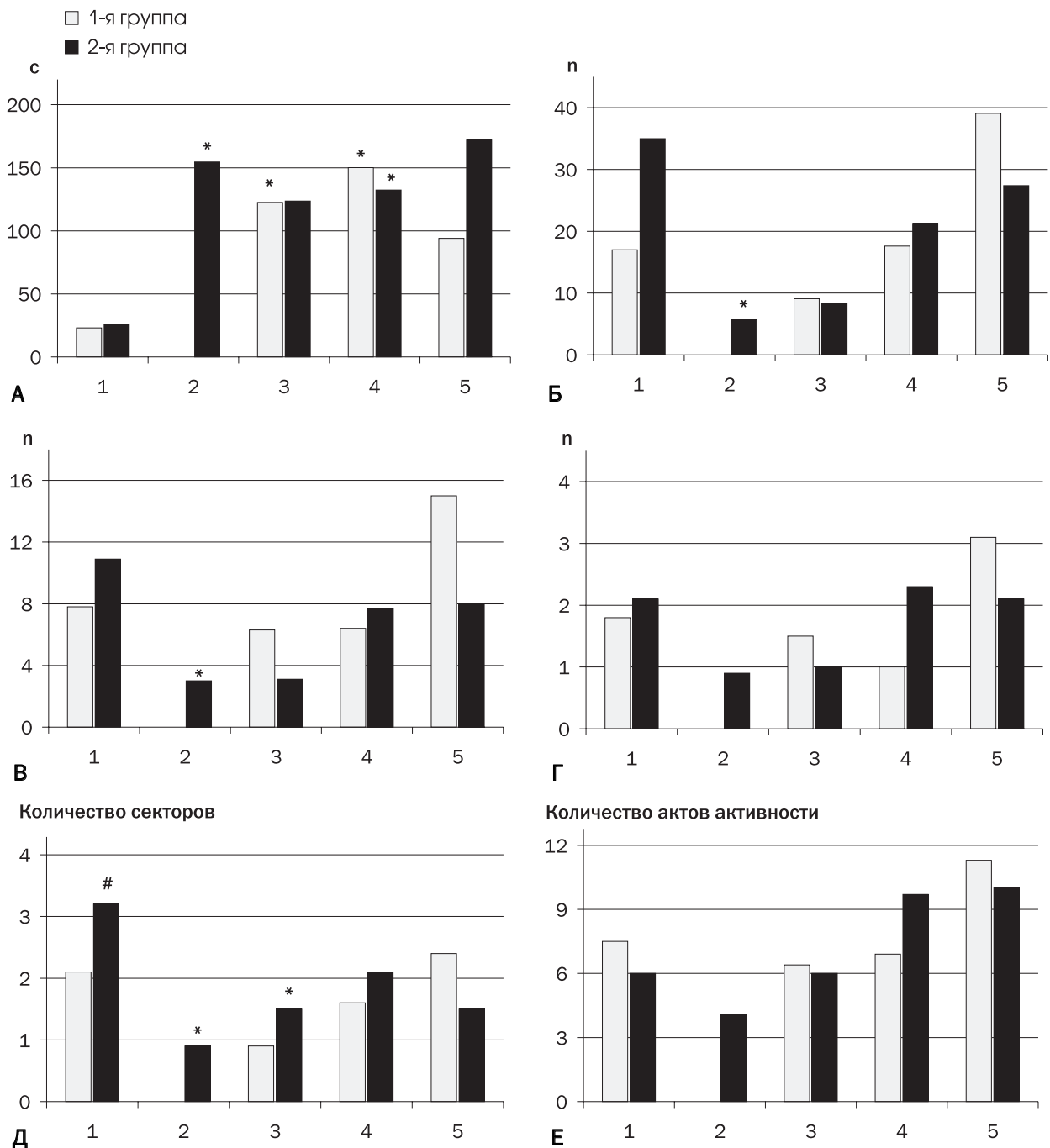
Степень выраженности воспаления задних конечностей животных в местах введения энцефалитогенной смеси оценивали следующим образом: отсутствие воспаления, слабо выраженное, умеренно выраженное и сильно выраженное воспаление.

У всех самок исследовали поведение в Суок-тесте, а также измеряли латентный период иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» в исходном состоянии, через 7, 14, 21 и 28 суток после иммунизации энцефалитогенными тканями головного и спинного мозга. В эти же сроки после иммунизации определяли степень выраженности неврологических расстройств и воспаления задних конечностей. У самок 2-й группы исследования проводили также через двое суток после родов.

Результаты обрабатывали статистически с помощью программы Excel и пакета статистических программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических t-критерия Вилкоксона и критерия Манна—Уитни, определяли средние значения и ошибку среднего.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что в исходном состоянии при выполнении Суок-теста достоверных различий в поведении между самками двух групп не было, хотя самки 2-й группы демонстрировали более высокую ориентировочно-исследовательскую, горизонтальную активность, быстрее выходили из условной центральной зоны, совершали большее количество остановок и переходов через центральную зону, а также проходили достоверно большее количество квадратов за один



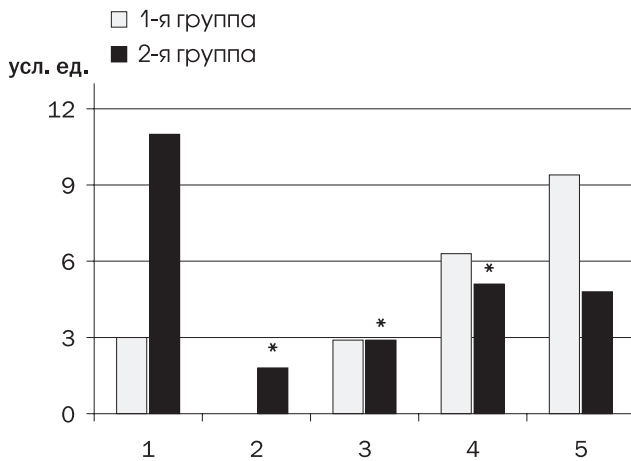
1 — исходные значения; 2 — 2-е сутки после родов; 3—5 — 7, 14, 21-е сутки после иммунизации соответственно.
 * $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными значениями, # $p \leq 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

Рис. 1. Динамика показателей Суок-теста у самок двух групп крыс: А — латентный период выхода из центральной зоны; Б — горизонтальная активность; В — количество остановок; Г — количество переходов через центральную зону; Д — среднее расстояние между остановками; Е — исследовательская активность

переход при движении по шесту (среднее расстояние) (рис. 1). Кроме того, у самок этой группы был выше уровень тревожности (рис. 2).

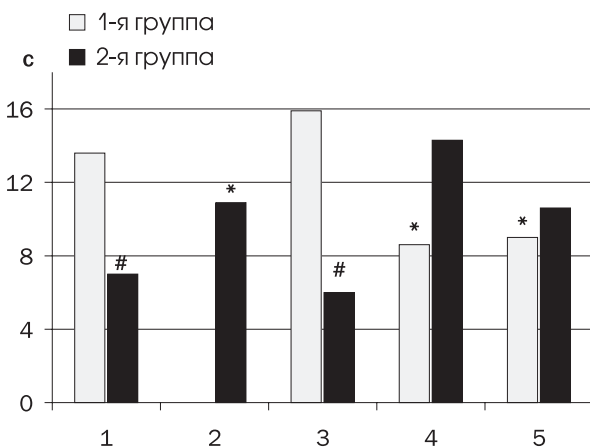
На 2-е сутки после родов 40 % самок 2-й группы значительно позже, чем в исходном состоянии, выходили из центральной зоны и пересекали лишь несколько секторов, а остальные сидели не-

подвижно и изредка проявляли ориентировочно-исследовательские реакции. Такое поведение самок было обусловлено снижением двигательной активности, что выражалось в достоверном изменении исследуемых показателей: повышении латентного периода выхода из центральной зоны, снижении горизонтальной активности, умень-



1 — исходные значения; 2 — 2-е сутки после родов; 3—5 — 7, 14, 21-е сутки после иммунизации соответственно. * $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Рис. 2. Динамика уровня тревожности у самок крыс двух групп



1 — исходные значения; 2 — 2-е сутки после родов; 3—5 — 7, 14, 21-е сутки после иммунизации соответственно. * $p \leq 0,05$ по сравнению с исходными значениями, # $p \leq 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

Рис. 3. Динамика латентного периода иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» у самок крыс двух групп

шении количества остановок и квадратов при движении по шесту за один переход (среднее расстояние), снижении двигательной активности на фоне повышения тревожности (по показателям уровень тревожности и латентный период перехода через центр) (см. рис. 1, 2). На 7—14-е сутки крысы обеих групп с экспериментальным РС имели одинаково невысокую двигательную активность и так же, как и в исходном состоянии, не имели различий по показателям Суок-теста. В этот период тревожно-эмоциональный фон всех самок с экспериментальным РС также был на одном уровне (см. рис. 2). На

14-е сутки после иммунизации у самок обеих групп отмечали появление неврологических расстройств в виде мышечной слабости и атонии хвоста (1 балл по шкале [14]) у одной крысы в 1-й группе и у двух — во 2-й. Во 2-й группе у одной самки наблюдали паралич задних конечностей, нарушение тазовых функций (3 балла). Несмотря на паралич, крыса продолжала ухаживать за своими детенышами, однако ее потомство отставало в развитии от детенышей других самок в группе. К 18-м суткам эта крыса погибла. В конце эксперимента крысы 1-й группы стали более активными, чем в предыдущие дни исследования. Они быстрее выходили из центральной зоны и пересекали большее количество квадратов, а следовательно, чаще делали остановки и имели большее количество квадратов, пройденных за один переход, у них снижались уровень тревожности по сравнению с самками 2-й группы (см. рис. 1, 2). Однако в этот период у 70 % самок 1-й группы наблюдали атаксию, снижение тонуса хвоста (1 балл).

У самок 2-й группы на 21-е сутки двигательные функции по показателям Суок-теста не изменялись и оставались на уровне 14-х суток исследования (рис. 3). У 30 % крыс этой группы наблюдали мышечную слабость (1 балл), у одной — нарушение координации движений (2 балла), у одной — паралич задних конечностей, нарушение тазовых функций (3 балла). У тех крыс, у которых на 14-е сутки отмечали мышечную слабость, на 21-е сутки неврологические расстройства отсутствовали.

В обеих группах самок с экспериментальным РС были крысы, которые не имели клинически выраженной неврологической симптоматики на протяжении всего исследования (3 самки в 1-й группе и 2 — во 2-й). Однако у всех иммунизированных самок развивались локальные умеренные и слабо выраженные воспалительные процессы в области введения энцефалитогенной смеси, которые сохранялись к 21-м суткам исследования.

Исходные значения латентного периода иммобильности в тесте «подвешивание за хвост» имели достоверные отличия между группами: самки 2-й группы значительно быстрее выполняли данный тест, причем такая разница в величине латентного периода иммобильности сохранялась и на 7-е сутки после родов. На 14—21-е сутки наблюдений значения данного показателя имели противоположную направленность: у крыс 1-й группы латентный период иммобильности был ниже, чем у крыс 2-й группы и ниже исходных значений, у самок 2-й группы отмечали удлинение периода иммобильности на 14-е сутки и некоторое уменьшение — на 21-е (см. рис. 3).

Согласно полученным результатам (см. рис. 1, 2), у самок с экспериментальным РС (1-я группа) в течение всего периода наблюдения снижались уровни тревожности и двигательной активности,

что, возможно, свидетельствует об эмоциональных нарушениях, связанных с развитием «блезни», и их трансформации в депрессивноподобное состояние. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований, в которых показано, что личностная и эмоциональная дезадаптация у женщин, больных РС, проявляется тревожно-фобическими и депрессивными переживаниями [2]. У крыс 2-й группы к 21-м суткам исследования двигательная активность повышалась до исходного уровня (до родов) на фоне относительно высокого уровня ориентировочно-исследовательской активности и тревожности. Это свидетельствует о более быстром восстановлении фи-

зического состояния и сохраняющейся напряженности эмоциональной сферы у крыс после родов, что, возможно, связано с реализацией материнского инстинкта, направленного на сохранение здорового потомства и, следовательно, на продление рода.

Выводы

Исследование двигательной активности, уровня тревожности, эмоционального состояния, неврологических нарушений показало, что предшествующая беременность и роды не усугубляют течение экспериментального рассеянного склероза у крыс.

Литература

1. Волошина Н.П., Негреба Т.В., Терещенко Л.П. и др. Гендерные особенности преморбидного анамнеза и дебютов при прогрессирующих типах течения рассеянного склероза // Укр. вісник психоневр.— 2011.— Т. 19, вип. 2 (67).— С. 13—16.
2. Волошина Н.П., Негреба Т.В., Левченко И.Л. и др. Гендерные особенности разных типов течения рассеянного склероза // Укр. вісник психоневрології.— 2012.— Т. 20, вип. 3 (72).— С. 84.
3. Воробьева Т.М., Веселовская Е.В., Шляхова А.В. Моделирование дебюта рассеянного склероза у крыс разного пола // Эксперим. и клин. мед.— 2012.— № 2 (55).— С. 14—18.
4. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. Рассеянный склероз. М.: Реал Тайм, 2011.— 520 с.
5. Житнухин Ю.Л., Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А. и др. Особенности динамики циркулирующих и экспрессируемых цитокинов при индукции экспериментального аллергического энцефаломиелита // Мед. иммунол.— 2008.— Т. 10, № 2—3.— С. 193—202.
6. Завалишин И.А., Захарова М.Н., Переседова А.В. Рассеянный склероз и беременность // Медико-социальные аспекты рассеянного склероза.— СПб, 2001.— С. 35—36.
7. Калуев А.В., Туохимаа П. Суок-тест — новая поведенческая модель тревоги // Нейронауки.— 2005.— № 1.— С. 17—23.
8. Рассеянный склероз. Диагностика, лечение, специалисты / Под ред. И.Д. Столярова, А.Н. Бойко.— СПб: Элби, 2008.— 320 с.
9. Тотолян Н.А. Как беременность влияет на течение рассеянного склероза и лечение? // Новая мед. энцикл.— 2000.— № 5—6.— С. 32—38.
10. Chen Y.H., Lin H.L., Lin H.C. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study // Mult. Scler.— 2009.— Vol. 15.— P. 606—612.
11. Finkelsztejn A., Brooks J., Paschoal F., Fragoso Y. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature // BJOG.— 2011.— Vol. 118.— P. 790—797.
12. Gatson NaTosha N., Williams J.L., Powell N.D. et al. Induction of pregnancy during established EAE halts progression of CNS autoimmune injury via pregnancy-specific serum factors // J. Neuroimmunol.— 2011.— N 230.— P. 105—113.
13. Gregg C., Shikar V., Larsen P. et al. Matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS // J. Neurosci.— 2007.— Vol. 27 (8).— P. 1812—1823.
14. Gregg C. Pregnancy, prolactin and white matter regeneration // J. Neurol. Sci.— 2009.— N 285.— P. 22—27.
15. Hutchinson M. Улучшает или ухудшает беременность рассеянный склероз? // Рассеянный склероз. Клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. А. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда.— СПб: Политехника, 2001.— С. 150—155.

Т.М. ВОРОБИЙОВА, А.В. ШЛЯХОВА, О.В. ВЕСЕЛОВСЬКА

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

Вплив попередньої вагітності та пологів на перебіг експериментального розсіяного склерозу в щурів

Мета — дослідити вплив вагітності та пологів на етологічні та емоційні показники і рухову активність щурів в умовах моделювання розсіяного склерозу.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 20 самках нелінійних білих щурів. Тварин, імунізованих енцефалітогенною сумішшю, було розподілено на дві рівні групи. До другої групи ввійшли самки після пологів. Поведінку в Суок-тесті, латентний період іммобільності, ступінь виявів неврологічних розладів і запалення задніх кінцівок реєстрували у початковому стані, через 7, 14, 21 та 28 діб після моделювання розсіяного склерозу. У самок 2-ї групи дослідження проводили також через 2 доби після пологів.

Результати. У самок 1-ї групи протягом експерименту знижувалися рівень тривожності та рухова активність, що свідчить про емоційні порушення, пов'язані з розвитком хвороби, та їх трансформацію у тривожно-депресивний стан. У самок 2-ї групи після закінчення експерименту рівень активності був близьким до вихідних значень на тлі збереження відносно високого показника тривожності. Це свідчить про швидке відновлення фі-

зичного стану та напруження, яке зберігається в емоційній сфері у самок після пологів, що, можливо, пов'язано з реалізацією материнського інстинкту, спрямованого на збереження здорового потомства і, відповідно, продовження роду.

Висновки. Дослідження рухової активності, рівня тривожності, емоційного стану, неврологічних порушень показало, що попередня вагітність та пологи не погіршують перебіг експериментального розсіяного склерозу в щурів.

Ключові слова: експериментальний розсіяний склероз, рухова активність, рівень тривожності, емоційні порушення, вагітність.

T.M. VOROBJOVA, A.V. SHLAKHOVA, E.V. VESELOVSKAJA

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine, Kharkiv

The influence of previous pregnancy and labor on the course of experimental multiple sclerosis in rats

Objective – to study the influence of pregnancy and labor on ethological, emotional parameters and motor activity of the rats under the condition of multiple sclerosis modeling.

Methods and subjects. The study was carried out in 20 female nonlinear white rats that were separated into two equal groups: the first contained rats immunized with encephalitogenic mixture, the second contained rats after labor. Their behavior according to Suok-test, the latent immobility period, the severity of neurological disorders and the inflammation of hind limbs were registered in the initial state within 7, 14, 21 and 28 days after the modeling of multiple sclerosis. Moreover, in second group females were examined within 2 days after the labor.

Results. During the experiment in the first group females the level of anxiety and physical activity were reduced, this indicated emotional disorders associated with the development of the «disease» and their transformation into anxiety-depressive state. At the end of experiment in second group females the activity level was close to the original values against the background of relatively high anxiety rate, which indicated quick restoration of the physical state and stress which was present in emotional sphere in rats after the labor. The increasing anxiety in this group of females with multiple sclerosis perhaps is explained by the implementation of maternal instinct and care about offspring.

Conclusions. The study of motor activity, level of anxiety, emotional state, neurological disorders revealed that the previous pregnancy and labor didn't aggravate the course of experimental multiple sclerosis in rats.

Key words: experimental multiple sclerosis, motor activity, level of anxiety, emotional disorders, pregnancy.

Ефективність ендovasкулярного лікування гострого ішемічного інсульту — все ще не доведено

Chimowitz M.I. Endovascular treatment for acute ischemic stroke — still unproven // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (10).— P. 952—955.

Broderick J.P., Palesch Y.Yu., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (10).— P. 893—903.

Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M. et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (10).— P. 904—913.

Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J. et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke // *New Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (10).— P. 914—923.

Більшість ішемічних інсультів спричинені емболічною або тромботичною оклюзією інтракраніальних магістральних артерій. Невідкладний захід лікування інфаркту головного мозку — реканалізація оклюзованої артерії та реперфузія ішемізованої ділянки. На сьогоднішній день призначення внутрішньовенного тромболізу протягом перших 4,5 год від розвитку первинних симптомів інсульту — це єдиний доведений метод лікування. У попередніх дослідженнях було продемонстровано, що успішність відновлення кровоплину в судині залежить від діаметра оклюзованої артерії: у середньому 14 % для внутрішньої сонної артерії (BCA) та 55 % — для середньої мозкової. Проведення досліджень з використанням ендovasкулярних методів терапії без групи контролю продемонструвало ефективність застосування цих втручань при оклюзії магістральних артерій. У 2004 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів у США (FDA) схвалило застосування ендovasкулярних засобів. Пізніше Федеральна служба США з медичного страхування (Medicare) почала покривати витрати на проведення нейрохірургічних ендovasкулярних процедур, незважаючи на відсутність статистично доведених доказів ефективності цих втручань.

У лютому 2013 р. у журналі «The New England Journal of Medicine» опубліковано результати відразу трьох досліджень (IMS III, SYNTHESIS, MR RESCUE), присвячених порівнянню ендovasкулярного та системного тромболітичного лікування пацієнтів.

У мультицентровому відкритому дослідженні SYNTHESIS порівнювали функціональні наслідки 362 пацієнтів після інсульту на тлі проведення внутрішньовенного тромболізу (протягом перших 4,5 год від появи перших симптомів) чи застосування ендovasкулярних методів лікування (локального інтраартеріального тромболізу/механічної екстракції тромбу чи комбінації цих методів протягом перших 6 год від розвитку симптомів). Пацієнтів випадковим методом розподілили на дві рівномірні групи залежно від виду втручання. Повного функціонального відновлення (0—1 бал за

модифікованою шкалою Ренкіна (мШП)) через 3 міс досягнуто у 55 (30,4 %) хворих, яким проводили ендovasкулярну терапію, та у 63 (34,8 %) пацієнтів, котрі отримували тромболітичне лікування (скориговане відношення шансів (ВШ) — 0,71; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,44—1,14). Значущих відмінностей у частоті серйозних побічних ефектів або летальних випадків між групами не виявлено. Внутрішньомозкові крововиливи розвинулися у 6 % пацієнтів з кожної групи.

В іншому дослідженні — IMS III — науковці порівняли частоту досягнення сприятливого функціонального наслідку (0—2 бали за мШП) у 656 пацієнтів з ішемічним інсультом та неврологічним дефіцитом середньої тяжкості на 90-й день спостереження. 656 пацієнтів отримували внутрішньовенний тромболізіс rt-PA протягом перших 3 год від розвитку первинних симптомів, 434 з них додатково проведено ендovasкулярну механічну тромбектомію. Планували набрати 900 пацієнтів, однак дослідження передчасно зупинили через відсутність користі від застосування додатково до системного тромболізу ендovasкулярної терапії. Частка пацієнтів зі сприятливим функціональним наслідком (40,8 проти 38,7 %), частота летальних випадків (19,1 проти 21,6 %; $p = 0,52$) та кількість симптоматичних внутрішньомозкових крововиливів протягом перших 30 год від моменту проведення тромболізу (6,2 проти 5,9 %; $p = 0,83$) суттєво між групами не відрізнялися.

У дослідженні MR RESCUE застосували мультимодальні нейровізуалізаційні обстеження — КТ або МРТ головного мозку — для того, щоб виокремити пацієнтів з пенумброю (ділянка вторинного ушкодження мозку із субкритичною перфузією навколо ядра інфаркту) та без неї протягом перших 8 год від розвитку інсульту в басейні магістральної артерії передньої циркуляції, яким проводили механічну емболектомію (використовували Merci Retriever (з 2004 р.) чи Penumbra System (з 2009 р.)) або призначали стандартну симптоматичну медикаментозну терапію. Оцінювали функціональний вихід пацієнтів за мШП (від 0 до 6 балів) на 90-й день спостере-

ження. Отримані результати засвідчили, що наявність пенубри не означає, що пацієнти отримають користь від ендovasкулярної терапії. Ендovasкулярна терапія не краща за стандартну допомогу в пацієнтів з пенумброю (середній бал за мШП — 4,0 порівняно з 4,4; $p = 0,32$).

Професор M.I. Chimowitz у короткому огляді підсумував результати трьох наведених вище досліджень, зазначивши, що лише внутрішньовенний тромболізис залишається терапією першої лінії для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом протягом 4,5 год від появи первинних клінічних симптомів, навіть за оклюзії магістральних артерій. У

строки понад 4,5 год ендovasкулярне лікування не поліпшує функціональних наслідків пацієнтів з ішемічною пенумброю будь-якого розміру. Актуальним є пошук більш ефективних препаратів для лізису тромбів. На сьогоднішній день продемонстровано непогані попередні результати у разі використання тенектеплази (генетично модифікованого rt-PA), сучасних стентів з церебральними фільтрами. Вже в найближчому майбутньому очікується проведення нових досліджень, враховуючи намір Medicare ввести мораторій на відшкодування витрат на ендovasкулярне лікування при гострому ішемічному інсульті.

Розсіяний склероз та вагітність: терапевтичні втручання

Houtchens M.K., Kolb C.M. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations // J. Neurol.— 2013.— Vol. 260.— P. 1202—1214.

Розсіяний склероз (РС) — демієлінізуювальне хронічне захворювання, яке часто вражає жінок репродуктивного віку. Пацієнтки, які планують вагітність, або мають незаплановану вагітність, або обирають годування грудним молоком, мають знати про всі ризики і переваги специфічної терапії для здоров'я матері та дитини. Про вплив вагітності на РС повідомлено в багатьох дослідженнях, зокрема у великому проспективному дослідженні PRIMS. У вагітних жінок з РС часто спостерігають значне зменшення кількості загострень: до 70 % протягом третього триместру вагітності порівняно з даними за рік до виношування вагітності. З другого боку, в післяпологовий період частота рецидивів часто збільшується до 70 % протягом першого післяпологового триместру порівняно з періодом до вагітності та до 30 % протягом другого та третього післяпологових триместрів. Незважаючи на ймовірне збільшення частоти загострень під час вагітності, достовірних доказів того, що вагітність має побічний вплив на прогресування РС, на сьогоднішній день не існує. Питання лікування вагітних пацієнток з РС або жінок, які вигодовують дитину грудним молоком, залишається недостатньо вивченим. Відсутні чіткі загальноєвропейські або американські рекомендації щодо цього.

Американські науковці M.K. Houtchens та C.M. Kolb провели ґрунтовний аналіз власних даних і даних літератури й розробили авторські рекомендації. Жінки, які планують вагітність, мають припинити застосування терапії, яка модифікує перебіг захворювання, за один місяць до спроби зачаття

(для інтерферонів- β та глатирамеру ацетату) або за 2—3 міс (при прийомі наталізумабу, фінголімоду та мітоксантрону). Жінки, які бажають виносити дитину, повинні повністю відмовитися від мітоксантрону (володіє тератогенним ефектом) та фінголімоду (мало інформації відносно впливу на наслідки вагітності). Щодо прийому інших препаратів лікар та пацієнтка мають зважити ризик та користь. Дані реєстрів вагітних жінок з РС свідчать про те, що глатирамеру ацетат, інтерферон- β -1a та наталізумаб не володіють тератогенним ефектом для майбутнього плода, хоча кількість даних літератури щодо повної їх безпечності обмежена. Поодинокі дані свідчать про те, що інтерферони- β можуть спричинити спонтанний аборт. Внутрішньовенне введення преднізолону та метилпреднізолону для лікування серйозних загострень захворювання відносно безпечно в другому і третьому триместрах вагітності. Під час годування грудним молоком можна застосовувати наталізумаб (не проникає у молоко матері), інтерферон- β для лікування серйозних загострень захворювання та глатирамеру ацетат (у малій кількості потрапляють у молоко). Перед застосуванням цих препаратів слід оцінити потенційні ризики та користь. При застосуванні кортикостероїдів внутрішньовенно у великих дозах при загостренні перед тим, як продовжити годування дитини груддю, слід зачекати 24—48 год, у цей період материнське молоко лише зціджують. Фінголімод та мітоксантрон протипоказані при годуванні груддю. Під час проведення МРТ з контрастними йод- або гадолінійвмісними речовинами годування груддю цілком безпечно.

Підвищений ризик розвитку інсульту в пацієнтів з ідіопатичною нейропатією лицьового нерва, які не отримували лікування стероїдами

Lee C.-C., Su Y.-C., Chien S.-H. et al. Increased stroke risk in Bell's palsy patients without steroid treatment // *Eur. J. Neurol.*— 2013.— Vol. 20.— P. 616—620.

Ідіопатичний параліч Белла на сьогоднішній день залишається частою патологією в практиці лікаря-невролога. Прогноз цього захворювання в цілому сприятливий: до 70 % пацієнтів повністю одужують, у решти залишаються периферичні паралічі, болі та психологічний дискомфорт. Розвиток нейропатії пов'язаний переважно із запаленням лицьового нерва, що призводить до компресії аксона та порушення кровопостачання самого нерва. В останнє десятиріччя набула поширеності вірусна теорія: реактивація вірусу герпесу простого типу (HSV-1) як етіологічний чинник. Вторинна нейропатія лицьового нерва може розвинути на тлі активізації вірусу оперізувального герпесу.

Китайські вчені на чолі з С.-С. Lee проаналізували частоту розвитку ішемічного інсульту у 897 пацієнтів з паралічем Белла протягом 3-річного періоду спостереження. Результати порівняли з даними 432 321 пацієнта групи контролю (без нейропатії лицьового нерва). Отримані результати засвідчили, що ризик розвитку інсульту в пацієнтів з ідіопатичною нейропатією лицьового нерва порівняно

з хворими групи контролю був у 2,02 разу вищим (95 % ДІ — 1,42—2,86). Скориговане ВШ для розвитку інсульту в пацієнтів з паралічем Белла, які отримували лікування системними стероїдами (23,1 %), становило 1,67 (95 % ДІ — 0,69—4,00) порівняно з 2,1 (95 % ДІ — 1,40—3,07) для пацієнтів без відповідної терапії. На думку авторів, супутня активізація герпесвірусної інфекції певним чином призводить до пошкодження судинної стінки, запалення інтими, підвищення тромбоутворення. Призначення пероральних глюкокортикоїдів спричиняє супресію фактора каппа В, який локалізується у ядрі клітини, інгібуючи продукцію інтерлейкінів-6 та -8.

Отже, пацієнти з ідіопатичною нейропатією лицьового нерва, особливо похилого та старечого віку, мають вищий ризик розвитку інсульту порівняно із загальною популяцією, що потребує модифікації стилю життя та контролю за судинними чинниками ризику (артеріальний тиск, глюкоза крові та ліпідний спектр). Для формулювання чіткіших висновків необхідно провести додаткові дослідження.

Магнітно-резонансна ангіографія інтракраніальних та екстракраніальних артерій у пацієнтів з неспровокованим нападом мігрені без аури: крос-секційне дослідження

Amin F.M., Asghar M.S., Hougaard A. et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study // *Lancet Neurol.*— 2013.— Vol. 12.— P. 454—461.

На мігрень страждають понад 100 млн осіб в Європі та Америці. Вона погіршує якість життя пацієнтів та потребує значних фінансових витрат. Патологічні механізми цього захворювання вивчено недостатньо. В багатьох підручниках з неврології провідною теорією виникнення нападу мігрені є судинна теорія: головний біль зумовлений дилатацією екстра- або інтракраніальних судин. Ще в 1938 р. G.R. Graham та H.G. Wolff продемонстрували, що вазоконстрикція внаслідок призначення ерготаміну тартрату та застосування мануальної компресії екстракраніальних артерій може швидко припинити мігренозні атаки. Вони також показали, що зниження пульсаційної амплітуди скроневих та потиличних артерій розвивається паралельно зі зменшенням болю на тлі прийому ерготаміну тартрату, що було основним аргументом на користь того, що екстракраніальна артеріальна дилатація —

це джерело болю при мігрені. Дослідження, проведені різними авторами в подальшому, ґрунтувалися на вимірюванні пульсаційних амплітуд у судинах, що є непрямим методом вимірювання та оцінки ступеня вираження дилатації. Досліджували мігренозні напади, спровоковані різними тригерами (нітрогліцерином; силденафілом; пептидом, генетично спорідненим з кальцитоніном).

F.M. Amin та співавт. намагалися виміряти діаметр екстра- та інтракраніальних судин з двох сторін у період нападу, через 30 хв після його усунення прийомом суматриптану та у період між нападами шляхом проведення магнітно-резонансної ангіографії. До кінцевого аналізу було залучено 19 жінок. Результати дослідження у період гострого мігренозного болю продемонстрували відсутність дилатації екстракраніальних артерій і лише незначне розширення кавернозної та церебраль-

ної частини внутрішньої сонної артерії на боці болю. Після призначення суматриптану (який не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр) повторно проведено агіографічне дослідження виявило звуження екстракраніальних артерій та кавернозної частини внутрішньої сонної артерії. Нормальна пульсація екстракраніальних артерій, на думку авторів, могла бути болючою через підвищену сенсibiliзацію периферійних судинних ноцицепторів під час нападу мігрені. На тлі звуження судин знижувалися показники пульсації крові в судинах та

зменшувався біль. Незначна церебральна дилатація краніальної частини судин, найімовірніше, є наслідком болю, а не його причиною (тригемінопарасимпатичний рефлекс).

Отже, мігренозний біль при неспровокованих нападах без аури не пов'язаний з розширенням екстракраніальних артерій. Подальші наукові дослідження слід присвятити вивченню периферійних та центральних механізмів болю. Залучення у них пацієнтів з мігренозними нападами, яким передують аура, дасть змогу узагальнити наведені вище висновки.

Медикаментозне та хірургічне лікування есенціального тремору

Zappia M., Albanese A., Bruno E. et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association // *J. Neurol.*— 2013.— Vol. 260.— P. 714—740.

Lipsman N., Schwartz M.L., Huang Yu. et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study // *Lancet Neurol.*— 2013.— Vol. 12.— P. 462—468.

Есенціальний тремор (ЕТ) — це найпоширеніша екстрапірамідна патологія у дорослих, яка виявляється в основному постурально-кінетичним тремором. Частота її розвитку у світі в середньому становить 0,4—5,0 %. У міру прогресування тремору значно погіршується якість життя пацієнтів, обмежується їх працездатність, у 15 % випадків спостерігають виражену інвалідизацію хворих. Чітких рекомендацій щодо лікування цього захворювання немає.

Італійські дослідники, члени Італійської асоціації з дослідження рухових розладів, провели систематичний огляд публікацій таких основних пошукових баз, як CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, NICE і на підставі оцінки достовірності наукових доказів та рекомендацій GRADE виділили препарати першої лінії для лікування ЕТ: пропранолол (120—240 мг/добу), пропранолол тривалої дії (до 160 мг/добу), примідон (250—750 мг/добу), топірамат (25—400 мг/добу). Примідон та пропранолол через побічні ефекти (седативні та кардіоваскулярні) слід з обережністю призначати пацієнтам молодого та похилого віку. Заплановані подальші дослідження ефективності та безпечності топірамату порівняно із зазначеними препаратами. Препаратами другої лінії для лікування ЕТ є аротинолол, соталол, селективні блокатори β_2 -адренергічних рецепторів (експериментальні препарати ІСІ 118.51 та ІІ 32.468), зонісамід, габапентин, альпрозолам, клозапін (може спричинити агранулоцитоз) та оланзапін. Призначення ботулотоксину і глибока стимуляція таламічних структур рекомендовані у разі рефрактерного ЕТ.

Канадські вчені на чолі з N. Lipsman у травнево-му випуску журналу *Lancet Neurology* за 2013 р.

знайомлять читачів з результатами застосування нової неінвазивної хірургічної процедури для лікування рефрактерного ЕТ — МР-сфокусованої ультразвукової таламотомії. Ультразвукова хвиля високої інтенсивності під МР-контролем спричиняє шляхом абляції механічне пошкодження вентрального проміжного ядра таламусу. Переваги цієї процедури над радіочастотною таламотомією і стимуляцією глибоких структур таламусу: неінвазивність (зменшується ризик внутрішньомозкової кровотечі та проникнення інфекції інтракраніально); можливість проведення моніторингу температурних змін та контролю ділянки абляції під час втручання за рахунок інтраопераційної МР-візуалізації; відсутність необхідності імплантації додаткових приладів, функцію яких необхідно періодично перевіряти та замінити батареї (у разі стимуляції глибоких структур). МР-сфокусовану ультразвукову таламотомію проведено лише 4 пацієнтам з хронічним та фармакологічно-резистентним ЕТ. Зменшення тремору в домінуючій руці спостерігали відразу після оперативного втручання. Через 1 міс ступінь вираження тремору на боці, який підлягав лікуванню, зменшився на 89,4 % порівняно з вихідним рівнем, через 3 міс — на 81,3 %. В одного пацієнта спостерігали післяопераційні парестезії, які через 3 міс минули, в другого пацієнта розвинувся інтраопераційний тромбоз глибоких вен. Отже, згадане втручання, яке застосовують для лікування пухлин головного мозку та внутрішніх органів, є безпечним та ефективним для лікування резистентних форм ЕТ. Очікують повідомлення про нові результати оперативного втручання, однак уже більшої кількості пацієнтів.

Підготувала К.В. Антоненко

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте отримувати «Український неврологічний журнал» у **2013 році**, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 178, 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	6	1	9	9	9	4	0	2	6	3	0	0	0	1	2
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Заява на переказ готівки

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	6	1	9	9	9	4	0	2	6	3	0	0	0	1	2
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Квитанція

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

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

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;
- таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) **трьома мовами:** українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцію не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери та в лапках.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму струк-

туру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

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

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

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАФИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок (наприклад: 6. Дегтярєва И.И. Панкреатит.— К.: Здоров'я, 1992.— 168 с.); для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю (наприклад: 8. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатіонової систем крові хворих у різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник.— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med.— 1998.— Vol. 91, N 2.— P. 71—92.).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

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

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

Статті надсилати на адресу:
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а
E-mail: vitapol@i.com.ua

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

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

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

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

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

Ліцензіар

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