

ISSN 1998-4235

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

O. O. Bogomolets National Medical University

Український неврологічний журнал

№ 2 (35)
2015

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»
2015

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

Ю. І. Головченко (Київ)

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

В. П. Лисенюк (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 № 11-ВР від 28.03.2015 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Дизайн та верстка

В. С. Мамчич
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

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

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

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 1480 від 26.08.2003 р.

Ум. друк. арк. 14,42

Замовлення № 0215N

Наклад — 2000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 10.06.2015 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, 2015 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2015

Передплатний індекс 96474

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

7 Оцінка інформативності нейрофізіологічних методів діагностики вертеброгенної шейної мієлопатії

Л. Л. ЧЕБОТАРЄВА, А. І. ТРЕТЬЯКОВА

Assessment of the informative value of neurophysiological methods for cervical myelopathy diagnosis
L. L. CHEBOTARIOVA, A. I. TRETIAKOVA

ОГЛЯДИ

14 Оцінка ефективності антитромбоцитарних препаратів у неврологічній та кардіологічній практиці: стан проблеми, гендерні відмінності, можливості оптимізації

Н. В. НЕТЯЖЕНКО

Evaluating the effectiveness of antiplatelet drugs in neurological and cardiology practice: state of problem, gender differences, optimization
N. V. NETYAZHENKO

19 Дитячий церебральний параліч: етіопатогенез, клініко-нейрофізіологічні аспекти та можливості неврологічної реабілітації

К. В. ЯЦЕНКО

Infantile cerebral palsy: etiology, pathogenesis, clinical and neurological aspects and rehabilitation possibilities
K. V. YATSCENKO

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

25 Значення побічної дії інтерферонотерапії у хворих на розсіяний склероз

Т. А. ДОВБОНОС, Ю. В. ХИЖНЯК, Я. Я. НЕБОР

IFN therapy side effect importance for patients with multiple sclerosis
T. A. DOVBONOS, Yu. V. HYZHNJAK, Ya. Ya. NEBOR

31 Вплив вагітності та грудного вигодовування на перебіг розсіяного склерозу

Л. Б. ОРИНЧАК

The influence of pregnancy and breastfeeding on multiple sclerosis course
L. B. ORYNCHAK

37 Визначення рівня антитіл до NR₂-субодиниці NMDA-рецепторів у хворих на хронічну ішемію мозку

А. В. ДЕМЧЕНКО

Determination of antibodies level to subunit NR₂ of NMDA-receptors among patients with chronic cerebral ischemia
A. V. DEMCHENKO

42 Роль маркерів прогресування атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції в діагностиці хронічної ішемії головного мозку

С. В. ЯРКОВА

A role of atherosclerosis advance and endothelial dysfunction markers in diagnostics of chronic cerebral ischemia
S. V. IARKOVA

47 Оцінка ендотеліальної функції у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом

М. В. ГЛОБА, І. Г. ВАСИЛЬЄВА, О. І. ЦЮБКО

Assessment of endothelial function in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage
M. V. GLOBA, I. G. VASILIEVA, O. I. TSUBKO

55 Можливості фармакотерапії діабетичної полінейропатії комбінованими препаратами вітамінів групи В

З. І. ЗАВОДНОВА

Pharmacotherapy potential of combined vitamin B medications for diabetic polyneuropathy
Z. I. ZAVODNOVA

59 Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсультом з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем

Т.Д. ГРИЦЮК

Efficacy treatment of patients with ischemic stroke in view of the pro- and antioxidant systems state
T.D. HRYTSIUK**ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ****64 Окорухові розлади за наявності офтальмічного оперізувального герпесу**

С.В. РОГОЗА, К.В. АНТОНЕНКО, Т.І. ІЛЛЯШ, Т.В. ШОПТЕНКО, Л.О. ВАКУЛЕНКО

Herpes zoster ophthalmicus-induced ocular muscle palsy
S. V. ROGOZA, K. V. ANTONENKO, T. I. ILLYASH, T. V. SHOPTENKO, L. O. VAKULENKO**69 Токсичні енцефалополінейропатії та енцефаломієлополінейропатії**

М.Г. МАТЮШКО, А.М. ВЛАЩУК, О.В. КОСТОВЕЦЬКИЙ, В.С. ТРЕЙТЯК

Toxic encephalopolyneuropathy and encephalomyelopolyneuropathy
M. G. MATUSHKO, A. M. VLASCHUK, A. V. KOSTOVETSKYI, V. S. TREJTYAK**73 Абсцессы головного мозга: клинические аспекты**

Ю.А. ЯШАРОВ

Brain abscess: clinical aspects
Yu. A. YASHAROV**77 Рання реабілітація хворих з інсультом в умовах неврологічного відділення**

М.В. ТАРАРОЩЕНКО, Н.В. БАБКІНА, Д.О. АЛІЙНИК, В.М. КОВАЛЕНКО, В.І. ЯНГОЛЬ

Early rehabilitation of patients with stroke in neurological department
N. V. TARAROSCHENKO, N. V. BABKINA, D. A. ALIYNYK, V. M. KOVALENKO, V. I. YANGOL**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ****82 Вплив надмалих доз дофаміну і нейротрансплантації на нейрохімічне забезпечення рухової активності та деякі ланки адаптації у щурів з нігровісальною недостатністю**

А.М. ТІТКОВА, О.Г. БЕРЧЕНКО

The effect of dopamine minute doses and neurotransplantation on neurochemical provision of motion activity and some links of adaptation in rats with nigrostriatal dysfunction
A. M. TITKOVA, O. G. BERCHENKO**87 Ефекти дистантної імплантації ембріональних тканин медичної п'явки у щурів з геморагічним інсультом**

О.В. ВЕСЕЛОВСЬКА, А.В. ШЛЯХОВА, Т.І. ГАРМАШ

Effects of medicinal leech embryonic tissues distant implantation in rats with hemorrhagic stroke
O. V. VESELOVSKA, A. V. SHLYAKHOVA, T. I. GARMASH**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ****95 Ведення пацієнтів із психовегетативним синдромом**

Н.В. ЛИТВИНЕНКО, В.М. ГЛАДКА, Т.Й. ПУРДЕНКО

Clinical management of patients with psycho vegetative syndrome
N. V. LITVINENKO, V. M. GLADKA, T. Y. PURDENKO**100 Современные подходы к терапии хронических ишемических нарушений головного мозга**

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

Modern approaches for brain chronic ischemic disorders therapy
I. A. GRYGOROVA, O. O. TESLENKO, A. O. GRYGOROVA**108 Оголошення****109 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**

Рисунок до статті Л. Л. Чеботарьової, А. І. Третьякової (с. 7—13)

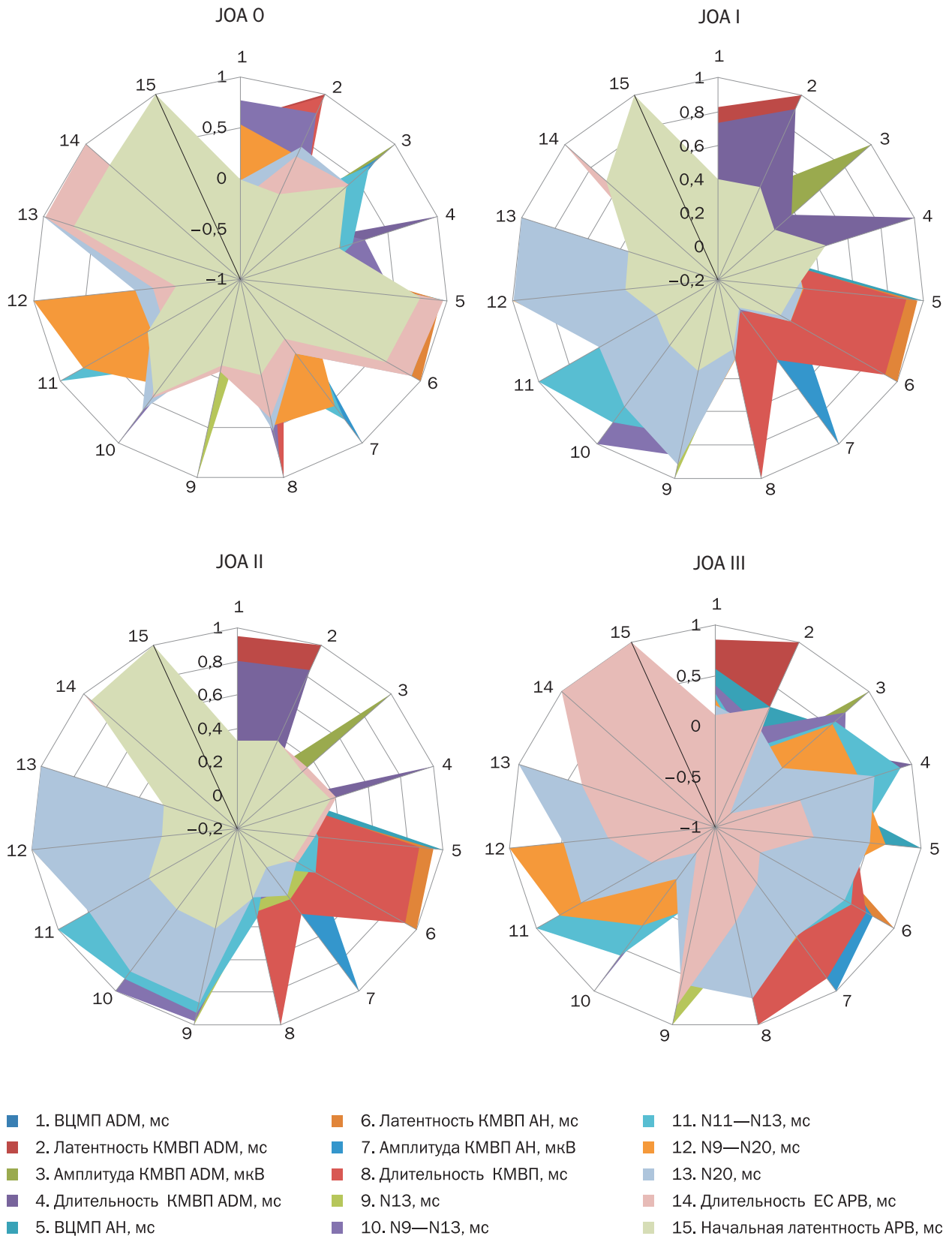


Рис. 2. Информативность показателей НФ-методов для диагностики ВШМ в подгруппах JOA 0 — JOA III



Л. Л. ЧЕБОТАРЁВА, А. И. ТРЕТЬЯКОВА

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

Оценка информативности нейрофизиологических методов диагностики вертеброгенной шейной миелопатии

Цель — определить информативность комплекса клиничко-нейрофизиологических методов диагностики вертеброгенной шейной миелопатии (ВШМ) в целом и его составляющих.

Материалы и методы. Проанализированы результаты клиничко-нейрофизиологических исследований, проведенных у 163 пациентов с ВШМ. Средний возраст больных — $(51,92 \pm 11,83)$ года. Проводили комплексную клиничко-инструментальную диагностику шейной миелопатии, предложенную А.И. Третьяковой (2011, 2014): клиничко-оценка по шкале JOA от JOA 0 (16—17 баллов) до JOA III (0—5 баллов); интроскопическая характеристика структур шейного отдела позвоночника и спинного мозга; комплекс нейрофизиологических методов (транскраниальная магнитная стимуляция, соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), внутримышечная игольчатая электромиография, исследование экстероцептивной супрессии с помощью кожно-мышечного рефлекса, регистрация стволовых рефлексов).

Результаты. Наибольшей информативностью для диагностики ВШМ обладал метод ССВП, позволяющий оценить распространенность и выраженность миелопатических расстройств. Результаты транскраниальной магнитной стимуляции и изучения экстероцептивной супрессии наряду с показателями ССВП помогают определить тяжесть клиничко-неврологических нарушений по шкале JOA. У 70,5% больных с «чисто двигательными» клиничко-признаками миелопатии выявлены изменения параметров ССВП, а у 33,3% с «чисто сенсорными» проявлениями ВШМ — изменения моторных вызванных потенциалов. Нейрофизиологические методы в зависимости от индекса информативности (ИИ) для диагностики ВШМ можно расположить в такой ряд: $ИИ_{ССВП} > ИИ_{ЭС} > ИИ_{ТМС}$ — $0,568 > 0,449 > 0,306$.

Выводы. Наибольшей информативностью для диагностики ВШМ обладают показатели ССВП.

Ключевые слова: вертеброгенная шейная миелопатия, диагностика, моторные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы, экстероцептивная супрессия.

Миелопатия — это повреждение или заболевание спинного мозга (СМ) невоспалительного генеза [2, 8]. Миелопатия как проявление компрессии СМ и его сосудов вследствие дегенеративно-дистрофической патологии шейного отдела позвоночника является частой причиной обращения к неврологам, нейрохирургам и ортопедам. Это связано с распространенностью дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника, недостаточной эффективностью диагностических и лечебных мероприятий, относительно высокой инвалидиза-

цией больных. Наиболее частая причина синдрома шейной миелопатии — вертеброгенная компрессия СМ при спондилезе, спондилоартрозе, остеохондрозе, приобретенном стенозе позвоночного канала и межпозвонковых отверстий [3, 5].

В последнее десятилетие существенно увеличилось количество публикаций, посвященных роли нейрофизиологической (НФ) диагностики на всех этапах лечения вертеброгенных поражений СМ, что связано как с достижениями нейронаук, так и с появлением новой диагностической аппаратуры, усовершенствованием клиничко-нейрофизиологических методик, которые с высокой степенью на-

© Л. Л. Чеботарьова, А. И. Третьякова, 2015

дежности позволяют определить глубину и обратимость нарушений в структурах нервной системы. Актуальной задачей является разработка стандартизированного протокола нейрофункционального тестирования больных с повреждениями и заболеваниями позвоночника и СМ вместо отдельных методов, позволяющих получить только ограниченные сведения относительно состояния отдельных функциональных систем (модулей) СМ [11].

Цель работы — определить информативность комплекса нейрофизиологических методов диагностики вертеброгенной шейной миелопатии в целом и его составляющих.

Материалы и методы

Проанализированы результаты клинично-инструментальных исследований, проведенных у 163 пациентов с вертеброгенной шейной миелопатией (ВШМ), которые находились на лечении в ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» в 2007—2013 гг. Средний возраст больных — $(51,92 \pm 11,83)$ года. Мужчин было 92 (56,4%), женщин — 71 (43,6%).

В зависимости от проведенного лечения больных распределили на две группы: 30 (18%) пациентов с ВШМ, получивших хирургическое лечение, и 133 (81%) больных, которых лечили нехирургическими методами (медикаментозными и физиотерапевтическими).

Проводили комплексную клинично-инструментальную диагностику шейной миелопатии, предложенную А.И. Третьяковой (2011, 2014) [9, 10]. Клинично-неврологический статус детализировали с помощью исследования функционального состояния сегментарных и проводниковых структур СМ. По результатам клинично-неврологического обследования рассчитывали интегральную оценку неврологического статуса пациента, используя шкалу JOA (The Japanese Orthopaedic Association scale for spondylotic myelopathy) [16], которая оптимально подходила для нашего исследования.

Оценку степени тяжести неврологических нарушений по шкале JOA (баллы) проводили по следующей схеме [16]: функция верхних конечностей: отсутствие движений — 0, движения только в проксимальных отделах — 1, невозможность тонких движений — 2, нарушения тонких движений — 3, норма — 4. Функция нижних конечностей: невозможность стоять — 0, невозможность ходить — 1, передвижение только по ровной поверхности — 2, только медленная ходьба — 3, норма — 4. Чувствительность (на верхних и нижних конечностях, туловище) оценивали для каждого отдела по отдельности и прибавляли к общему баллу: явный сенсорный дефицит — 0, минимальные сенсорные нарушения — 1, норма — 2. Нарушения мочеиспускания: недержание — 0, неполное опорожнение — 1, частые позывы — 2, норма — 3. Суммарная оценка «0» соответствует полному нарушению

функций СМ, «17 баллов» — отсутствию неврологических нарушений.

Из лучевых методов диагностики применяли магнитно-резонансную томографию (МРТ), спиральную компьютерную томографию (КТ); рентгенографию статическую и функциональную, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи (УЗД). Комплекс НФ-методов включал: стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) с регистрацией F-волны, внутримышечную игольчатую электромиографию (ЭМГ); соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП); исследование экстероцептивной супрессии (ЭС) с помощью кожно-мышечного рефлекса (КМР); регистрацию стволовых рефлексов; транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС). НФ-исследования проводили на компьютерном многофункциональном комплексе «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», РФ) с магнитным стимулятором «Нейро-МС».

Для статистической обработки результатов использовали лицензионное программное обеспечение Excel 2010 [7] и Biostat 3.03, Windows 7 Professional 2013. Применяли выборочный метод: выборочной средней, погрешности средней; для определения достоверности различий между группами — непараметрические методы: для бинарных признаков — критерий χ^2 для сравнения качественных показателей и t-критерий для сравнения количественных параметров; для сравнения двух независимых групп — метод Манна — Уитни и критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционную связь между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Для прогностической оценки НФ-параметров и определения пороговых прогностически значимых уровней показателей использовали логистическую регрессию и CROS-анализ.

Результаты и обсуждение

Симптомы ВШМ у большинства больных развивались постепенно. Данные об основных неврологических симптомах и признаках приведены в табл. 1. Клиническая картина представлена разными сочетаниями корешковых симптомов верхних конечностей с признаками поражения СМ. Проводниковые и сегментарные нарушения выявлены соответственно в 138 и 158 случаях. Миелопатию диагностировали у 90 (55,2%) больных, миелорадикулопатию — у 73 (44,8%). При миелорадикулопатии типичным было поражение нервных структур на нескольких уровнях с постепенным вовлечением в патологический процесс нескольких спинномозговых корешков.

У 35 (21,47%) больных диагностирована цервикальная спондилогенная амиотрофия (синдром бокового амиотрофического склероза (БАС)), которая проявлялась спастико-атрофическим парезом рук, спастическим парезом ног и фасцикуляциями в

Таблиця 1
Частота выявления основных неврологических симптомов у больных с ВШМ (n = 163)

Клинические симптомы и признаки	Количество пациентов
Боль в шее, плече, межлопаточной области	78 (47,85 %)
Онемение верхних конечностей, парестезии	94 (57,67 %)
Онемение нижних конечностей	75 (46,01 %)
Ощущение «стягивания» ног	88 (53,99 %)
Неловкость в руках	95 (58,28 %)
Слабость верхних конечностей	60 (36,81 %)
Слабость нижних конечностей	72 (44,17 %)
Феномен Лермитта	8 (4,91 %)
Расстройства функции тазовых органов	18 (11,04 %)
Гипо- или гиперрефлексия на верхних конечностях	104 (63,80 %)
Гиперрефлексия на нижних конечностях	141 (86,50 %)
Спастическая походка	92 (56,44 %)
Патологические знаки	98 (60,12 %)
Признаки вертебробазилярной недостаточности	74 (45,4 %)

мышцах. У 25 (15,34 %) пациентов с врожденным или приобретенным стенозом позвоночного канала установлен синдром перемежающейся клаудикации шейного отдела СМ. В 17 (10,43 %) случаев вертеброгенная ШМ протекала по типу синдрома Броун — Секара, в 16 (9,82 %) — псевдосирингомие-

литического синдрома. У обследованных больных по результатам клиничко-нейрофизиологического исследования выделено следующие ангиотопические синдромы (рис. 1). Брахиалгию и поражение СМ в виде сочетания радикулярной боли в верхних конечностях со «слабостью нижнего мотонейрона» диагностировали у 7,98 % больных. Только у 2 (1,23 %) пациентов выявлен синдром поражения поперечника СМ с вовлечением кортико-спинальных и спинно-таламических трактов, задних канатиков СМ, причем передние рога СМ вовлекались сегментарно. Такой вариант мы наблюдали при длительном тяжелом течении болезни.

Больных с ВШМ в соответствии с интегральной оценкой по шкале JOA отнесли к 4 рангам: JOA 0 (16—17 баллов) — 5 (3,1 %) пациентов без клинических признаков неврологических нарушений, несмотря на типичные для ВШМ изменения на МРТ (зона гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях от СМ на фоне признаков дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника); JOA I (12—15 баллов) — 120 (73,52 %) пациентов с умеренной степенью дисфункции шейного отдела СМ; JOA II (6—11 баллов) — 31 (19,02 %) пациент с выраженными нарушениями; JOA III (0—5 баллов) — 7 (4,29 %) больных с тяжелой степенью (грубыми нарушениями). Общая клиническая оценка неврологического статуса пациентов с ВШМ по шкале JOA составила в среднем (12,5 ± 2,8) балла.

На основании комплексной НФ-диагностики были выделены НФ-показатели, имеющие наибольшее значение для объективизации пораже-

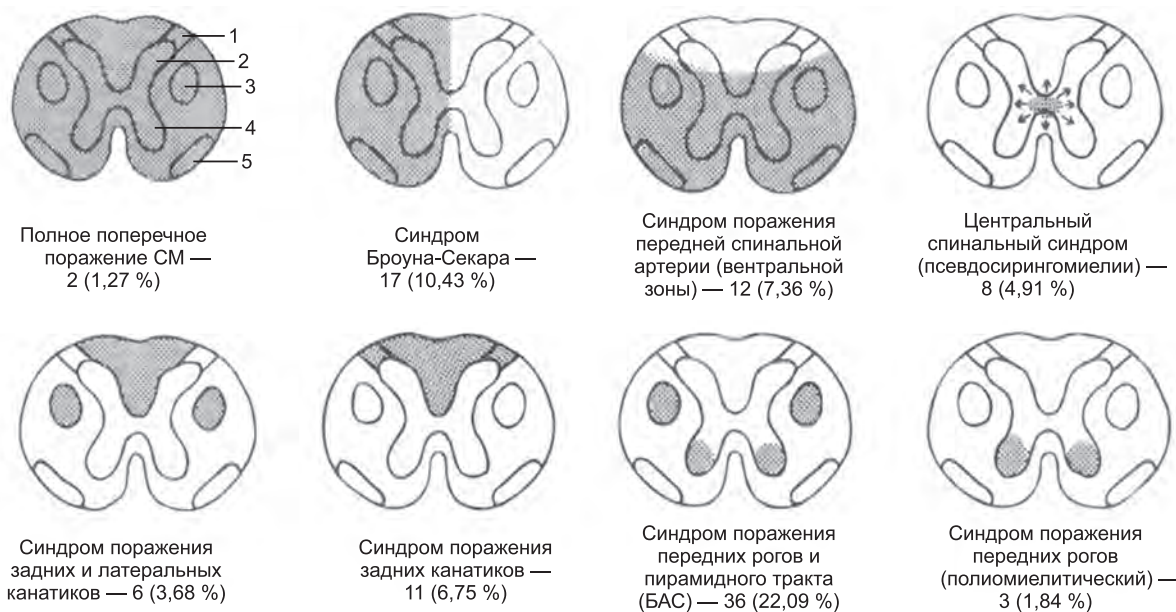


Рис. 1. Частота вариантов компрессионно-ишемического поражения спинальных структур у больных с ВШМ (схема топического среза СМ)

Таблиця 2

Оценка функций спинного мозга у пациентов с ВШМ в зависимости от характера изменений НФ-показателей

Структуры	НФ-метод	Изменение показателей
Проводниковый аппарат	Эфферентные пути МВП	↑ Время центрального моторного проведения ↑ Латентность КМВП ↓ Амплитуда КМВП ↓ Длительность КМВП Изменения формы, полифазия
	Афферентные пути ССВП	↑ Латентность (или отсутствие) N13, N20 ↑ Межпиковый интервал N9-N13, N11-N13, N9-N20 ↑ Разница параметров при стимуляции симметричных нервов
	Рефлекторные изменения на уровне шейного утолщения КМР	↑ Начальная латентность ↓ Длительность (или отсутствие) периода молчания ↓ Порог возникновения ↑ Амплитуда
Сегментарный аппарат	Двигательные корешки МВП	↑ Латентность спинальных МВП ↓ Амплитуда спинальных МВП
	Мотонейроны, двигательные корешки ЭМГ	Признаки денервационного процесса* Изменения параметров ПДЕ ↑ Амплитуда, длительность, полифазия ↓ Рекрутирование
	Двигательные корешки ЭНМГ	Нормальная или сниженная амплитуда в миотоме Нормальная моторная СРВ Нормальная амплитуда потенциала действия сенсорного нерва Нормальная сенсорная СРВ Нормальная или повышенная минимальная латентность F-волны

* Признаки денервационного процесса включают потенциалы фибрилляций, фасцикуляций, положительные острые волны, сложные повторяющиеся разряды.

МВП — моторные вызванные потенциалы; КМВП — корковые моторные вызванные потенциалы;

ПДЕ — потенциалы двигательных единиц, СРВ — скорость распространения возбуждения.

ния афферентных путей (рецепторные структуры — СМ — сомато-сенсорная кора), эфферентных трактов (моторна кора — СМ — мышцы), а также для анализа степени дезинтеграции и реинтеграции сегментарных моторных центров по показателям рефлекторной активности СМ (табл. 2).

Информативность НФ-методов диагностики в зависимости от выраженности неврологического дефицита по шкале JOA определяли по методу Шеннона — Кульбака). Вывод об информативности одного метода по сравнению с другим и его показателей делали на основании оценки внутригрупповой и межгрупповой дисперсии по критерию Фишера. Основные показатели НФ-методов сводили в расчетную матрицу для каждой подгруппы JOA, оценивали критические значения, корреляционные отношения, их силу, информативность.

Наиболее информативные показатели составили группу показателей первого рода, то есть таких, изменения которых для данной подгруппы пациентов (JOA 0 или JOA I/II/III) имеют наибольшее информативное значение или свидетельствуют о тяжести патологии, так же, как их нормаль-

ные значения свидетельствуют об отсутствии патологии или ее незначительных проявлениях. На рис. 2 (цвет. вклейка на с. 6) у наиболее информативных показателей неперекрытая площадь частоты накопления больше, чем перекрытая. Менее информативные показатели (неперекрытая площадь частоты накопления которых меньше перекрытой) составили группу показателей второго рода, их изменения для данной подгруппы пациентов имеют лишь дополнительное значение.

Установлено, что для пациентов с грубыми неврологическими расстройствами (JOA III) наиболее информативными были следующие показатели: начальная латентность ЭС короткой отводящей мышцы I пальца кисти, время центрального моторного проведения (ВЦМП) при регистрации с отводящей мышцы I пальца стопы, длительность КМВП при регистрации с этой мышцы, пиковая латентность N20, N9-N20. Показатели второго рода: амплитуда и длительность КМВП при регистрации с отводящей мышцы V пальца кисти, ВЦМП при регистрации с этой мышцы. Информативность остальных показателей не была достоверной.

У пациентов с выраженными неврологическими нарушениями (JOA II) показателями первого рода были следующие: начальная латентность ЭС короткой отводящей мышцы I пальца кисти, длительность КМВП при регистрации с отводящей мышцы I пальца стопы, латентность КМВП при регистрации с отводящей мышцы V пальца кисти, латентность N20.

Для пациентов с умеренной степенью дисфункции шейного отдела СМ (JOA I) показателями первого рода были: начальная латентность ЭС короткой отводящей мышцы I пальца кисти, длительность КМВП при регистрации с отводящей мышцы I пальца стопы, латентность N20, МПИ N9-N13; показателями второго рода — амплитуда КМВП при регистрации с отводящей мышцы V пальца кисти, амплитуда КМВП и ВЦМП при регистрации с отводящей мышцы I пальца стопы, пиковая латентность N13.

Установлено, что пациенты с ВМП (JOA 0) нуждаются в проведении комплексного НФ-обследования. Показателями первого рода у них являются латентность КМВП при регистрации с отводящей мышцы I пальца стопы, начальная латентность и длительность ЭС короткой отводящей мышцы I пальца кисти, латентность N13, N20, МПИ N9-N13, N9-N20; показателями второго рода — латентность КМВП с отводящей мышцы V пальца кисти, ВЦМП при регистрации с отводящей мышцы I пальца стопы.

Поскольку не все НФ-методы обладали высокой информативностью для диагностики миелопатических нарушений, для дальнейшего анализа в корреляционную пару включали только методы с наибольшим индексом информативности (ИИ). В паре «оценка по шкале JOA и ВЦМП» установлена сильная обратная зависимость для показателей с верхних конечностей ($r = -0,72$; $p = 0,0001$) и умеренная — для показателей с нижних конечностей ($r = -0,42$, $p = 0,001$), то есть, чем тяжелее степень ВШМ (ниже балл по шкале JOA), тем большее диагностическое значение приобретает показатель ВЦМП.

Установлена сильная прямая зависимость между оценкой по JOA и амплитудой КМВП для мышц нижних конечностей ($r = +0,893$; $p = 0,00001$), умеренная — для мышц верхних конечностей ($r = +0,417$; $p = 0,0001$), то есть, чем тяжелее миелопатия, тем меньше амплитуда КМВП. В паре «длительность КМВП и оценка по JOA» установлена достоверная связь между уменьшением длительности КМВП и тяжестью ВШМ (для мышц верхних конечностей (отводящая мышца V пальца) — $r = +0,659$ ($p < 0,05$); для мышц нижних конечностей (отводящая мышца I пальца стопы) — $r = +0,582$ ($p < 0,05$), то есть, чем тяжелее миелопатия, тем меньше длительность КМВП.

Выявленные закономерности позволили отнести определенные характеристики параметров МВП к типичным для данной степени тяжести по шкале JOA и рекомендовать некоторые из них (например,

параметры МВП) как достоверный критерий для показаний к хирургическому лечению ВШМ [10].

Отклонения показателей ССВП установлены у 42 из 80 (52,5 %) пациентов (см. табл. 2). Оценка тяжести ВШМ составила ($7,9 \pm 2,1$) балла (от 3 до 15 баллов) и была достоверно ниже ($p = 0,0001$) у пациентов с отклонениями параметров ССВП от нормы, чем у больных с нормальными показателями ССВП — ($11,4 \pm 2,1$) балла (от 7 до 17 баллов). Изменения показателей ССВП, как правило, соответствовали относительно большей тяжести неврологического дефицита и, по нашему мнению, объяснялись более длительными ишемическими нарушениями, при которых вовлекались и дорсальные отделы СМ.

При проведении сравнительного анализа результатов измерения КМР с клинической оценкой, показателями МВП и ССВП установлено, что начальная латентность периода молчания (ПМ) имеет тесную обратную корреляционную связь с оценкой по шкале JOA ($r = -0,45$, $p < 0,05$), умеренную обратную корреляционную связь — с амплитудой N13 в ССВП ($r = -0,36$, $p < 0,05$) и прямую взаимосвязь с ВЦМП до мышц верхних ($r = +0,56$, $p < 0,01$) и нижних конечностей ($r = +0,48$, $p < 0,01$). Длительность ПМ имела сильную обратную корреляционную связь с ВЦМП ($r = -0,71$, $p < 0,001$). Таким образом, бóльшая латентность и меньшая длительность ПМ, а также бóльшее ВЦМП при регистрации МВП соответствуют более выраженным проявлениям миелопатического синдрома по шкале JOA.

При сравнении двух факторов: дисфункции кортико-спинального тракта (по данным МВП) и зоны протяженности компрессии СМ (по данным МРТ) установлены статистически значимые различия между группами — при компрессии на одном уровне и компрессии на нескольких уровнях ($p < 0,04$). Чем больше протяженность компрессии, тем больше ВЦМП и тяжелее степень ВШМ по шкале JOA.

НФ-методы в порядке увеличения ИИ можно расположить в такой ряд: $ИИ_{ССВП} > ИИ_{ЭС} > ИИ_{ТМС}$ — $0,568 > 0,449 > 0,306$. Наиболее информативным методом диагностики ВШМ было исследование ССВП, именно эти показатели соответствовали распространенности и выраженности вертеброгенных миелопатических расстройств. По сравнению с ССВП другие методы были менее информативными, но данные ТМС и ЭС наряду с показателями ССВП имели решающее значение для верификации тяжести клинико-неврологических расстройств по шкале JOA.

Таким образом, исследование МВП позволяет выявить доклинические изменения (скрытую пирамидную недостаточность), ССВП — диагностировать сенсорный дефицит, ЭНМГ — выявить сопутствующую патологию периферического нервно-мышечного аппарата. У 70,5 % больных с «чисто двигательными» клиническими проявлениями миелопатии обнаружены изменения ССВП, а при «чисто

сенсорных» проявлениях ВШМ изменения МВП выявлены в 33,3 % случаев.

Литературные источники подтверждают эти выводы. Так, специалисты Американской ассоциации AANEM пришли к выводу о том, что метод ССВП полезен для оценки шейного спондилеза со сдавлением СМ [12, 14] — наблюдается увеличение латентностей или потеря компонентов, ССВП — для выявления «молчаливых» и скрытых симптомов, нарушения проводимости на спинальном уровне [1]. По данным некоторых исследований, ТМС позволяет диагностировать субклиническую форму ВШМ на ранней стадии благодаря регистрации увеличения ВЦМП и полифазии МВП [1, 4]. При наличии миелопатии без признаков компрессии СМ ВЦМП часто является нормальным, а нарушения фиксируют в виде сниженной амплитуды и измененной формы КМВП. По результатам исследований [13, 15], изменения пока-

зателей ПМ обладают специфичностью в диагностике ВШМ и открывают новые возможности для использования быстрого и простого в воспроизведении спинального тормозного рефлекса для выявления дисфункции СМ.

Выводы

На основании клиничко-инструментальных исследований больных с ВШМ разной степени тяжести определена информативность диагностического комплекса НФ-методов и показателей ТМС, ССВП, КМР.

Выявлены НФ-показатели первого рода для степеней тяжести ВШМ по шкале JOA.

Доказано, что ВЦМП — межгрупповой высокоинформативный показатель и НФ-граница разделения рангов JOA.

Метод ССВП наиболее информативный среди НФ-методов диагностики ВШМ.

Литература

1. Гнездицкий В. В., Корепина О. С. Атлас по вызванным потенциалам мозга: практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений. — Иваново: ПресСтО, 2011. — 532 с.
2. Гринберг М. С. Нейрохирургия: пер. с англ. М. С. Гельфенбейн. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 1007 с.
3. Гуца А. О. Диагностика и хирургическое лечение дегенеративных компрессионных синдромов на уровне шейного отдела позвоночника: Автореф. дис...д-ра мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия». — М., 2007. — 50 с.
4. Ильясевич И. А., Белоенко Е. Д. Электрофизиологическая диагностика нарушений двигательной функции в клинике травматологии и ортопедии // Мед. новости. — 2006. — № 6. — С. 93—98.
5. Кремер Ю. Заболевания межпозвоночных дисков: пер. с англ.; под общ. ред. В. А. Широкова. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 472 с.
6. Левин О. С. Диагностика и лечение шейной вертеброгенной радикулопатии // Consilium medicum. Неврология. — 2010. — № 1. — С. 59—63.
7. Робота з даними в MS Excel: Навч.-метод. посіб. для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів курсів підвищення кваліфікації закладів (факультетів) післядипломної освіти. — Кіровоград: Полімед-Сервіс, 2003. — 76 с.
8. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В. Н. Штока, О. С. Левина. — М.: МИА, 2006. — Гл. 19. — С. 400—457.
9. Третьякова А. И., Чеботарьова Л. Л. Діагностична інформативність нейрофізіологічного комплексу «транскраніальна магнітна стимуляція — електронейроміографія» при спонділогенній шийній мієлопатії // Укр. нейрохірург. журн. — 2011. — № 4. — С. 48—53.
10. Третьякова А. И. Клініко-нейрофізіологічні аспекти вертеброгенної шийної мієлопатії: Автореф. дис...д-ра мед. наук: спец. 14.01.15 «Нервові хвороби». — К., 2014. — 44 с.
11. Шейн А. П., Криворучко Г. А. Стандартизация протокола нейродиагностического тестирования больных с повреждениями и заболеваниями позвоночника и спинного мозга // Научно-практич. конф. с междунар. участием «Клиническая нейрофизиология» (19 нояб. 2013 г., Санкт-Петербург): тез. конф. — Санкт-Петербург, 2013. — С. 25—28.
12. Aminoff M. J., Eisen A. Somatosensory evoked potentials // Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology / Ed. by M. J. Aminoff. — 6th ed. — Philadelphia: Elsevier Inc., 2012. — Ch. 26. — P. 581—601.
13. Lee Y. L., Tan Y. E., Dan Y. F. et al. Cutaneous silent periods in the evaluation of cord compression in cervical spondylosis // J. Neurol. — 2007. — Vol. 254. — P. 14—19.
14. Levin K. H. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected radiculopathy // Neurol. Clin. — 2002. — Vol. 20, N 2. — P. 397—421.
15. Stetkarova I., Kofler M. Cutaneous silent periods in the assessment of mild cervical spondylotic myelopathy // Spine. — 2009. — Vol. 34, N 1. — P. 34—42.
16. Vitzthum H. — E., Dalitz K. Analysis of five specific scores for cervical spondylogenic myelopathy // Eur. Spine J. — 2007. — Vol. 16. — P. 2096—2103.

Л. Л. ЧЕБОТАРЬОВА, А. І. ТРЕТЬЯКОВА

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

Оцінка інформативності нейрофізіологічних методів діагностики вертеброгенної шийної мієлопатії

Мета — визначити інформативність комплексу клініко-нейрофізіологічних методів діагностики вертеброгенної шийної мієлопатії (ВШМ) у цілому і його складових.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати клініко-нейрофізіологічних досліджень, проведених у 163 пацієнтів з ВШМ. Середній вік хворих — $(51,92 \pm 11,83)$ року. Застосовували комплексну клініко-інструментальну діагностику шийної мієлопатії, запропоновану А. І. Третьяковою (2011, 2014): клінічна оцінка за шкалою JOA від JOA 0 (16—17 балів) до JOA III (0—5 балів); інтроскопічна характеристика структур шийного відділу хребта та спинного мозку (СМ); комплекс нейрофізіологічних методів (транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС), сомато-сенсорні викликані потенціали (ССВП), внутрішньом'язова гольчата електроміографія, дослідження екстероцептивної супресії (ЕС) за допомогою шкірно-м'язового рефлексу, реєстрація стовбурових рефлексів).

Результати. Найбільшу інформативність щодо діагностики ВШМ мав метод ССВП, відхилення від норми показників ССВП дають змогу оцінити поширеність і вираженість мієлопатичних розладів. Результати ТМС та дослідження ЕС разом з показниками ССВП мали вирішальне значення для верифікації тяжкості клініко-неврологічних порушень за шкалою JOA. У 70,5% хворих із «суто руховими» клінічними ознаками мієлопатії виявлено зміни ССВП, а у 33,3% пацієнтів із «суто сенсорними» виявами ВШМ — зміни моторних викликаних потенціалів. Нейрофізіологічні методи за індексом інформативності (ІІ) для діагностики ВШМ можна розташувати у такий ряд: $II_{ССВП} > II_{ЕС} > II_{ТМС} — 0,568 > 0,449 > 0,306$.

Висновки. Метод ССВП має найвищу інформативність серед нейрофізіологічних методів діагностики ВШМ.

Ключові слова: вертеброгенна шийна мієлопатія, діагностика, моторні викликані потенціали, соматосенсорні викликані потенціали, екстероцептивна супресія.

L. L. CHEBOTARIOVA, A. I. TRETIAKOVA

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

Assessment of the informative value of neurophysiological methods for cervical myelopathy diagnosis

Objective — to determine the informative value of the complex of clinico-neurophysiological (NPh) methods of spondylotic cervical myelopathy (SCM) diagnosis, as well as separate methods making up this complex.

Methods and subjects. Data from 163 patients with SCM were analyzed. The mean age of the patients was 51.92 ± 11.83 . The methodology of complex clinico-instrumental diagnosis of cervical myelopathy suggested by A. I. Tretiakova (2011, 2014) was used: clinical evaluation according to Japanese Orthopaedic Association (JOA) scale — from JOA 0 (16—17 points) to JOA III (0—5 points); introspective profile of the cervical spine and spinal cord (SC); a complex of NPh methods: motor evoked potentials (MEPs), somatosensory evoked potentials (SSEPs), skin-muscle reflex (SMR), electromyography (EMG). Parametric and nonparametric methods of variation statistics were used for processing the standardized patient cards and research findings.

Results. SSEP method proved to be the most informative one for SCM diagnosis. Deviations from the normal SSEP indices make it possible to estimate the prevalence and severity of myelopathic disorders. MEP and exteroceptive suppression (ES) data as well as SSEP indices were decisive for the verification of clinico-neurological disorders severity according to JOA scale. SSEP changes were found in 70.5% of the patients with «pure motor» clinical manifestations, while MEP changes were found in 33.3% of the patients with «pure sensory» SCM manifestations. The informative value index (II) of NPh methods in SCM diagnosis had the following gradient of reduction: $II_{SSEP} > II_{ES} > II_{TMS} — 0.568 > 0.449 > 0.306$.

Conclusions. SSEP method has the highest informative value among the NPh methods of SCM diagnosis.

Key words: spondylotic cervical myelopathy, diagnosis, motor evoked potentials, somatosensory evoked potentials, exteroceptive suppression.



Н. В. НЕТЯЖЕНКО

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

Оцінка ефективності антитромбоцитарних препаратів у неврологічній та кардіологічній практиці: стан проблеми, гендерні відмінності, можливості оптимізації

Наведено дані щодо профілактики розвитку серцево-судинних захворювань та ішемічного інсульту, а також щодо відмінностей у призначенні антитромбоцитарної терапії залежно від статі. Висвітлено результати дослідження ефективності призначення антиагрегантної терапії. Показано важливість поняття «висока тромбоцитарна реактивність» при прогнозуванні ризику ішемічних ускладнень, особливо у пацієнтів, які з профілактичною метою приймають блокатори P2Y₁₂ тромбоцитів. Запропоновано провести подібні до кардіологічних дослідження ефективності антитромбоцитарних препаратів у неврології з метою персоналізації антитромбоцитарної терапії для профілактики та лікування ішемічного інсульту.

Ключові слова: тромбоцити, агрегація, антиагреганти, реактивність, інсульт, інфаркт.

У США щорічно більше половини (53,5%) із 795 тис. випадків уперше зареєстрованих або повторних інсультів фіксують у жінок. Згідно з даними епідеміологічних досліджень 87% інсультів є ішемічними. У структурі причин смерті у чоловіків інсульт посідає п'яте місце, у жінок — третє. Прогнозують, що до 2030 р. кількість пацієнтів з інсультом віком понад 65 років становитиме 72 млн, серед них переважатимуть жінки [4, 6]. Інсульт у жінок перебігає з більшою кількістю ускладнень і супроводжується вищою летальністю, а відновлювальні процеси відбуваються гірше, ніж у чоловіків. Це пояснюють більшим віком жінок та більшою частотою у них супутніх захворювань, а також гендерними відмінностями в імунитеті, активності коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу, гормональними змінами впродовж репродуктивного періоду, зокрема під час вагітності та пологів, а також соціальними чинниками. Зазначені чинники можуть ізолювано або в сукупності збільшувати

ризик розвитку інсульту, погіршувати його перебіг. Тривалий час нормативних документів щодо запобігання розвитку інсульту серед осіб жіночої статі та зменшення ризику його розвитку не існувало. Лише в 2014 р. Американська асоціація серця/Американська асоціація інсульту розробила такі рекомендації з урахуванням специфічних для жінок чинників [4].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) — провідна причина смерті у жінок європейського континенту. Серед осіб віком до 75 років від ССЗ помирають 42% жінок і 38% чоловіків. Міф про те, що захворювання є суто чоловічими, нині повністю розвінчано. У 2004 р. Американською асоціацією серця разом з іншими організаціями були розроблені клінічні рекомендації щодо профілактики ССЗ у жінок, оновлені в 2007 р. [9]. У цих рекомендаціях підхід до лікування та профілактики жінок був іншим, ніж у чоловіків. Проаналізовано результати клінічних досліджень, участь в яких брали здебільшого чоловіки [15]. Оpubліковані дані клінічних випробувань з більшим представни-

© Н. В. Нетяженко, 2015

цтвом жінок стали підставою для оновлення рекомендацій у 2011 р. [12]. Заходи з профілактики ССЗ майже однакові для жінок і чоловіків, за винятком застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) для первинної профілактики. Проведений метааналіз клінічних досліджень виявив, що використання АСК сприяє значному зниженню ризику серцево-судинних подій як у чоловіків, так і у жінок. Проте при детальнішому аналізі профілактичного впливу препарату встановлено суттєві відмінності. Так, АСК призначена з метою первинної профілактики ССЗ у жінок, значно зменшувала загальний ризик розвитку серцево-судинних подій завдяки зниженню ризику ішемічного інсульту, але практично не впливала на ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ), тоді як у чоловіків терапія АСК значно знижувала ризик комбінованих серцево-судинних подій переважно за рахунок зниження ризику ІМ і спричиняла недостовірне збільшення ризику інсульту, зокрема геморагічного [13, 15, 16]. Ці дані потребують детального вивчення ефективності та порівняльного аналізу механізму антитромбоцитарної терапії у жінок та чоловіків не лише для первинної, а і для вторинної профілактики ССЗ.

В основі розвитку ІМ та ішемічного інсульту незалежно від статі та віку лежить патологічне прогресивне захворювання — атеротромбоз. Формування на поверхні атероми тромбу, розміри якого можуть змінюватися, створює умови для нестабільності кровообігу, неврологічного та коронарного дефіциту. Тромбоутворення на поверхні розриву фіброзної покритишки виникає через активацію тромбоцитів і каскаду коагуляції. Таким чином, призначення препаратів, що пригнічують функцію тромбоцитів, найбільш обґрунтовані для профілактики та лікування всіх виявів атеротромбозу. Серед антиагрегантних засобів з доведеною ефективністю лікування та профілактики ішемічного інсульту найважливішими є такі препарати: АСК, механізм дії якої полягає в блокуванні циклооксигенази, клопідогрель і тиклопідин, котрі селективно інгібують АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів шляхом блокування їх аденозинових рецепторів, дипіридамол, який підвищує вміст цАМФ у тромбоцитах за рахунок інгібування фосфодіестерази, а також блокує захоплення аденозину та стимулює аденілатциклазний механізм. Маловивченими є нові препарати, серед яких трифлузал — інгібітор ЦОГ-1, цилостазол — інгібітор тромбоксану A_2 і фосфодіестерази та сарпогрелат — антагоніст рецепторів 5HT [1]. У рекомендаціях кардіологічних асоціацій з лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) з/без елевації сегмента ST [2, 7, 19] згадано нові антитромбоцитарні засоби (представник класу тієнопіридинів — прасугрель і класу триазолопіримідину — тикагрелор). Призначення прасугрелю має певні обмеження (перенесені транзиторні ішемічні атаки або інсульти). Рекомендації Американської асоціації серця більш стримані

щодо вибору альтернативної клопідогрелю терапії, тоді як Європейське товариство кардіологів наполягає на призначенні прасугрелю або тикагрелору при лікуванні ГКС без елевації сегмента ST. Крім того, пацієнтам з групи високого ризику з ГКС без елевації сегмента ST, яким планують провести інтвенційне втручання із подальшим стентуванням коронарних артерій, рекомендують ще одну групу антитромбоцитарних препаратів — блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa тромбоцитів (ептифібатид і тирофібан).

Хоча з'являється дедалі більше даних щодо відмінностей агрегаційної активності у жінок різного віку, зокрема із супутніми ССЗ [17], лікування хворих на ішемічний інсульт та ГКС, зокрема антитромбоцитарна терапія, не враховує гендерних відмінностей, за винятком ГКС без елевації сегмента ST. Згідно з останніми регламентними документами Американської асоціації серця (2014) жінкам з групи низького ризику (тропонін-негативні) на відміну від чоловіків не слід рекомендувати ранню інвазивну терапію через її більшу шкоду, ніж користь [11]. З огляду на важливе значення в лікуванні ішемічного інсульту антитромбоцитарних засобів, а саме АСК і клопідогрелю, а також на ризик розвитку ускладнень, зокрема кровотеч, слід зважено підходити до вибору антиагрегантів та контролю за їх ефективністю, особливо в осіб жіночої статі, яку можна вважати додатковим ризиком серцево-судинних подій [9, 13].

Ймовірно, через інтенсивне застосування планової та ургентної ангіографії в клінічній практиці кардіолога, а отже, через збільшення кількості пацієнтів зі стентами в коронарних артеріях і необхідності призначення тривалої посиленої антитромбоцитарної терапії та її контролю, в кардіологічних виданнях, на відміну від неврологічних, широко обговорюється питання ефективності антитромбоцитарних засобів, можливості оцінки їх дії, гендерних відмінностей щодо функціональної активності тромбоцитів та вибору альтернативних препаратів для запобігання серцево-судинним подіям [17, 18].

Результати дослідження відмінностей щодо клінічної відповіді на прийом блокаторів рецепторів P2Y₁₂ тромбоцитів стали підставою для досягнення консенсусу та перегляду визначення реактивності тромбоцитів до АДФ та пов'язаної з нею ішемією та кровотечами [20]. Зазначені препарати були впроваджені в практику «на будь-які випадки життя». Антитромбоцитарна відповідь на прасугрель і тикагрелор була стабільнішою і потужнішою, ніж на клопідогрел. У багатьох дослідженнях виявлено зв'язок між високою реактивністю тромбоцитів (ВРТ) до АДФ і ризиком розвитку ішемічних подій, зокрема тромбозу стента після виконання перкутанного коронарного втручання (ПКВ). Великі рандомізовані дослідження персоналізованої антитромбоцитарної терапії спростували користь тестування функції тромбоцитів для поліпшення на-

слідків у пацієнтів з низьким абсолютним ризиком. Після появи поняття «висока реактивність тромбоцитів» і досягнення консенсусу щодо методів її визначення в оновлених кардіологічних настановах [2, 11] рекомендували тестування функції тромбоцитів для полегшення вибору інгібіторів P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів у пацієнтів з групи високого ризику, яким було виконано ПКВ (клас доказів IIb). Рутинне дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів не рекомендоване (клас доказів III). З огляду на широке застосування клопідогрелю і його доведену дію при лікуванні ішемічного інсульту, в разі ГКС доцільно застосовувати термін «висока реактивність тромбоцитів».

У великій кількості спостережень за участю більш ніж 20 тис. пацієнтів виявили, що ВРТ під час лікування клопідогрелем є сильним і незалежним чинником ризику розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів, яким було виконано ПКВ. Результати масштабних досліджень ARCTIC та GRAVITAS дали підставу для припущення, що ВРТ є додатковим чинником ризику, який не модифікується, несприятливих серцево-судинних подій [20].

Запропоновано багато методик і приладів для тестування функції тромбоцитів, з них найвідоміші VerifyNow оцінка P2Y₁₂ (Accumetrics, США) та Multiplate Analyzer (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцарія). Застосування цих приліжкових аналізаторів дало змогу подолати технічні та методологічні обмеження попередніх аналізів, зокрема агрегометрії зі світлопропусканням.

Перші дослідження з визначенням тромбоцитарної реактивності турбідиметричним агрегометром виявили, що поява ішемічних ускладнень під час та після виконання ПКВ залежить від рівня тромбоцитарної активності. Виникло припущення про існування «терапевтичного вікна реактивності тромбоцитів», яке за аналогією з міжнародним нормалізованим відношенням при лікуванні варфарином дасть змогу встановити індивідуальну достатню дозу антиагрегантного засобу.

У дослідженні за участю 2533 пацієнтів, яким було виконано ПКВ і визначена тромбоцитарна активність за допомогою Multiple analyzer, встановлено, що хворі з рівнем довільних агрегантних одиниць (АО) > 46 є клопідогрельнечутливими. Порогове значення було зумовлено появою в 30-денний термін елевації сегмента ST. Пацієнтів з АО < 19 характеризували як осіб «з підвищеною чутливістю до дії клопідогрелю». Значення АО 19 пов'язували з ризиком виникнення кровотечі впродовж госпітального періоду [14]. При застосуванні тромбеластографії визначено, що збільшення максимальної амплітуди при додаванні АДФ більш ніж 47 мм має високу прогностичну цінність щодо виникнення ішемічних подій упродовж 3 років після проведення ПКВ на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії, а її зниження менш ніж 31 мм пов'язане з виникненням кровотеч. Для аналізато-

ра «VerifyNow P2Y₁₂» встановлено, що значення одиниць тромбоцитарної реактивності (PRU) понад 239 асоціюється з виникненням ішемічних подій, а менш ніж 86 — з ризиком кровотеч упродовж 30 днів [3]. Це визначає необхідність застосування персоналізованої антитромбоцитарної стратегії.

Таким чином, небезпека виникнення ішемічних подій у пацієнтів з ВРТ доведена за допомогою різних аналізаторів функції тромбоцитів. Проте взаємозв'язок ВРТ з ризиком виникнення ішемічного інсульту або його рецидивами досі не вивчено, особливо серед пацієнтів з групи високого ризику, із супутніми цукровим діабетом і хронічним захворюванням нирок, перенесеними в анамнезі ішемічними судинними подіями, осіб похилого віку та жінок.

У дослідженнях у кардіології термін спостереження за хворими був переважно коротким (не більше ніж 60 днів), тоді як для лікування пацієнтів з інфарктом міокарда та інсультом важливе значення має вивчення тромбоцитарної реактивності для віддаленого прогнозу. Проведені дослідження лікування ВРТ більшими дозами клопідогрелю не виявили зменшення частоти несприятливих серцево-судинних подій, що дає підставу для застосування антитромбоцитарних препаратів з іншим механізмом дії. Логічно припустити, що в неврологічній практиці також виникне потреба у ретельному аналізі ефективності не лише клопідогрелю, а й інших антитромбоцитарних засобів, зокрема АСК, і залученні нових препаратів як для первинної і вторинної профілактики ішемічних інсультів, так і для лікування гострих станів.

Безумовно, ВРТ не слід вважати єдиним чинником ризику розвитку найближчих ішемічних ускладнень. У консенсусі (2013) зазначено, що підвищення функціональної здатності тромбоцитів потрібно оцінити у пацієнтів з групи високого ризику із ГКС або ІМ в анамнезі, які лікуються клопідогрелем. Додатковими показаннями для визначення ВРТ можуть бути знижена систолічна функція лівого шлуночка, високий індекс маси тіла і цукровий діабет. Тромбоцитарна активність не повинна розглядатися як єдиний прогностичний маркер виникнення тромботичних подій. Алгоритм сумарної оцінки ВРТ, рівня біомаркерів та клінічних чинників може поліпшити прогнозування ризику та сприяти персоналізації антитромбоцитарної терапії.

Особливо небезпечним ускладненням лікування ішемічного інсульту та ГКС є кровотечі. У разі ішемічного інсульту зростає ризик його трансформації у геморагічний [8]. Визначення тромбоцитарної активності може бути абсолютно корисним при лікуванні пацієнтів із зазначеною патологією антиагрегантами. Відомо, що знижена функціональна активність тромбоцитів різко підвищує ризик кровотеч. Таким чином, визначення терапевтичного вікна для антиагрегантної терапії, зокрема клопідогрелю, — важлива та актуальна про-

блема, вирішення якої сприятиме підвищенню безпечності та ефективності лікування пацієнта не лише в невідкладній кардіології, а і в неврології. В неврології ця проблема недостатньо вивчена, тому окремі напрямки досліджень можуть бути

аналогічними таким у кардіології, а аналіз даних та додаткові дослідження сприятимуть поліпшенню найближчих та віддалених результатів лікування серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічного інсульту.

Література

1. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике ишемического инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. — 2011. — № 1. — С. 2—7.
2. Amsterdam E. A. et al. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — Vol. 64, N. 24. — P. e139—228.
3. Aradi D. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention // Eur. Heart J. — 2014. — N 35. — P. 209—315.
4. Bushnell C. et al. Guidelines for the prevention of stroke in women a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. — 2014. — Vol. 45, N 5. — P. 1545—1588.
5. Collet J. P. et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 367, N 22. — P. 2100—2109.
6. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American heart association // Circulation. — 2013. — Vol. 127. — P. 6—245.
7. Hamm C. W. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32, N 23. — P. 2999—3054.
8. Jauch E. C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. — 2013. — Vol. 44, N 3. — P. 870—947.
9. Kavita Sh., Martha G. Coronary artery disease in women // Global Heart. — 2013. — Vol. 8 (2). — P. 105.
10. Lenk E., Spannagl M. Platelet function testing-guided antiplatelet therapy // The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. — 2013. — N 24. — P. 2—7.
11. Levine G. N. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // Journal of the American College of Cardiology. — 2011. — Vol. 58, N 24. — P. e44-e122.
12. Mosca L. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association // Journal of the American College of Cardiology. — 2011. — Vol. 57, N 12. — P. 1404—1423.
13. Mosca L., Barrett-Connor E., Wenger N. K. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention what a difference a decade makes // Circulation. — 2011. — Vol. 124, N 19. — P. 2145—2154.
14. Paniccia R. et al. Platelet function tests: a comparative review // Vascular health and risk management. — 2015. — N 11. — P. 133.
15. Perk J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635—1701.
16. Ridker P. M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352, N 13. — P. 1293—1304.
17. Samad Z. et al. Sex differences in platelet reactivity and cardiovascular and psychological response to mental stress in patients with stable ischemic heart disease: Insights From the REMIT Study // Journal of the American College of Cardiology. — 2014. — Vol. 64, N 16. — P. 1669—1678.
18. Siller-Matula J. M. et al. Response Variability to P2Y12 Receptor Inhibitors: Expectations and Reality // JACC Cardiovasc Interv. — 2013. — N 6. — P. 1111—1128.
19. Steg P. G. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33, N 20. — P. 2569—2619.
20. Tantry U. S. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associate. — Vol. 62, N 24. — P. 2261—2273.

Н. В. НЕТЯЖЕНКО

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

Оценка эффективности антитромбоцитарных препаратов в неврологической и кардиологической практике: состояние проблемы, гендерные отличия, возможности оптимизации

Приведены данные о профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта, а также об отличиях при назначении антитромбоцитарной терапии в зависимости от пола. Освещены результаты исследования эффективности назначения антиагрегантной терапии. Показана

важность понятия «высокая тромбоцитарная реактивность» при прогнозировании риска ишемических осложнений, особенно у пациентов, которые с профилактической целью принимают блокаторы P2Y₁₂ тромбоцитов. Предложено провести подобные кардиологическим исследования эффективности антитромбоцитарных препаратов в неврологии с целью персонализации антитромбоцитарной терапии у пациентов для профилактики и лечения ишемического инсульта.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, антиагреганты, реактивность, инсульт, инфаркт.

N. V. NETYAZHENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Evaluating the effectiveness of antiplatelet drugs in neurological and cardiology practice: state of problem, gender differences, optimization

The article presents data on the prevention of cardiovascular disease and ischemic stroke and major differences administration of antiplatelet therapy in both sexes. The data presented research results determine the effectiveness of antiplatelet therapy. The importance of the concept of high platelet reactivity in predicting the risk of ischemic complications is highlighted, especially in patients who are receiving prophylactic platelet P2Y₁₂ blockers. It is proposed to conduct similar cardiac studies to examine the effectiveness of antiplatelet therapy in neurology to select personalized antiplatelet therapy in patients for the prevention or treatment of ischemic stroke.

Key words: platelet, aggregation, antiplatelet agents, reactivity, stroke, infarction.



К. В. ЯЦЕНКО

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ
Неврологічна клініка доктора Яценко, Київ

Дитячий церебральний параліч: етіопатогенез, клініко-нейрофізіологічні аспекти та можливості неврологічної реабілітації

Висвітлено сучасні уявлення про етіологію і патогенез дитячого церебрального паралічу. Проаналізовано дані літератури щодо впливу найбільш агресивних чинників зовнішнього і внутрішнього середовища, який призводить до формування церебрального паралічу в різні періоди пери-, інтра- і постнатального розвитку дитини. Розглянуто ефективні методи терапевтичного лікування і реабілітації пацієнтів із зазначеною патологією. Наведено власні результати клініко-нейрофізіологічного дослідження використання переривчастої нормобаричної гіпокситерапії в комплексній реабілітації дітей з церебральним паралічем.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, неврологічна реабілітація, переривчаста нормобарична гіпокситерапія.

Групу синдромів, які виникли внаслідок недорозвитку або пошкодження мозку в перинатальний, інтранатальний та ранній постнатальний періоди, об'єднано терміном «дитячий церебральний параліч» (ДЦП). Проблемою церебрального паралічу займалися багато дослідників [10, 20, 31], але вона досі є однією з актуальних у неврології дитячого віку.

Рівень захворюваності та інвалідизація хворих на дитячий церебральний параліч в Україні та у світі

Частота ДЦП становить від 1,5 до 2,6 випадку на 1000 дитячого населення і не має тенденції до зниження. Головні причини дитячої інвалідизації — захворювання ЦНС (зокрема, ДЦП). Щорічно реєструють близько 3 тис. випадків ДЦП, установлених уперше. В промислово розвинених країнах частота ДЦП становить 2 випадки на 1000 живих новонароджених [13, 29, 38].

© К. В. Яценко, 2015

Класифікація форм дитячого церебрального паралічу

Питання класифікації ДЦП є дискусійним [32]. Нині широко використовують патогенетичну класифікацію, запропоновану К. О. Семеновою [11]. У ній виділено спастичну диплегію, подвійну геміплегію (тетрапарез), геміплегічну, гіперкінетичну та атонічно-астатичну форми. Найчастішими є спастичні форми захворювання — спастична диплегія, спастичний геміпарез, подвійна геміплегія.

У клінічній практиці трапляються також змішані форми ДЦП.

Сучасні погляди на етіологію та патогенез дитячого церебрального паралічу

За даними літератури, в розвитку ДЦП важливу роль відводять впливу шкідливих чинників на формування нервової системи дитини в перинатальний, інтранатальний та постнатальний періоди.

Серед етіопатогенетичних чинників ДЦП виділяють основні (перинатальна та інтранатальна гіпоксія, асфіксія, внутрішньоутробна інфекція, генетичні

чинники, імунопатологічні зміни мозкових структур, багатоплідна вагітність [7, 23, 33, 35] тощо).

Аналіз літератури, присвяченої гіпоксії, свідчить про те, що негативний стан у дітей, які перенесли перинатальну та пологову асфіксію, пов'язаний з тим, що вони постраждали від виражених перинатальних та інтранатальних гіпоксичних епізодів, які спричинили метаболічну ацидемію у період вагітності та пологів, організовану топографічну гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, оксидантний стрес з експресією вільних радикалів.

На підставі останніх даних ДЦП віднесено до групи захворювань ЦНС, у патогенезі яких певну роль відіграє апоптоз (гіпоксія спричиняє експресію низки чинників, які індують апоптоз) [5].

Передчасні пологи в літературі розглядають як істотний чинник ризику розвитку ДЦП. Наголошується, що особливу небезпеку становлять передчасні пологи з кесаревим розтином. Є дані, що кількість недоношених дітей у популяції хворих на ДЦП у 8 разів більша, ніж у популяції здорових дітей. Розглядаючи механізм впливу передчасних пологів як чинник ризику розвитку ДЦП, дослідники велику увагу приділяють морфологічним змінам мозку, які виявляються порушенням розвитку синаптичних зв'язків, мієлінізації, гліогенезу [26, 27].

Останнім часом приділяють увагу генетичній складовій низки синдромів з ознаками ДЦП. Успадкування цієї патології в більшості випадків є автосомно-рецесивним. Трапляються також випадки з автосомно-домінантною мутацією генів [36].

У хворих на ДЦП виявлено прямий зв'язок між ступенем порушення розвитку ІV шару премоторної ділянки кори головного мозку (ГМ), компенсаторним розростанням у ньому таламічних аферентів і ступенем рухових розладів. Є відомості про те, що етіологічним чинником розвитку ДЦП, поряд з морфологічними порушеннями, можуть бути функціональні порушення, а саме: порушення взаємозв'язків між корою мозку, таламусом і базальними гангліями; стовбуром мозку та мозочком; між сенсорними і моторними ділянками кори [14].

Чинником, який провокує розвиток ДЦП, у 4% випадків є багатоплідна вагітність. Ризик розвитку ДЦП при багатоплідній вагітності у 6—7 разів вищий. Встановлено, що в деяких випадках ДЦП розвивається внаслідок смерті одного з монохоріотичних близнюків, оскільки при цьому ускладнюється неврологічний розвиток близнюка, який вижив (синдром «зникаючий близнюк») [34].

Шкідливими чинниками, які впливають на стан ГМ плоду внутрішньоутробно та спричиняють його недорозвиток або патологічні зміни, є інфекційні захворювання матері (кір, краснуха, токсоплазмоз, цитомегалія тощо). Ця патологія супроводжується підвищенням вмістом прозапальних цитокінів у амніотичній рідині, зокрема фактора некрозу пухлин, що у половині випадків призводить до розвитку перивентрикулярної лейкомаляції з ураженням

білої речовини ГМ, до загибелі нейронів і ризику розвитку ДЦП [39].

Підтверджено наявність взаємозв'язку між вмістом цитокінів в амніотичній рідині та ризиком розвитку ДЦП. Встановлено кореляцію між рівнем інтерлейкіну-8, який має моноцитарне походження, та ймовірністю формування ДЦП. Дослідники зазначають перспективність використання нейропротекторної терапії, спрямованої на зниження рівня цитокінів, для профілактики і лікування ДЦП [20].

Важливим патогенетичним механізмом при ДЦП, який визначає ступінь внутрішньоутробного ушкодження ГМ, є автоімунний процес. Унаслідок впливу низки етіологічних чинників перинатального періоду, які спричиняють внутрішньоутробне ураження плода, відбувається руйнування клітинних структур мозку. Фрагменти деструкції можуть потрапити в систему кровообігу як чужорідні для організму речовини — мозкові антигени. Вони спричиняють утворення антитіл. Таким чином виникає автоімунний процес з альтерацією мозкової тканини, який може тривати декілька місяців і навіть років.

Установлено важливу роль змін продукції автоантитіл до нейроспецифічних білків (НСБ) у механізмах формування ДЦП. Вивчення рівня імуноглобулінів G-автоантитіл до антигенів основного білка мієліну, $\alpha 2$ -глікопротеїну і групи білка S-100 у сироватці крові хворих на ДЦП виявило, що частота виявлення в їх крові автоантитіл до досліджених НСБ була більшою в 2,3 рази, а вміст циркулюючих імунних комплексів — в 1,7 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). При цьому істотно зменшувалися кількість і функціональна активність Т-лімфоцитів (особливо субпопуляції з $CD8^+$ -рецептором). Можна припустити, що зменшення кількості специфічних супресорних клітин, які у нормі вибірково гальмують імунну відповідь на АГ-НСБ, при ДЦП призводить до активації автореактивних клонів, які, взаємодіючи з клітинами глії та ендотелією мозкових судин, визначають темпи автоімунного ураження мозкової тканини [10].

Причиною тяжкої патології нервової системи може бути також імунологічна несумісність крові матері та дитини за антигенами еритроцитів, наявними у плода та відсутніми у матері. Непрямий білірубін, який утворюється в результаті гемолізу еритроцитів, здійснює токсичний вплив на ЦНС плоду [10].

Соматичні та ендокринні захворювання матері під час вагітності, ранній та пізній токсикоз спричиняють порушення утеро-плацентарного кровообігу та патологічні зміни в плаценті, які призводять до порушення живлення плоду та внутрішньоутробної гіпоксії. Прийом вагітними деяких медичних препаратів може шкідливо впливати на плід, порушувати нормальне формування ГМ дитини.

Ембріотропний вплив здійснюють різні хімічні та фізичні чинники промислового і сільськогоспо-

дарського виробництва. Негативно впливає на розвиток плоду куріння тютюну та вживання алкоголю матір'ю.

Уся сукупність шкідливих чинників, які впливають на плід, зумовлює хронічну гіпоксію та порушення живлення плоду.

Плід, який переніс внутрішньоутробну гіпоксію внаслідок впливу різних шкідливих факторів, до моменту народження має недостатньо сформовані захисні та адаптаційні механізми. На цьому тлі при народженні можуть розвиватися асфіксія, внутрішньочерепна пологова травма, які погіршують зміни, котрі виникли внутрішньоутробно [21].

Таким чином, ДЦП нині розглядають як складний синдромологічний комплекс ураження ЦНС дизонтогенетичної природи. Порушення онтогенезу може відбуватися перинатально, інтранатально та у період раннього розвитку дитини.

Клініко-нейрофізіологічна картина форм дитячого церебрального паралічу

У клінічній картині ДЦП провідною є патологія рухової сфери, яка виявляється порушенням елементарних рухів через спастичність, ригідність, дистонію або гіпотонію окремих м'язів або м'язів, функціонально об'єднаних у м'язову синергію.

Дослідженнями встановлено, що основними нейрофізіологічними механізмами рухових порушень при ДЦП є: затримка редукції безумовних рефлексів, вивільнення патологічних тонічних шийних і лабиринтних рефлексів, ослаблення гальмівних впливів на сегментарні структури стовбура та спинного мозку (g-системи і тонічні α -мотонейрони), порушення послідовності становлення постурального рефлекторного механізму (реакції випрямлення та рівноваги), гіперактивність гальмівних центрів стовбура ГМ (як наслідок усунення мозочкового контролю), порушення реципрокної іннервації (гальмування м'язів-антагоністів при збудженні агоністів і недостатнє залучення м'язів-синергістів) [8].

Один із найважливіших симптомів при ДЦП — підвищення м'язового тону за типом спастичності. Із сучасних позицій спастичність розглядають як результат комбінованого пошкодження пірамідних та екстрапірамідних структур головного або спинного мозку. Розвиток спастичності при пошкодженні ГМ (церебральна спастичність) пов'язаний з ослабленням гальмівних впливів на α -мотонейрони (здебільшого в антигравітаційних м'язах), що спричиняє появу постуральних антигравітаційних феноменів та утворення контрактур [1, 6].

При вивченні впливу гіпертензивно-гідроцефального синдрому на перебіг ДЦП встановлено, що наявність внутрішньої водянки, розширення субарахноїдальних просторів і порушення ліквородинаміки можуть спричинити низку порушень діяльності ГМ (судомний синдром, затримка розвитку мозку тощо).

Є дані, що при ДЦП до лікворної гіпертензії можуть призвести спайкові процеси, які деформують лікворопровідні шляхи, а також гіперсекреція спинномозкової рідини хоріоїдальними сплетіннями.

Результати клініко-інструментальних досліджень свідчать про те, що наявність гіпертензивно-гідроцефального синдрому в дітей із ДЦП формує хибне коло. Лікворна гіпертензія зменшує активність клітин кори ГМ і призводить до зниження обмінних процесів у нервовій тканині. Відбувається значне уповільнення процесів вікового дозрівання мозку. Це виявляється затримкою розвитку установчих рефлексів і зменшенням резорбції спинномозкової рідини нервовою тканиною, що також спричиняє розвиток гіпертензивно-гідроцефального синдрому [15].

Методи терапевтичного лікування та реабілітації хворих на дитячий церебральний параліч

Більшість авторів вважають, що при розробці нових технологій у реабілітації хворих на ДЦП необхідно враховувати час ураження ГМ, вік дитини, наявність супутніх симптомів і синдромів [10, 20, 31]. Наголошується, що лікування необхідно розпочинати якомога раніше, в період формування рухових функцій. Терапія має бути комплексною, поетапною, спрямованою на лікування також інших виявів ДЦП (психопатологічних, мовних тощо).

При реабілітації дітей з ДЦП доцільним є принцип раннього, комплексного та безперервного лікування. Проте єдиної схеми лікування таких хворих немає.

Метод кондуктивної педагогіки, запропонований Петью в 1956 р., ґрунтується на мобілізації невикористаних функціональних резервів мозку. Необхідними умовами для цього є постановка проблем, які змушують дитину співробітничати з лікарем, материнська радість з приводу співробітництва, розвиток самостійності у дитини [28].

На думку багатьох спеціалістів, найбільш фізіологічною є методика тренування рухових навиків за В. Bobath та К. Bobath. Вона ґрунтується на сучасних патофізіологічних концепціях рухових порушень при ДЦП [22].

Особливий інтерес для відновного лікування ДЦП становить розробка та вдосконалення методів немедикаментозної корекції, зокрема використання фізичних терапевтичних факторів і лікувальної фізкультури. До основних лікувальних фізичних методів, які традиційно застосовують у реабілітації хворих на ДЦП, відносять лікувальну гімнастику, лікувальну гімнастику в басейні, масаж, нервово-м'язову електростимуляцію, лікування холдом, парафінотерапію, знеболювальну терапію.

При ДЦП застосовують сучасні реабілітаційні методи — мікрохвильову резонансну терапію, транскраніальну та корпоральну лазеротерапію, функціональне біокерування зі зворотним

зв'язком, динамічну пропріоцептивну корекцію, іпотерапію тощо [3, 24, 30].

Перспективним методом лікування хворих на ДЦП є динамічна пропріоцептивна корекція. Концепція лікування з використанням цього методу полягає у відновленні за допомогою лікувального костюму порушених функцій рухового центру ГМ шляхом спрямованої корекції пози й рухів і формування потужного нормалізованого потоку аферентної імпульсації [12].

Одним з ефективних методів лікування та реабілітації хворих на ДЦП є система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації за методом В. І. Козявкіна — мануальна корекція хребта та великих суглобів, яку здійснюють модифікованими прийомами мануальної терапії, адаптованими до особливостей дитячого віку. В результаті досягається нормалізація м'язового тону і створюється новий функціональний стан організму дитини [4].

Існує велика кількість технологій лікування ДЦП, однак через різноманітність етіології, клінічних виявів ДЦП та велику частоту інвалідності, до якої призводить ця патологія, лікування ДЦП не завжди дає бажані результати. Тому пошук нових медичних засобів для надання допомоги хворим на ДЦП є одним із пріоритетних завдань сучасної медицини. Серд сучасних та ефективних медичних технологій — переривчаста нормобарична гіпокситерапія (ПНГ) як один із потужних стимулів підвищення загальної опірності організму (імунітету). Це імітування високогірних умов за парціальним тиском кисню в повітрі в умовах нормального атмосферного тиску [2].

Експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що використання ПНГ сприяє мобілізації механізмів транспорту й утилізації кисню та енергії. Окрім того, зазначений метод активує синтез нуклеїнових кислот і білків (зокрема, у ЦНС), збільшує резервну потужність симпатичної нервової системи, активує стреслімітивні системи (антиоксидантну, ГАМК-ергічну, серотонінергічну, ендогенних опіоїдних пептидів). Газове середовище зі зниженим парціальним тиском кисню сприяє централізації кровообігу, індукує активність ендотеліальних клітин, стимулює утворення нових капілярів [2].

В основі будь-якої функціональної недостатності у дітей з ДЦП лежить дефіцит або дефект нервових клітин, нерозвинених або зруйнованих у внутрішньоутробний, родовий або ранній післяпологовий період. У дитячому віці зберігається можливість успішної корекції розладів ЦНС, що зумовлено значними компенсаторними резервами і високою пластичністю дитячого мозку.

ПНГ стимулює синтез РНК та ДНК у клітинах ГМ і підвищує мітотичну активність нейронів. Це дає підставу рекомендувати метод як важливу складову стимуляції фізіологічної регенерації та нейрогенезу клітин мозку в комплексному лікуванні хворих на ДЦП.

Рухові розлади у дітей із ДЦП негативно впливають на процес їх психічного розвитку. ПНГ спричиняє зміну активності ГАМК-ергічної, опіоїдної, серотонінергічної систем та системи бензодіазепінових рецепторів (процеси гальмування), які забезпечують фізіологічну координацію довільних рухів і впливають на поведінку та психіку людини [9].

Багаторічний досвід використання ПНГ свідчить про те, що частота негативних реакцій не перевищує 1 %, що важливо для дітей із ДЦП [2].

У дитячий та юнацький період організм має максимальні адаптивні можливості. Метаболізм і регуляція фізіологічних процесів у дітей після початку курсу ПНГ змінюються дуже швидко, тому метод ПНГ доцільно починати застосовувати у комплексному лікуванні дітей із ДЦП якомога раніше.

Одним із провідних методів апаратного фізіолікування, які застосовують у «Неврологічній клініці доктора Яценко» (м. Київ, Україна), є метод ПНГ. У центрі проведено клінічне дослідження, метою якого була оцінка терапевтичної ефективності ПНГ у лікуванні дітей, хворих на ДЦП [17].

Для оцінки ефективності лікування використовували клініко-нейрофізіологічні показники, які характеризують динаміку захворювання, отримані до лікування та після його закінчення. Проводили дослідження неврологічного статусу, електроенцефалографічне обстеження, транскраніальну доплерографію судин головного мозку.

Порівняння клінічних результатів у контрольній та основній групах виявило, що в основній групі дітей (яким проводили ПНГ) клінічний ефект був вірогідно вищим і набагато перевищував такий у контрольній групі. Стабільні позитивні результати з боку рухової сфери спостерігали у 95 % пацієнтів основної групи. Відзначено тенденцію до поліпшення координації та зменшення хаотичності рухів, збільшення обсягу активних і пасивних рухів у великих суглобах. Знизився м'язовий тонус у кінцівках, поліпшилося довільне розгинання стопи. Аналогічний ефект у контрольній групі виявлено у 74 % пацієнтів.

Позитивні зміни біоелектричної активності мозку відзначено у 70 % пацієнтів основної групи та 56 % — контрольної групи, мозкової гемодинаміки — відповідно у 85 і 59 %.

У дітей із глибокою розумовою відсталістю після двох курсів ПНГ знизився рівень тривожності, дратівливості, поліпшилася поведінка, став спокійним сон.

При застосуванні методу ПНГ значний позитивний ефект отримано у дітей із ДЦП у поєднанні з атопічним дерматитом, анемією. Клінічний ефект був раннім [18].

Наведені дані й досвід застосування ПНГ у нашій країні та за кордоном дають підстави стверджувати, що введення у комплексне лікування хворих на ДЦП методу ПНГ збільшує ефективність лікування і позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання [16, 19, 20, 37].

Література

- Бабчик Ю. И. Постуральные статокинетические нарушения в клинике поздних синдромов детских церебральных параличей // Соціальна педіатрія. Розділ «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженими можливостями здоров'я»: 36. наук. пр. — К.: Інтермед, 2003. — С. 119—120.
- Березовский В. А., Левашов М. И. Введение в оротерапию. — К.: Изд-во Акад. проблем гипоксии РФ, 2000. — 210 с.
- Богданов Н. Н., Лещинская В. Е. Анализ традиционных и уточнение новых представлений об общетеоретических основах механизма действия физиотерапевтических факторов // Вестн. физиотерап. и курортол. — 1995. — № 3. — С. 3—4.
- Козьявкін В. І., Волошин Б. Д. Метод проф. В. Козьявкіна. Система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації. Блок кінезотерапії. — Львів: Малті-М, 2004.
- Коршунов А. М., Преображенская И. С. Программированная смерть клеток (апоптоз) // Неврол. журн. — 1998. — № 1. — С. 40—46.
- Левченко В. Д., Титаренко Н. Ю. и др. Количественная оценка нарушений двигательных функций у больных детским церебральным параличом методом видеоанализа движений с использованием двухмерной биомеханической модели // Рос. педиатрический журн. — 2014. — № 5. — С. 20—27.
- Лильин Е. Т., Иваницкая И. Н. Современные представления об этиологии детского церебрального паралича // Рос. педиатр. журн. — 2002. — № 3. — С. 35—39.
- Лобов М. А. Коррекция мышечного тонуса и дизартрии при детском церебральном параличе // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 14. — С. 34—38.
- Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: Механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Нурохіамедікал Лтд. Росія, 1993. — 400 с.
- Семенов А. С., Скальный А. В. Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга — С.Пб.: Наука, 2009. — 17 с.
- Семенова К. А. Методические рекомендации по применению рабочей классификации детского церебрального паралича. — М., 1973. — 20 с.
- Семенова К. А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. — М.: Закон и порядок, 2007. — 616 с.
- Статистичний бюлетень: заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2007 році / Держжкомстат України. — К., 2008. — 96 с.
- Фидлер К. Количественный анализ цитоархитектоники поля 4-й коры головного мозга у человека в онтогенезе: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологическая физиология». — М., 1989. — 21 с.
- Щербакова Е. Я., Тимофеева Т. В., Шабалов В. А. Ликворные пути головного и спинного мозга при детском церебральном параличе // Неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1993. — Т. 93, № 5. — С. 50—55.
- Яценко Е. В. Динамика нейрофизиологических показателей у детей с церебральным параличом под влиянием комплексного лечения с использованием прерывистой нормобарической гипокситерапии // 2-я междунар. науч. конф. «Высокогорная гипоксия и геном» (Терскол, Россия) // Фізіол. журн. — 2012. — Т. 58, № 4. — С. 89.
- Яценко Е. В., Березовский В. А. Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в комплексе лечебных мероприятий у детей с церебральным параличом // V Междунар. науч. конгресс «Современная курортология: проблемы, решения, перспективы». — СПб., 2011. — С. 207.
- Яценко К. В., Березовский В. Я. Вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії на стан центральної нервової системи та мозкового кровообігу у дітей з церебральним параличем // Фізіол. журн. — 2011. — С. 56—63.
- Яценко К. В., Березовский В. Я. Використання переривчастої нормобаричної гіпоксії у комплексному лікуванні дитячого церебрального параличу // Междунар. неврол. журн. — 2012. — № 1. — С. 20—27.
- Aicardi J. Cerebral palsy. Diseases of the nervous system in childhood. — 3rd ed. — London: MacKeithPress, 2009. — 912 p.
- Allan W. C., Vohr B., Makuch R. W. Ment Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 1997. — Vol. 151, N 3. — P. 580—585.
- Bobath B. Abnormal postural reflex activity caused by brain lesions. — London: William Heinemann Medical Books, 1983. — 345 p.
- Costeff H. Estimated frequency of genetic and nongenetic causes of congenital idiopathic cerebral palsy in west Sweden // Ann. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 68, N 5. — P. 515—520.
- Farmer J. P., Sabbagh A. J. Selective dorsal rhizotomies in the treatment of spasticity related to cerebral palsy // Childs Nervous System. — 2007. — Vol. 23 (9). — P. 991—1002.
- Gaudet L. M., Smith G. N. Cerebral palsy and chorioamnionitis: the inflammatory cytokine link // Obstet Gynecol. Surv. — 2001. — Vol. 56, N 7. — P. 433—436.
- Hankins G. D., Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy // Obstet Gynecol. — 2003. — Vol. 102, N 3. — P. 628—636.
- Korzeniowski S. J., Birbeck G. et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy // J. Child Neurol. — 2008. — Vol. 23. — P. 216—227.
- McCarthy G. T. Cerebral Palsy: the clinical problem // Ed. W. Squier. Acquiring damage to the developing brain: timing and causation. — London: Arnold, 2002. — P. 14.
- Meberg A., Broch H. Achanging pattern of cerebral palsy. Declining trend for incidence of cerebral palsy in the 20-year period 1970—89 // J. Perinatal. Med. — 1995. — Vol. 23, N 6. — P. 395—402.
- Nieuwenhuijsen C., Donkervoort M., Nieuwstraten W. et al. Transition Research Group South West Netherlands. Experienced problems of young adults with cerebral palsy: targets for rehabilitation care // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2009. — Vol. 90 (11). — P. 1891—1897.
- Obladen M. Lame from birth: early concepts of cerebral palsy // J. Child Neurol. — 2011. — Vol. 26. — P. 248—256.
- Paneth N., Leviton A., Goldstein M. et al. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006 // Dev. Med. Child Neurol. — 2007. — Suppl. 109. — P. 8—14.
- Pascual J. M., Koenigsberger M. R. Cerebral palsy: prenatal risk factors // Rev. Neurol. — 2003. — Vol. 37, N 3. — P. 275—280.
- Pharoah P. O. A hypothesis for the aetiology of spastic cerebral palsy the vanishing twin // Dev. Med. Child Neurol. — 1997. — Vol. 39, N 5. — P. 292—296.
- Prasad R., Verma N. et al. Magnetic resonance imaging, risk factors and co-morbidities in children with cerebral palsy // J. Child Neurol. — 2011. — Vol. 258. — P. 471—478.
- Volpe J. J. Neurology of the Newborn. — 4 th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 2001. — 234 p.
- Yatsenko K. V., Berезovskii V. A. Effects of intermittent normobaric hypoxia on the state of the CNS and brain circulation in patients with child cerebral palsy // Фізіол. журн. — 2011. — С. 77—84.
- Yeargin-Allsopp M., Van Naarden Braun K. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the Uneted States in 2002. — P. a multisite collaboration // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — P. 547—554.
- Yoon B. H., Park C. W. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy // BJOG. — 2003. — P. 124—127.

Е. В. ЯЦЕНКО

Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев
Неврологическая клиника доктора Яценко, Киев

Детский церебральный паралич: этиопатогенез, клинико-нейрофизиологические аспекты и возможности неврологической реабилитации

Освещены современные представления об этиологии и патогенезе детского церебрального паралича. Проанализированы данные литературы о влиянии наиболее агрессивных факторов внешней и внутренней среды, приводящем к формированию церебрального паралича в разные периоды пери-, интра- и постнатального развития ребенка. Рассмотрены эффективные методы терапевтического лечения и реабилитации пациентов с данной патологией. Приведены собственные результаты клинико-нейрофизиологического исследования применения прерывистой нормобарической гипокситерапии в комплексной реабилитации детей с церебральным параличом.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, неврологическая реабилитация, прерывистая нормобарическая гипокситерапия.

K. V. YATSCENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv
Doctor Yatscenko's Neurological Clinic, Kyiv

Infantile cerebral palsy: etiology, pathogenesis, clinical and neurological aspects and rehabilitation possibilities

The review deals with modern approaches to etiology and pathogenesis of cerebral palsy. The analysis of literary data is presented about influence of the most aggressive factors of external and internal environment, resulting in forming of cerebral palsy in different periods peri-, intra- and postnatal development of a child. The effective methods of therapeutic treatment and rehabilitation of patients with this pathology are considered. The author describes own results of clinical and neurophysiological investigation of Intermittent Normobaric Hypoxia application in the complex rehabilitation of children with a cerebral palsy.

Key words: cerebral palsy, neurological rehabilitation, intermittent normobaric hypoxia.



Т. А. ДОВБОНОС¹, Ю. В. ХИЖНЯК¹, Я. Я. НЕБОР²

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

² Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Значення побічної дії інтерферонотерапії у хворих на розсіяний склероз

Мета — вивчити переносність препаратів інтерферону- β і вплив їх побічної дії на клінічні та параклінічні характеристики хворих на розсіяний склероз.

Матеріали і методи. Проведено аналіз 85 випадків застосування інтерферону- β 1а та інтерферону- β 1b за стандартними схемами превентивної терапії розсіяного склерозу з ремітивним перебігом. Побічну дію препаратів оцінювали на підставі аналізу даних клініко-параклінічного обстеження і заповненої пацієнтом реєстраційної карти з переліком можливих побічних реакцій, а також відповідно до Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.02 (2009).

Результати. Побічні ефекти спостерігали у 55,3% пацієнтів. Грипоподібний синдром — найбільш рання і поширена побічна дія, особливо у разі застосування препарату Бетфер-1b. У половини пацієнтів, яким проводили ін'єкції Авонексу, спостерігали місцеві шкірні реакції різної інтенсивності. Побічні ефекти у 93,6% випадків розцінено як легкі або асимптомні. У середньому протягом 21,3 міс інтерферонотерапії у 46,8% хворих спостерігали регрес ранніх побічних реакцій. Середній бал за шкалою EDSS за наявності побічної дії інтерферону- β і за її відсутності суттєво не відрізнявся.

Висновки. Отримані дані свідчать про відносно задовільний профіль безпечності й переносності інтерферонотерапії у хворих на розсіяний склероз. Препарати інтерферону- β мають різний потенціал побічних ефектів, які не асоціюються з наростанням неврологічного дефіциту і погіршенням стану хворих за шкалою втрати здатності до самообслуговування. Для поліпшення комплаєнсу пацієнтів необхідно поінформувати про можливі побічні ефекти інтерферонотерапії та адекватне реагування у разі їх виникнення.

Ключові слова: розсіяний склероз, інтерферон- β , побічна дія.

На розсіяний склероз (РС) хворіють близько 2,5 млн осіб. Він посідає важливе місце серед неврологічних причин інвалідності людей працездатного віку. Нині немає радикального методу лікування РС, але багаторічний досвід більш ніж 80 країн свідчить про користь пролонгованої превентивної терапії. До засобів першої лінії, які зменшують частоту загострень та уповільнюють прогресування захворювання, належать препарати інтерферону- β (ІФН- β) та глатирамеру ацетат [19].

Тривала терапія (здебільшого в амбулаторних умовах) потребує поліпшення комплаєнсу [12, 17]. Останній залежить від низки чинників, зокрема, від ризику розвитку побічної дії (ПД) препарату, що може нівелювати його ефективність і стати причи-

ною відмови від подальшого лікування [13, 14]. V. Limmroth та співавтори (2011) виявили, що застосування ІФН- β вірогідно корелює зі зростанням частоти відмови від лікування, суїцидальних спроб і завершених самогубств у хворих на РС [8]. Рівень прихильності до імуномодулювальної терапії у різних когортах пацієнтів варіює у широких межах. За даними 24 контрольованих досліджень, прибічниками превентивної терапії залишаються 41—88% хворих на РС [11].

На думку деяких авторів, відмінності показника дотримання лікарських настанов щодо імуномодулювальної терапії пов'язані з дозою, способом введення, видом ІФН- β [7]. В інших роботах дійшли висновку про вплив на комплаєнс тривалості превентивного лікування. За даними К. Costello та співавторів (2008), прихильне ставлення до

© Т. А. Довбонос, Ю. В. Хижняк, Я. Я. Небор, 2015

ін'єкційної інтерферонотерапії у 80 % пацієнтів зберігається протягом 6 міс, у 60—76 % — протягом 2—5 років [1]. В іншому дослідженні 43 % хворих припинили лікування протягом 14 міс у зв'язку з ін'єкційними проблемами, меншою, ніж очікували, ефективністю і розвитком ПД [6].

Не до кінця зрозумілим залишається вплив ПД у цілому і різних її виявів зокрема на загальне самопочуття хворих [13]. За деякими спостереженнями, основний дискомфорт для пацієнта протягом перших місяців терапії пов'язаний з частим парентеральним введенням препаратів [15]. Іншим чинником, який заважає досягненню оптимальної ефективності й задоволеності інтерферонотерапією, вважають постін'єкційний грипоподібний стан [3, 12]. К. Costello та співавтори (2008) до значущих ПД відносять місцеві запальні зміни шкіри, грипоподібний стан та синдром хронічної втоми, які є причиною припинення інтерферонотерапії у 14—44 % випадків [1]. За спостереженнями E. U. Walther і R. Hohlfeld (1999), найчастішими ПД є грипоподібний синдром, порушення менструального циклу, підвищення спастичності м'язів, минуці відхилення від норми лабораторних показників [20]. У публікації канадських дослідників зазначено, що ураження печінки може розвинути через роки після застосування ІФН- β у середньому в 1 з 50 випадків [5].

Досі не проведено порівняльного аналізу динаміки неврологічного дефіциту і стану окремих функціональних систем у хворих за наявності ПД і без неї. Деякі автори повідомляли про виявлені кореляції між гіперхолестеринемією, збільшенням вмісту ліпідів низької щільності та кількістю активних вогнищ на магнітно-резонансній томограмі [16, 21, 22]. Значення окремих небажаних ефектів імунотулювальної терапії РС залишається мало дослідженим.

Мета роботи — вивчити переносність препаратів інтерферону- β і вплив їх побічної дії на клінічні та параклінічні характеристики хворих на РС.

Матеріали і методи

Обстежено 85 хворих (51 жінку і 34 чоловіків віком від 18 до 55 років), які в середньому протягом 21,3 міс (від 4 до 36 міс) отримували ІФН- β з приводу ремітивного перебігу РС: 30 пацієнтів — Авонекс (30 мкг внутрішньом'язово щотижня), 28 — Бетфер-1b (0,3 мг підшкірно через день), 27 — Бетфер-1a (12 млн МО підшкірно тричі на тиждень) за топографічною схемою. Середній показник за шкалою інвалідазації EDSS — $(3,60 \pm 0,18)$ бала.

Побічну дію препаратів оцінювали за клініко-параклінічними даними: стан шкіри у місці уколу, вияви грипоподібного синдрому, результати загального аналізу крові з формулою, біохімічного аналізу крові (глюкоза в крові, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, білірубін, кре-

атинін, ліпідограма), рівень тиреоїдних гормонів. Збільшення рівня трансаміназ у 2,5 разу розцінювали як гепатотоксичність I ступеня, у 2,5—5,0 разу — як гепатотоксичність II ступеня, у більш ніж 5 разів — як гепатотоксичність III ступеня. Аналізували заповнені пацієнтами реєстраційні карти з переліком можливих побічних реакцій. Реєстрували випадки припинення терапії через розвиток ПД. Оцінку проводили відповідно до Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.02 (2009).

Для визначення чинників ризику ПД урахували гендерно-вікові характеристики, тривалість захворювання і застосування препарату до розвитку ПД, динаміку показників формули крові та печінкових проб, наявність інфекційних захворювань, зловживань, прийом інших медикаментозних засобів. Показники неврологічного статусу і ступінь інвалідазації за шкалою EDSS оцінювали додатково у разі появи небажаних реакцій.

Одержані результати обробляли за допомогою програм Excel і Statistica 6,0.

Результати та обговорення

ПД інтерферонотерапії виявлено у 47 (55,3%) випадків. Загальна частота ПД вірогідно не відрізнялася у пацієнтів різного віку і статі. Найбільш раннім (після першого введення) побічним ефектом був грипоподібний синдром, серед виявів якого переважала гіпертермія — у 33 (38,8%) обстежених. Серед побічних ефектів її частота становила 70,2%. У 4 випадках гіпертермія була зумовлена недотриманням рекомендації щодо прийому парацетамолу перед введенням ІФН- β . У 5 хворих виникла потреба у додатковому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів. Через місяць частота гіпертермії знизилася до 34,1%, наприкінці спостереження — до 23,5%. В 1 випадку вона спричинила відмову від подальшого прийому препарату. Подібну тенденцію відзначено в інших дослідженнях, в яких частота грипоподібного синдрому знизилася з 69 до 12% за 8 років імунотулювальної терапії [4, 18]. За даними М. А. Matson та співавторів (2011), перспективним для зменшення виявів грипоподібного синдрому є титрування дози протягом перших 3—6 тиж ін'єкцій ІФН- β , що потребує додаткових досліджень [10].

У 18 (21,2%) пацієнтів відзначено больові відчуття у місці ін'єкції, у 6 (7,1%) — почервоніння, у 3 (3,5%) — ущільнення шкіри. Виявлено тенденцію до переважання місцевих шкірних реакцій у хворих чоловічої статі ($p > 0,05$). Імовірність виникнення змін у місці введення була більшою у разі порушення меж 8 ділянок шкіри, рекомендованих для уколів, повторного протягом 1 міс використання місця введення або за наявності дерматологічної патології. У разі виникнення еритеми її ділянка не перевищувала 10% площі поверхні тіла людини. У 2 хворих відзначено ущільнення у місці ін'єкції, які

розцінювали як легкі (ділянка ураження зберігала здатність до зміщення і могла бути взята у зморшку). Виразених шкірних реакцій у вигляді абсцесу, виразки або некрозу шкіри не спостерігали. На больові відчуття наприкінці спостереження скаржилися 14,1% пацієнтів, на почервоніння — 4,7%, на ущільнення шкіри — 3,5%. Частота місцевих реакцій за період лікування зменшилася на 9,4%, що може бути пов'язано з ретельнішим дотриманням рекомендацій на тлі активного патрунування пацієнта та ефектом гіпоалергізації завдяки титруванню дози препарату на початку лікування.

Один пацієнт відзначав кровотечу в місці ін'єкції щоразу після уколу (за відсутності тромбоцитопенії). Відомо, що частина побічних ефектів ІФН- β може мати автоімунний генез і спричиняти синдром капілярпропроникності (capillary leak syndrome). Тому перспективним способом подолання проблеми ПД вважають випробовування нових препаратів зі зниженим імуногенетичним потенціалом, які не містять людський сироватковий альбумін. Третя фаза випробувань підтвердила їх меншу ПД, особливо постін'єкційних місцевих реакцій [17].

З однаковою частотою (30,6%) фіксували втому і міалгію. Больові відчуття пацієнти оцінювали як незначні, біль не впливав на їх задоволення лікуванням. Деякі пацієнти (1,2—5,9%) скаржилися на появу депресивного настрою, зниження розумової активності, погіршення сну, біль у животі, діарею, випадіння волосся, біль у спині, парестезії. У 29-річній пацієнтки після трирічного використання Бетфер-1b зафіксовано появу суїцидальних думок, ще в 1 хворого розвинувся синдром неспокійних ніг. Відзначено тенденцію до появи подібних ефектів при тривалому застосуванні ІФН- β , що може бути пов'язане з певним кумулятивним ефектом терапії. Однак це припущення потребує подальшого дослідження.

Підвищення рівня трансаміназ зареєстровано у 8 (9,4%) пацієнтів. Виявлені зміни, розцінені як гепатотоксичність I ступеня, були клінічно асимптомними і відзначалися при застосуванні як препаратів ІФН- β 1a, так і ІФН- β 1b. Появу гіпертрансаміназемії можна пояснити безпосередньо гепатотоксичною дією інтерферонів на активність системи P450 цитохрому. В усіх хворих вміст печінкових ензимів збільшувався протягом перших трьох місяців інтерферонотерапії і повернувся до норми протягом періоду спостереження. Відновлення нормальних показників відбувалося спонтанно або на тлі застосування гепатопротекторних засобів, не потребувало припинення превентивної терапії або зменшення дози препарату. Як з'ясувалося з анамнезу, у п'яти пацієнтів транзиторні відхилення показників функції печінки були до призначення імуномодулювальної терапії і могли бути пов'язані з обтяженим фармакологічним анамнезом (3 хворих) та курінням (2 пацієнтів).

У 2,4% обстежених протягом перших 6 міс інтерферонотерапії зафіксовано легку асимптомну нейтропенію без появи інфекційних ускладнень. Коливання рівня тиреоїдних гормонів не зареєстровано.

Згідно із загальноприйнятою класифікацією [9, 22] у пацієнтів виявлено ПД, розцінену як дуже поширену (частота $\geq 10\%$) та поширену (частота 1—10%; таблиця).

У більшості (93,6%) випадків виявлена ПД була асимптомною або легкою з ізольованим клінічним або параклінічним виявом, що відповідало легкому ступеню тяжкості. У решті випадків ПД розцінено як помірну, що потребувало застосування мі-

Т а б л и ц я
Побічні ефекти інтерферонотерапії у хворих на розсіяний склероз

Побічна дія	Частота, %
Дуже поширена	
Гіпертермія	38,8
Загальна слабкість	31,8
Міалгія	30,6
Утома	30,6
Біль у місці ін'єкції	21,3
Головний біль	21,2
Поширена	
Гіпертрансаміназемія	9,4
Відчуття жару в ділянці обличчя	7,1
Почервоніння	7,1
Нудота	5,9
Депресивний настрій	5,9
Порушення сну	5,9
Зниження розумової активності	5,9
Парестезії	4,7
Озноб	4,7
Ущільнення шкіри	3,5
Ажитація	2,4
Спазм у м'язах	2,4
Алопеція	1,2
Біль у животі	1,2
Біль у спині	1,2
Біль у суглобах	1,2
Суїцидальні думки	1,2
Синдром неспокійних ніг	1,2
Підвищення артеріального тиску	1,2
Діарея	1,2

німальної або локальної симптоматичної терапії, але стан хворих змінювався нетривало або суттєво не впливав на їх повсякденну життєдіяльність. Використання препарату припинено внаслідок розвитку ПД у 4,7 % пацієнтів (у 2 випадках використання Бетферу-1b (колапс, гіпертермія) і 2 — Авонексу (порушення поведінки (ажитація)).

Аналіз побічних ефектів залежно від того, який препарат ІФН-β застосовували, дав змогу виявити деякі закономірності. Застосування Бетферу-1b вірогідно частіше асоціювалося з появою грипоподібного синдрому: лихоманка (67,9%), загальна слабкість (53,6%), відчуття жару в обличчі (32,1%), що спостерігали при кожному введенні препарату. У цих хворих виявлено вірогідно більшу тривалість і вираженість зазначених ПД порівняно з результатами терапії Авонексом. У разі введення останнього переважали місцеві шкірні реакції: біль (33,3%), почервоніння (10%), ущільнення шкіри (6,7%), які виникали переважно на початку лікування. У разі застосування Бетферу-1a поширеність місцевої і загальної ПД суттєво не відрізнялися. Ці дані суперечать результатам досліджень, у яких шкірні постін'єкційні реакції асоціювалися з підшкірним введенням ІФН-β [20].

Середній бал за шкалою EDSS на початку інтерферонотерапії становив 3,0 (від 1,0 до 5,0), при цьому у 62,4% визначено мінімальну інвалідизацію (менше ніж 3,0 бала). Захворювання виявлялося полісимптомно як у пацієнтів з ПД, так і без неї. Закономірностей щодо переважання рухових, когнітивних, чутливих і газових порушень з певною ПД інтерферонотерапії не виявлено.

Середній показник за шкалою EDSS на момент розвитку ПД становив $(3,50 \pm 0,08)$ бала, що суттєво не відрізнялося від відповідного показника за відсутності небажаних реакцій. Серед ПД грипоподібний синдром і втому найчастіше супроводжува-

лися добовими коливаннями функціональних порушень неврологічного характеру, однак без стійкого поглиблення неврологічного дефіциту. Приблизно однаковою була річна частота загострень у випадках, які супроводжувалися побічними ефектами превентивної терапії, і без таких. Це свідчить про відсутність суттєвого впливу ПД на перебіг РС. За даними деяких дослідників, недостатня ефективність лікування, на відміну від ПД, стає причиною відмови від інтерферонотерапії у віддалений період (у середньому через 35 міс) [15]. Тому перспективою для подальших досліджень є проведення аналізу кореляції між ПД та показниками ефективності ІФН-β на підставі багаторічного досвіду інтерферонотерапії.

Висновки

Інтерферонотерапія як засіб превентивної терапії розсіяного склерозу часто супроводжується різними побічними ефектами. Найчастіше асимптомна або легка побічна дія і тимчасовий характер її виявів свідчать про задовільний профіль безпечності і переносності інтерферону-β.

Препарати інтерферону-β відрізняються за поширеністю і спектром побічних ефектів. Застосування інтерферону-β1a (Авонексу) асоціюється переважно з розвитком місцевих шкірних реакцій, а інтерферону-β1b (Бетферу-1b) — з грипоподібним синдромом.

Аналіз динаміки показників неврологічного статусу за наявності побічної дії інтерферону-β і без такої виявив відсутність суттєвого впливу побічних ефектів інтерферонотерапії на перебіг розсіяного склерозу.

Для поліпшення комплаєнсу пацієнтам необхідно надавати інформацію про можливі побічні ефекти інтерферонотерапії та адекватне реагування у разі їх виникнення.

Література

- Costello K., Kennedy P., Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term // *Medscape J. Med.* — 2008. — Vol. 10 (9). — P. 225.
- Johnston J., So T. Y. First-line disease-modifying therapies in paediatric multiple sclerosis: a comprehensive overview // *Drugs.* — 2012. — Vol. 72 (9). — P. 1195—1211. doi: 10.2165/11634010-000000000-00000.
- Jongen P. J., Sindic C., Sanders E. et al. Adverse events of interferon beta-1a: A Prospective Multi-Centre International ICH-GCP-Based CRO-Supported External Validation Study in Daily Practice // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6 (10). — P. e26568. doi:10.1371/journal.pone.0026568
- Kappos L., Traboulsee A., Constantinescu C. et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS // *Neurology.* — 2006. — Vol. 67. — P. 944—953.
- Kowalec K., Kingwell E., Yoshida E. M. et al. Characteristics associated with drug-induced liver injury from interferon beta in multiple sclerosis patients // *Exp. Opin. Drug Saf.* — 2014. — Vol. 13 (10). — P. 1305—1317. doi: 10.1517/14740338.2014. 947958. Epub 2014 Aug 18.
- Lafata J. E., Cerghet M., Dobie E. et al. Measuring adherence and persistence to disease-modifying agents among patients with relapsing remitting multiple sclerosis // *J. Am. Pharm. Assoc.* — 2008. — Vol. 48 (6). — P. 752—757.
- Lebrun C., Bertagna M., Cohen M. Cutaneous side-effects of immunomodulators in multiple sclerosis // *Int. MS J.* — 2011. — Vol. 17 (3). — P. 88—94.
- Limmroth V., Putzki N., Kachuck N. J. The interferon beta therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* — 2011. — Vol. 4 (5). — P. 281—296. doi: 10.1177/ 1756285611413825

9. Marodin G., Goldim J.R. Confusions and ambiguities in the classification of adverse events in the clinical research // *Rev. Esc. Enferm. USP* — 2009. — Vol. 43 (3). — P. 683—689 www.ee.usp.br/reeusp.
10. Matson M. A., Zimmerman T. R. Jr., Tuccillo D. et al. Dose titration of intramuscular interferon beta-1a reduces the severity and incidence of flu-like symptoms during treatment initiation // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2011. — Vol. 27 (12). — P. 2271—2278. doi: 10.1185/03007995.2011.630720. Epub 2011 Oct 28.
11. Menzin J., Caon Ch., Nichols Ch. et al. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis // *J. Manag. Care. Pharm.* — 2013. — Vol. 19. — P. S24-S40.
12. Moses H. Jr., Brandes D. W. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008. — Vol. 24 (9). — P. 2679—2690. doi: 10.1185/03007990802329959. Epub 2008 Aug 8.
13. Munoz D., Escartín A., Dapena D. et al. Adverse events during the titration phase of interferon-beta in relapsing-relapsing multiple sclerosis are not predicted by body mass index nor by pharmacodynamic biomarkers // *BMC Neurology*. — 2013. — Vol. 13. doi:10.1186/1471—2377—13—82
14. Nikfar S., Rahimi R., Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- β in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type // *Clin. Ther.* — 2010. — Vol. 32 (11). — P. 1871—1888. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.10.006.
15. O'Rourke K. E., Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns // *Mult. Scler.* — 2005. — Vol. 11. — P. 46—50.
16. Orefice N. S., Ferraro O., Barbato F. et al. Biochemical parameters alterations in multiple sclerosis: a longitudinal study and review of the literature // *Pharmacol. Pharmacy*. — 2012. — Vol. 3. — P. 248—253. doi:10.4236/pp.2012.32033
17. Portaccio E., Amato M. P. Improving compliance with interferon-beta therapy in patients with multiple sclerosis // *CNS Drugs*. — 2009. — Vol. 23 (6). — P. 453—462. doi: 10.2165/00023210—200923060—00001.
18. PRISMS Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS // *Neurology*. — 2001. — Vol. 56. — P. 1628—1636.
19. Sanford M., Lyseng-Williamson K. A. Subcutaneous recombinant interferon- β -1a (Rebif®): a review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis // *Drugs*. — 2011. — Vol. 1. — Vol. 71 (14). — P. 1865—1891.
20. Walthert E. U., Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management // *Neurology*. — 1999. — Vol. 53 (8). — P. 1622—1627.
21. Weise G., Hupp M., Kerstan A., Buttmann M. Lobular panniculitis and lipoatrophy of the thighs with interferon- β 1a for intramuscular injection in a patient with multiple sclerosis // *J. Clin. Neurosci.* — 2012. — Vol. 19 (9). — P. 1312—1313.
22. World Health Organization (WHO). Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working Group III. — Geneva, 1995.

Т. А. ДОВБОНОС¹, Ю. В. ХИЖНЯК¹, Я. Я. НЕБОР²

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

²Київська городська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Значение побочного действия интерферонотерапии у больных рассеянным склерозом

Цель — изучить переносимость препаратов интерферона- β и влияние их побочного действия на клинические и параклинические характеристики больных рассеянным склерозом.

Материалы и методы. Проведен анализ 85 случаев применения интерферона- β 1a и интерферона- β 1b по стандартным схемам превентивной терапии рассеянного склероза с ремиттирующим течением. Побочное действие препаратов оценивали на основании анализа данных клинико-параклинического обследования и заполненной пациентом регистрационной карты с перечнем возможных побочных реакций, а также в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.02 (2009).

Результаты. Побочные эффекты наблюдали у 55,3% пациентов. Гриппоподобный синдром является наиболее ранним и распространенным побочным действием, особенно в случае применения Бетфер-1b. У половины пациентов, которым проводили инъекции Авонекса, наблюдали местные кожные реакции разной интенсивности. Побочные эффекты в 93,6% случаев расценены как легкие или асимптомные. В среднем в течение 21,3 мес интерферонотерапии у 46,8% больных наблюдали регресс ранних побочных реакций. Средний балл по шкале EMSS при наличии побочного действия интерферона- β и при его отсутствии существенно не отличался.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об относительно удовлетворительном профиле безопасности и переносимости интерферонотерапии у больных рассеянным склерозом. Препараты интерферона- β имеют разный потенциал побочных эффектов, которые не ассоциируются с нарастанием неврологического дефицита и ухудшением состояния больных по шкале потери способности к самообслуживанию. Для улучшения комплаенса пациентов необходимо проинформировать о возможных побочных эффектах интерферонотерапии и адекватном реагировании в случае их возникновения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, интерферон- β , побочное действие.

T. A. DOVBONOS¹, Yu. V. HYZHNJAK¹, Ya. Ya. NEBOR²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Kyiv Municipal Clinical Emergency Hospital

IFN therapy side effect importance for patients with multiple sclerosis

Objective — to investigate the interferon- β medicines tolerance and its side effect on clinical and paraclinical characteristics in patients with multiple sclerosis (MS).

Methods and subjects. The research represents the analysis of 85 cases with interferon- β 1a and interferon- β 1b administration according to remittent MS preventive therapy modes. The medicines side effects were evaluated according to the analysis of clinical and paraclinical examinations and patients' case history with notation of possible side effects reactions and in compliance with Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.02 (2009).

Results. Side effects reactions were observed in 55.3% patients. The interferon therapy was found to be associated with flu-like symptoms especially in case of *Betfer-1b* administration. The 50% patient who had Avonex injections experienced local skin reaction of different intensity. 93.6% cases with side effects were reported to be mild or asymptomatic. In average, during 21.3 months of IFN therapy 46.8% patients had regress of interferon- β early side effects. Mean index of EMSS scale with or without interferon- β side effects didn't differ.

Conclusions. Obtained results evidence the IFN therapy relative safety and tolerance for patients with MS. Interferon medicines have different side effects potential which is not associated with neurological deficiency advance and patients' state worsening according to the scale of self-service ability loss. To improve the patients compliance it is very important to inform about IFN therapy possible side effects and adequate reaction in case of the side effect occurrence.

Key words: multiple sclerosis, interferon- β , side effect.



Л. Б. ОРИНЧАК

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Вплив вагітності та грудного вигодовування на перебіг розсіяного склерозу

Мета — вивчити вплив вагітності, народження дітей та грудного вигодовування на клінічні характеристики розсіяного склерозу (РС) серед мешканців Прикарпаття.

Матеріали і методи. Обстежено 207 жінок, які мешкають у м. Івано-Франківську та Івано-Франківській області, з верифікованим діагнозом РС. Зібрано анамнез життя та захворювання, вивчено перебіг вагітностей та народження дітей, проведено клініко-неврологічне обстеження. Середній вік пацієнтів — $(37,91 \pm 0,72)$ року, середня оцінка тяжкості за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) — $(4,09 \pm 0,10)$ бала. Група контролю у цьому дослідженні не була передбачена.

Результати. Установлено, що молодший вік початку РС був характерним для більшості жінок, які захворіли до настання вагітності. Жінки, у яких не було вагітностей в анамнезі, мали значно нижчий середній вік початку РС порівняно з жінками, які захворіли після народження однієї дитини і більше. Пізніший вік початку РС зафіксовано в осіб, які захворіли після народження 2 дітей і більше. У загальній вибірці хворих достовірно переважав ремісивно-рецидивний тип перебігу РС. У жінок з дебютом захворювання після народження 2 дітей і більше виявлено найнижчу частоту ремісивно-рецидивного типу перебігу і найвищу — вторинно-прогресивного, а також найвищий середній бал за шкалою інвалідизації EDSS. У групі жінок, які захворіли до настання вагітності, частіше спостерігали доброякісний ремісивно-рецидивний перебіг захворювання. Більшість жінок годували грудьми. Наявність у жінок грудного вигодовування не впливає на збільшення середнього бала за шкалою EDSS і не сприяє вищій імовірності виникнення загострень РС у цей період.

Висновки. Наявність у жінок вагітностей та грудного вигодовування може бути маркером доброякісного перебігу РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, дебют, вагітність, народження дітей, грудне вигодовування.

Розсіяний склероз (РС) — одне з поширених хронічних прогресивних мультифакторних захворювань центральної нервової системи, яке становить важливу проблему сучасної неврології, а також соціально-економічну проблему. На РС хворіють переважно особи молодого працездатного віку [4]. У жінок це захворювання трапляється у 2—3 рази частіше, ніж у чоловіків [4, 11]. Часто захворювання розвивається в жінок ще до народження дітей. Тому зрозуміло, що питання, пов'язані з плануванням сімейного життя і народженням дітей, для хворої на РС актуальні. Питання про народження дитини виникає й у тих хворих, які вже мають дітей [5].

© Л. Б. Оринчак, 2015

До кінця 1970-х років у літературі панувала думка про негативний вплив вагітності на перебіг РС [1, 5]. У 1950-х роках розпочато наукові дослідження, присвячені короткочасному і віддаленому впливу вагітності на перебіг РС, які повністю змінили уяву про негативні наслідки вагітності [1].

При вагітності може виникати стан імуносупресії, для того щоб запобігти відторгненню плоду, який має батьківські чужорідні антигени [11]. Механізм імуносупресії пов'язаний з плацентарними, фетальними і материнськими факторами [6].

Жінки, які народжували дітей, мають сприятливіший перебіг захворювання [9] — такого висновку дійшли у дослідженні, проведеному в Бельгії (2010), в якому спостерігали за 330 жінками. Виявлено, що середній вік, при якому оцінка за шка-

лою EDSS становила 6 балів, дорівнював 43 роки у групі жінок, які народжували дітей, і 37 років — у групі осіб, які ніколи не народжували (середній вік дебюту захворювання — 30 років) [9]. Можливо, ці дані не відображують прямий зв'язок між вагітністю і прогнозом РС, а вказують на існування іншого незалежного чинника, асоційованого з бажанням мати дитину і з доброякісним перебігом захворювання. Не виключено, що наявність вагітності у хворої на РС може бути маркером доброякісного перебігу захворювання, але це питання потребує додаткового вивчення [1, 17].

Вагітність або народження не менше ніж 3 дітей асоціюються зі зниженням імовірності досягнення 6 балів за шкалою EDSS. Зокрема це доведено у пацієнтів з ремісивно-рецидивним перебігом РС [7]. Наявність більшої кількості дітей, народжених до встановлення діагнозу, асоціюється з пізнішим віком початку РС у матері [1, 7, 10, 13]. Батьки обох статей мали нижчий ризик виникнення РС порівняно з бездітними особами [11, 18]. Існує думка, що вагітність сприяє збільшенню періоду переходу у фазу вторинного прогресування РС і відтермінуванню дебюту захворювання [1, 16].

Хворі на РС рідше вигодовують дітей грудним молоком порівняно зі здоровими жінками. Основна причина — бажання відновити превентивне лікування РС [14]. Особи, які годують грудьми, мали значно меншу активність захворювання у перші три місяці післяпологового періоду порівняно з жінками, які не годували грудьми [8, 12]. Ці дані були підтверджені HELLMIG (2009) і Langer-Gould (2009) [14]. Можливо, це можна пояснити тим, що грудне вигодовування пригнічує функцію яєчників, спричиняє аменорею, збільшується кількість пролактину і лютеїнізувального гормону. Як було показано в експерименті, високий рівень пролактину сприяє ремієлінізації [12, 14]. Протилежної думки дотримуються інші науковці [8, 19], які повідомили, що частота післяпологових рецидивів не залежить від грудного вигодовування.

Жінкам, хворим на РС, рекомендують (Langer-Gould, 2009) годувати винятково грудьми протягом принаймні перших 2 міс після пологів замість початку лікування імуномодулювальними препаратами [14]. Німецькі вчені радять годувати грудьми 4—6 міс [12]. Якщо жінка вирішила не годувати грудьми, то рекомендовано розпочати превентивну терапію якомога раніше після пологів, оскільки є достатньо доказів того, що патогенетична терапія знижує рівень післяпологових рецидивів [12, 19]. Використання імуномодулювальних засобів (зокрема β -інтерферону, глатирамеру ацетату і наталізумабу), під час вагітності або годування грудьми не рекомендують [14]. Це потрібно враховувати при бажанні жінки якомога швидше відновити превентивну терапію після пологів. Короткі курси метилпреднізолону не протипоказані у період грудного вигодовування. Він у малих концентраціях виді-

ляється з грудним молоком і має короткий період напіврозпаду [15, 21].

Є дані (дослідження MIDDLESEX, Велика Британія), що немовлята, народжені від жінок з РС, при народженні мають нормальну масу тіла та обвід голови [16]. Немає жодних даних про народження дітей з розумовою чи фізичною відсталістю.

Мета роботи — вивчити вплив вагітності, народження дітей та грудного вигодовування на клінічні характеристики РС серед мешканців Прикарпаття.

Матеріали і методи

У період з грудня 2012 р. до липня 2014 р. на базі неврологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні обстежено 207 жінок, які мешкають у м. Івано-Франківську та Івано-Франківській області, з верифікованим діагнозом РС. Усіх хворих оглянуто у стадії ремісії. У пацієнок зібрано анамнез життя, захворювання та детально вивчено перебіг вагітностей і народження дітей, а також проведено клініко-неврологічне обстеження. Середній вік пацієнок становив $(37,91 \pm 0,72)$ року, середній ступінь тяжкості за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) — $(4,09 \pm 0,10)$ бала. Середній вік початку РС — $(27,44 \pm 0,66)$ року. Для діагностики РС використовували критерії McDonald та співавт. (2010). Діагноз РС встановлювали на підставі ретельного виявлення і вивчення скарг, анамнезу захворювання та параклінічних (магнітно-резонансна томографія) методів обстеження хворих. Група контролю в цьому дослідженні не була передбачена.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0. Розраховували середнє арифметичне і стандартну похибку. Ступінь вірогідності визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали відмінності показників за умови $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Середній вік дебюту РС у жінок, які народжували дітей, становив $(28,92 \pm 0,73)$ року, середня тривалість захворювання на момент народження дитини — $(5,90 \pm 0,51)$ року.

Вивчали особливості віку початку РС у жінок залежно від вагітності та кількості народжених дітей. Для цього хворих розподілили на чотири групи: жінки, які ніколи не мали вагітностей ($n = 41$), ті, які захворіли до настання вагітності ($n = 38$), а також після народження однієї дитини ($n = 54$) та 2 дітей і більше ($n = 74$).

Середній вік дебюту РС у жінок, які захворіли до вагітності, виявився достовірно меншим порівняно з жінками, які не мали вагітностей (відповідно $(18,24 \pm 0,67)$ і $(21,49 \pm 1,06)$ року, $p < 0,05$), а також з тими особами, які захворіли після народження однієї дитини ($(28,61 \pm 1,00)$ року, $p < 0,01$) та 2 дітей і більше ($(34,62 \pm 0,91)$ року, $p < 0,01$), а

у жінок, які не мали вагітностей, — порівняно з особами, які захворіли після народження однієї дитини ($p < 0,01$) та 2 дітей і більше ($p < 0,01$). Різниця між віком появи перших симптомів демієлінізуювального процесу в осіб, які захворіли після народження однієї дитини та 2 дітей і більше, виявилася статистично значущою ($p < 0,01$). У жінок, які захворіли після народження 2 дітей і більше, виник у найбільш пізньому віці порівняно з іншими групами ($p < 0,01$) (рис. 1).

Таким чином, можна припустити, що народження дітей сприяє відтермінуванню дебюту РС, причому, чим більша кількість народжених дітей, тим пізніший вік початку демієлінізуювального процесу. Отримані результати узгоджуються з даними літератури про те, що народження дітей позитивно впливає на термін початку РС [9].

Жінок, які не мали вагітностей, та жінок, які захворіли до народження дітей, об'єднали у групу пацієнток, які не мали вагітностей до початку РС. У другу групу об'єднали жінок, які мали перші вияви РС після народження однієї дитини і більше. Проаналізували середній вік дебюту РС у цих групах.

Середній вік початку РС у жінок, які до дебюту захворювання не мали вагітностей, виявився достовірно більш раннім порівняно з жінками, які захворіли після народження дітей ($(20,41 \pm 0,73)$ проти $(31,97 \pm 0,73)$ року; $p < 0,01$). Таким чином, можна припустити, що наявність вагітностей в анамнезі сприяє пізнішому віку початку РС, що є прогностично сприятливою ознакою.

Середній бал за шкалою інвалідації EDSS виявився найвищим у групі жінок, які захворіли після народження 2 дітей і більше, а найнижчим — у жінок, які не мали вагітностей (відповідно $(4,55 \pm 0,17)$ і $(3,68 \pm 0,22)$ бала, $p < 0,01$), тоді як у жінок, які захворіли до вагітності і після народження однієї дитини, незначно відрізнявся (відповідно $(3,87 \pm 0,15)$ і $(3,92 \pm 0,19)$ бала, $p < 0,05$). Імовірно, ці дані можна пояснити тим, що жінки з початком РС після народження 2 дітей і більше мали пізніший вік дебюту РС, також у цю групу було залучено жінок старшого віку, а це, як відомо, є чинниками ризику появи вищого бала за шкалою EDSS [20].

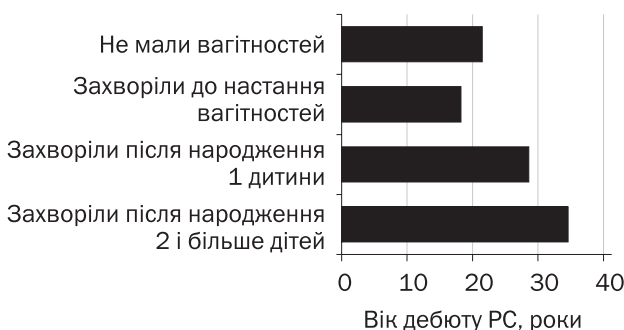


Рис. 1. Порівняння середнього віку дебюту РС у жінок залежно від народження ними дітей

Т а б л и ц я
Кореляції між віком менархе, віком початку РС та кількістю народжених дітей до початку РС

	Вік менархе	Вік дебюту РС	Кількість народжених дітей до початку РС
Вік менархе	—	0,04	0,00
Вік дебюту РС	0,04	—	0,67*
Кількість народжених дітей до початку РС	0,00	0,67*	—

* Коефіцієнт кореляції достовірний ($p < 0,05$).

Вивчено кореляційні зв'язки між віком початку демієлінізуювального процесу і віком менархе у хворих на РС жінок, а також кількістю дітей, народжених до появи перших симптомів РС (таблиця).

Отже, вік дебюту РС збільшується пропорційно кількості народжених дітей до початку захворювання ($r = 0,67$, $p < 0,05$). Не зареєстрували достовірних кореляційних зв'язків між віком перших виявів РС та віком менархе ($r = 0,04$, $p > 0,05$) (рис. 2).

Вивчено особливості віку початку РС у жінок з ремісивно-рецидивним перебігом залежно від вагітності в анамнезі та кількості народжених дітей.

Ремісивно-рецидивний перебіг РС траплявся найчастіше у групі жінок, які мали дебют РС до вагітності, найменшим цей показник був у групі жінок, які захворіли після народження 2 дітей і більше (відповідно $(94,47 \pm 3,62)$ і $(74,32 \pm 5,08)$ %, $p < 0,01$). Серед пацієнток, які захворіли після народження однієї дитини, ремісивно-рецидивний

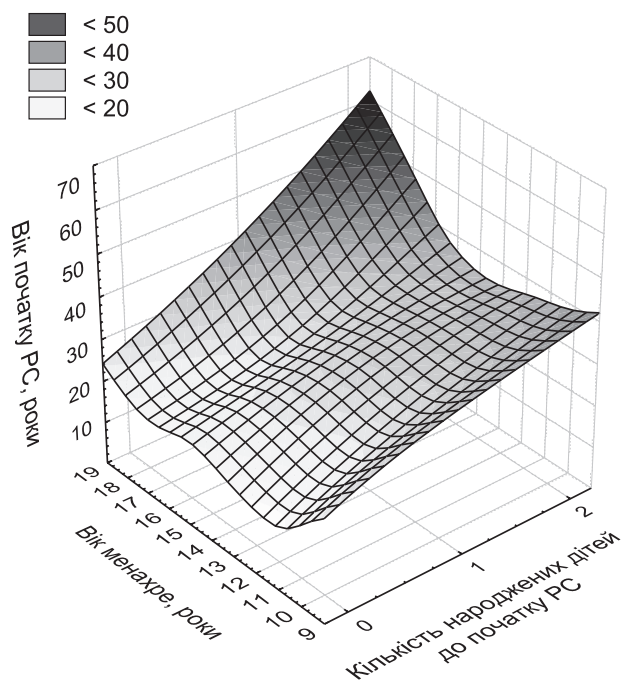


Рис. 2. Кореляції між віком менархе, віком початку РС та кількістю народжених дітей до початку РС

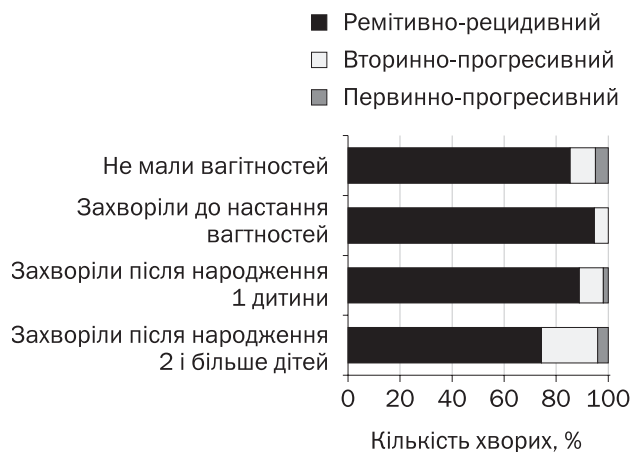


Рис. 3. Розподіл хворих на РС залежно від типу перебігу

перебіг РС виявляли частіше порівняно з групою жінок, які не мали вагітностей (відповідно $(88,89 \pm 4,28)$ і $(85,37 \pm 5,52)$ %, $p > 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що початок РС до настання вагітності є прогностично сприятливою ознакою і асоціюється з високою ймовірністю ремітивно-рецидивного перебігу захворювання.

Найбільшу кількість хворих з вторинно-прогресивним перебігом виявлено у групі жінок, які захворіли після народження 2 дітей і більше ($(21,62 \pm 4,79)$ %), найменшу — у групі жінок, які захворіли до настання вагітностей ($(5,26 \pm 3,62)$ %) (рис. 3). У групах жінок, які не мали вагітностей і які народили одну дитину до дебюту РС, показники були схожі (відповідно $(9,76 \pm 4,63)$ і $(9,26 \pm 3,94)$ %, $p > 0,05$).

Первинно-прогресивний тип перебігу РС виявлено у $(4,88 \pm 3,36)$ % жінок, які не мали вагітностей, у $(1,85 \pm 1,83)$ % осіб, які захворіли після народження однієї дитини та у $(4,05 \pm 2,29)$ % пацієнток, які захворіли після народження 2 дітей і більше. Серед жінок, які захворіли до настання вагітностей, первинно-прогресивний тип захворювання не зафіксовано. Різниця між групами виявилася невірогідною ($p > 0,05$).

У загальній вибірці хворих достовірно переважав ремітивно-рецидивний тип перебігу РС ($p < 0,01$). Привертає увагу те, що у пацієнток після народження 2 дітей і більше спостерігалася найнижча частота ремітивно-рецидивного типу перебігу і найвища — вторинно-прогресивного.

У групі жінок, які захворіли до настання вагітності, а отже, народжували після початку РС, виявлено найбільшу кількість хворих з доброякісним ремітивно-рецидивним перебігом захворювання. Отримані результати узгоджуються з даними літератури про те, що народження дітей після початку РС у жінок асоціюється зі сприятливішим перебігом демієлінізуювального процесу [1, 9, 17, 21].

Більшість жінок, які народжували після дебюту РС, годували дітей грудьми ($(90,57 \pm 4,02)$ %). Тривалість грудного вигодовування у середньому — $(7,25 \pm 0,70)$ міс. У 5 (4,03%) пацієнток захворюван-

ня дебютувало під час годування грудьми. Отримані результати не узгоджуються з даними літератури про те, що хворі жінки рідше годують дітей грудьми [14].

Середній бал за шкалою інвалідизації EDSS практично не відрізнявся у групах жінок, які годували грудьми, та особами, які не мали грудного вигодовування ($(3,63 \pm 0,31)$ і $(3,80 \pm 0,03)$ бала відповідно, $p > 0,05$). Таким чином, отримані результати свідчать, що грудне вигодовування у жінок, хворих на РС, не впливає на прогресування захворювання.

У вірогідно більшої кількості жінок під час грудного вигодовування не було рецидивів РС порівняно з особами, які мали загострення захворювання ($(70,83 \pm 6,56)$ та $(29,17 \pm 6,56)$ % відповідно, $p < 0,01$). Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень про те, що під час грудного вигодовування значно знижується ризик рецидивів РС [8, 12, 14].

Установлено, що середня маса тіла в дітей, народжених хворими пацієнтками, становила $(3181,05 \pm 70,78)$ г. Отже, можна припустити, що наявність РС у жінок не впливає на масу тіла немовлят при народженні, що узгоджується з даними літератури [16].

Виявлено, що достовірно більша кількість дітей, народжених матерями, хворими на РС, на час народження були здоровими — $(90,00 \pm 3,35)$ % ($p < 0,01$). Кількість дітей, які при народженні були хворими і які померли протягом кількох днів після пологів, була однаковою — $(5,00 \pm 2,44)$ % ($p < 0,01$). Отримані результати можуть свідчити про те, що наявність у матері РС достовірно не впливає на стан здоров'я новонародженої дитини.

Висновки

Наймолодший вік дебюту РС відзначено у найбільшій кількості жінок, які захворіли до настання вагітності. У жінок, які не мали вагітностей, середній вік початку РС був значно нижчим порівняно з жінками, які захворіли після народження однієї дитини та більше. Достовірно пізніший вік початку РС зафіксовано у жінок, які захворіли після народження 2 дітей і більше.

Серед хворих достовірно переважав ремітивно-рецидивний тип перебігу РС. У жінок з дебютом захворювання після народження 2 дітей і більше виявлено найнижчу частоту ремітивно-рецидивного типу перебігу і найвищу — вторинно-прогресивного, а також найвищий середній бал за шкалою інвалідизації EDSS. У групі жінок, які захворіли до настання вагітності, частіше спостерігали ремітивно-рецидивний перебіг захворювання.

Серед обстежених хворих більшість жінок годували грудьми. Грудне вигодовування не впливає на збільшення середнього бала за шкалою EDSS, а також не сприяє вищій імовірності виникнення загострень РС у цей період.

Вагітність та грудне вигодовування можуть бути маркером доброякісного перебігу РС. Вагітність в анамнезі сприяє пізнішому віку початку РС.

Література

- Белова А. Н., Качалина Т. С., Крупин В. Н. Рассеянный склероз и беременность // Неврол. журн. — 2010. — № 6. — С. 4—10.
- Кичерова О. А., Рейхарт Л. И., Быченко С. М. Рассеянный склероз. — Тюмень: Сити-пресс, 2007. — С. 152.
- Леманн-Хорн Ф., Лудольф А. Лечение заболеваний нервной системы. — М.: МЕДпресс-информ., 2009. — С. 231—232.
- Негрич Т. І. Сучасні підходи до патогенетичного лікування розсіяного склерозу з погляду прихильності до терапії // Міжнар. неврол. журн. — 2009. — № 3. — С. 99—101.
- Негрич Т. І., Шоробура М. С., Негрич Н. О. та ін. Особливості перебігу розсіяного склерозу в жінок у період вагітності та вплив патогенетичного лікування на стан плода й новонародженого // Міжнар. неврол. журн. — 2013. — № 1. — С. 11—16.
- Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — С. 234—237.
- Borisow N., Döring A., Pfueller C. et al. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an over view of family planning and pregnancy // EPMA J. — 2012. — Vol. 3, N9. — P. 1—10.
- Cofavreux C., Hutchinson M., Hours M. et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis // Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. — 1998. — N 339. — P. 285—291.
- D'hooghe M. B., Nagels G., Uitdehaag B. M. J. Long-term effects of childbirth in MS // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2010. — Vol. 81. — P. 38—41.
- D'hooghe M. B., D'Hooghe T., De Keyser J. Female gender and reproductive factors affecting risk, relapses and progression in multiple sclerosis // Gynecol. Obstet. Invest. — 2013. — 75(2). — P. 73—84.
- Harbo H. F., Gold R., Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis // Ther. Adv. Neurol. Disord. — 2013. — 6(4). — P. 237—248.
- Hellwig K., Haghikia A., Rockhoff M. et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany // Ther. Adv. Neurol. Dis. — 2012. — N 5(5). — P. 247—253.
- Holmqvist P., Hammar M., Landtblom A.-M. et al. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 94. — P. 2835—2837.
- Langer-Gould A., Huang S. M., Gupta R. et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis // Arch. Neurol. — 2009. — 66(8). — P. 958—963.
- Lee M., O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 2008. — Vol. 79. — P. 1308—1311.
- Lorenzi A. R., Ford H. L. Multiple sclerosis and pregnancy // Postgrad. Med. J. — 2002. — Vol. 78. — P. 460—464.
- Neuteboom R. F., Janssens A. C. J. W., Siepmann T. A. M. et al. Pregnancy in multiple sclerosis: clinical and self-report scales // J. Neurol. — 2012. — Vol. 259. — P. 311—317.
- Nielsen N. M., Jørgensen K. T., Stenager E. et al. Reproductive history and risk of multiple sclerosis // Epidemiology. — 2011. — 22(4). — P. 546—552.
- Portaccio E., Ghezzi A., Hakiki B. et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis // Neurology. — 2011. — 12. — 77(2). — P. 145—150.
- Scalfari M. D., Neuhaus A., Daumer M. Age and disability accumulation in multiple sclerosis // Neurology. — 2011. — Vol. 77. — N 13. — 1246—1252.
- Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. et al. The Pregnancy in Multiple Sclerosis Group; Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse // Brain. — 2004. — Vol. 127. — P. 1353—1360.

Л. Б. ОРИНЧАК

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня
ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Влияние беременности и грудного вскармливания на течение рассеянного склероза

Цель — изучить влияние беременности, рождения детей и грудного вскармливания на клинические характеристики рассеянного склероза (РС) среди жителей Прикарпатья.

Материалы и методы. Обследовано 207 женщин, проживающих в г. Ивано-Франковске и Ивано-Франковской области, с достоверно подтвержденным диагнозом РС. Собран анамнез жизни и заболевания, изучено течение беременностей и рождения детей, проведено клиничко-неврологическое обследование. Средний возраст пациентов — (37,91 ± 0,72) года, средняя оценка тяжести по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) — (4,09 ± 0,10) балла. Группа контроля в этом исследовании не была предусмотрена.

Результаты. Установлено, что младший возраст начала РС был характерен для большинства женщин, заболевших до наступления беременности. Женщины, у которых не было беременностей в анамнезе, имели значительно меньший средний возраст начала РС по сравнению с женщинами, которые заболели после рождения одного ребенка и больше. Более поздний возраст начала РС зафиксирован у лиц, заболевших после рождения 2 детей и больше. В общей выборке больных достоверно преобладал ремиттирующе-рецидивирующий тип течения РС. У женщин с дебютом заболевания после рождения 2 детей и больше выявлена наименьшая частота ремиттирующе-рецидивирующего типа течения и наибольшая — вторично-прогрессирующего, а также высокий средний балл по шкале инвалидизации EDSS. В группе женщин, которые заболели до наступления беременности, чаще наблюдали доброкачественное ремиттирующе-рецидивирующее течение заболевания. Большинство женщин кормили детей грудью. Наличие у женщин грудного вскармливания не влияет на увеличение среднего балла по шкале EDSS и не способствует высокой вероятности возникновения обострений РС в этот период.

Выводы. Наличие у женщин беременностей и грудного вскармливания может быть маркером доброкачественного течения РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дебют, беременность, рождение детей, грудное вскармливание.

L. B. ORYNCHAK

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

The influence of pregnancy and breastfeeding on multiple sclerosis course

Objective — to study the effect of pregnancy, childbirth and breastfeeding on clinical features of multiple sclerosis (MS) among Prykarpattia region inhabitants.

Methods and subjects. The study involved 207 women with relapsing-remitting multiple sclerosis in remission (citizens of Ivano-Frankivsk city and Ivano-Frankivsk region) and with reliably confirmed diagnosis of MS. The patients' mean age has made 37.91 ± 0.72 , the average severity on a scale Expanded Disability Status Scale (EDSS) was 4.09 ± 0.10 points. The control group in this study was not provided. The case history as well as the course of pregnancy and childbirth were collected, and a clinical and neurological examinations were conducted.

Results. It was revealed, that the youngest age of MS onset was found mostly in women who got ill before the pregnancy. The women without pregnancy experience in their anamnesis had considerably lower mean age of MS onset in comparison with women, who became ill after the birth of one or more children. The latest age of MS onset was observed in persons, who became ill after giving birth to 2 and more children. In all examined patients the remitting-relapsing type of MS course significantly prevailed. In women suffering from MS, with the disease onset after the birth of 2 or more children, the lowest level of remitting-relapsing course and the highest level of secondary progressive course type, as well as the highest average point according to disability scale EDSS were observed. Particularly, in the group of women who fell ill before pregnancy, most patients experienced benign remitting-relapsing course type. Majority of the examined women suffering from MS breastfed their children. The presence of breastfeeding in women does not effect on the progression according to the EDSS and does not contribute to a higher probability of MS exacerbations manifestations during breastfeeding.

Conclusions. Thus, the obtained results showed that the presence of pregnancies and breastfeeding in women may be a marker of benign MS course.

Key words: multiple sclerosis, onset, pregnancy, childbirth, breastfeeding.



А. В. ДЕМЧЕНКО

Запорізький державний медичний університет,
ННМЦ «Університетська клініка»

Визначення рівня антитіл до NR₂-субодиниці NMDA-рецепторів у хворих на хронічну ішемію мозку

Мета — вивчити рівень антитіл до NR₂-пептиду у хворих на хронічну ішемію мозку (ХІМ) залежно від стадії дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), ступеня вираження когнітивних порушень та структурних змін головного мозку.

Матеріали і методи. Обстежено 80 пацієнтів з ХІМ та 10 здорових осіб без ознак цереброваскулярного захворювання з використанням клініко-нейропсихологічних, лабораторних та інструментальних методів. У сироватці крові визначали рівень антитіл до NR₂-пептиду методом імуоферментного аналізу.

Результати. Встановлено підвищення рівня сироваткових антитіл до NR₂-пептиду у хворих на ДЕ. Вміст нейромаркера у пацієнтів з ДЕ II і III стадії вірогідно ($p < 0,01$) відрізнявся від показників контрольної групи. У міру прогресування ДЕ (від I до II стадії) відзначено достовірне ($p < 0,05$) зростання рівня антитіл до NR₂-пептиду, при ДЕ III стадії — його зменшення порівняно з показниками при ДЕ II стадії. Відзначено перевищення порогового значення (понад 2 нг/мл) вмісту антитіл до NR₂-пептиду в 58,33% пацієнтів з ДЕ I стадії, у 82,14% — з ДЕ II стадії та у 82,14% — з ДЕ III стадії. Рівень антитіл до NR₂-пептиду в пацієнтів з легкими когнітивними розладами становив 3,31 нг/мл (2,23—4,35 нг/мл), з помірними — 3,14 нг/мл (2,15—5,84 нг/мл). Встановлено обернено пропорційний зв'язок між цим показником та показниками батареї тестів на лобну дисфункцію ($r = -0,24$; $p = 0,03$). Виявлено достовірне підвищення рівня антитіл до NR₂-пептиду у хворих з поєднанням вогнищового ураження білої речовини мозку і розширення субаракноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку порівняно з пацієнтами лише з розширенням лікворовмісних просторів та хворими з вогнищами лейкоареозу.

Висновки. Рівень антитіл до NR₂-пептиду є об'єктивним критерієм ХІМ. Його визначення дає змогу своєчасно виявити цереброваскулярне захворювання.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, антитіла до NR₂-пептиду, когнітивні порушення, нейровізуалізаційні зміни.

Дослідження останніх років розширили уявлення про метаболічні аспекти ішемії мозку, при якій виникає каскад біохімічних та імунологічних процесів. Тривалий вплив глутамату на нейрон, або гіперстимуляція глутаматних рецепторів мембрани нейрона, призводить до ексайтотоксичності, що спричиняє пошкодження, некроз та апоптоз нейронів [12] при багатьох неврологічних порушеннях, зокрема при цереброваскулярних або нейродегенеративних захворюваннях. Цей патогенетичний механізм реалізується через глутамат-кальцієвий каскад: надлишкове вивільнення глутамату із закінчень ішемізованих нейронів у міжклітинний простір і синаптич-

ну щілину призводить до активації та альтерації NMDA (N-methyl-D-aspartic acid)-рецепторів глутамату. Внаслідок активації цих рецепторів збільшується надходження іонів Ca²⁺ у клітину, відбувається стимуляція протеаз і запускаються механізми некрозу та апоптозу нейронів [3, 15]. Протягом гострої фази інсульту в ядрі ішемії гіперстимуляція NMDA-рецепторів спричиняє некроз нейронів. У зоні пенумбри апоптотичні процеси, індуковані помірною активацією NMDA-рецепторів, призводять до виникнення оксидантного стресу. Схожий механізм порушень виявлено при багатьох нейродегенеративних захворюваннях з повільним розвитком [16].

NMDA-рецептори — основні збудливі нейрорецептори, які регулюють електричну активність ней-

© А. В. Демченко, 2015

ронів. Вони розташовані на поверхні епітелію мікросудин, які формують гематоенцефалічний бар'єр, і беруть участь у регуляції функції мікросудин. Виявлення впливу NMDA-рецепторів на функціонування церебральних судин наблизило до розуміння механізмів розвитку інсульту [6]. Деградація NMDA-рецепторів унаслідок процесів нейротоксичності спричиняє ішемічне ушкодження мозку та свідчить про ступінь ураження церебральних судин [11]. На ранніх стадіях ішемії емболічні процеси у дрібних мозкових судинах активують серинові протеази, які розрізають мембранні «петлі» NMDA-рецепторів, розташовані на поверхні синаптичної мембрани [14]. Утворені пептидні фрагменти рецептора (NR₂-пептид) потрапляють у кровоплин крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр і спричиняють реакцію імунної системи з утворенням специфічних NR₂-антитіл [3, 10, 11, 13].

Відомо, що ураження глутаматергічних нейронів при ішемії призводить до накопичення антитіл до глутаматних рецепторів NMDA-типу, рівень яких є критерієм ішемізації мозкової тканини [2, 7, 11]. Виявлено пряму кореляцію між рівнем антитіл до NMDA-рецепторів та стадією перебігу хронічної цереброваскулярної недостатності [7], а також підвищення кількості антитіл до NR₂-пептиду у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу III стадії з наслідками інфаркту мозку [1].

З огляду на роль реакцій глутаматно-кальцієвого каскаду та зміни структури NMDA-рецепторів в патогенезі церебральної ішемії перспективним є метод визначення рівня антитіл до NR₂-субодиниці NMDA-рецептора як маркера ішемії мозку. У низці досліджень доведено клінічне значення визначення NR₂-антитіл, зокрема у гострий період інсульту, при есенціальній артеріальній гіпертензії з наслідками інфаркту мозку, після хірургічних втручань з приводу патології внутрішніх сонних артерій та кардіохірургічного лікування [1, 5, 6, 9, 17].

Патогенетичні аспекти прогресування хронічної ішемії мозку (ХІМ), а також особливості нейроімунних реакцій у хворих з різними стадіями дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) недостатньо вивчено.

Мета роботи — вивчити рівень антитіл до NR₂-пептиду у хворих на хронічну ішемію мозку залежно від стадії дисциркуляторної енцефалопатії, ступеня вираження когнітивних порушень та структурних змін головного мозку.

Матеріали і методи

Обстежено 80 (47 жінок та 33 чоловіки) пацієнтів з ХІМ (основна група). Етіологічними чинниками захворювання були атеросклероз церебральних судин (у 10%) та його поєднання з артеріальною гіпертензією (у 90%). Середній вік пацієнтів — 55,0 року (50,0—59,5 року). Діагноз встановлювали відповідно до класифікації судинних уражень головного мозку Міжнародної класифікації хвороб Х перегляду та підтверджували даними інструмен-

тального і лабораторного обстеження (комп'ютерна (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, визначення ліпідного профілю, коагулограма).

Серед пацієнтів основної групи ДЕ I стадії діагностовано у 24, ДЕ II стадії — у 28, ДЕ III стадії внаслідок інфаркту мозку — у 28 осіб.

До контрольної групи залучено 10 клінічно здорових осіб (6 жінок та 4 чоловіків) без ознак цереброваскулярного захворювання. Середній вік — 55 років (45,0—60,0 року).

Групи за співвідношенням статей та віком були порівнянні.

Проведено нейропсихологічне тестування хворих на ДЕ за допомогою короткої шкали оцінки вищих психічних функцій (Mini Mental State Examination (MMSE)), батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД), Монреальської шкали когнітивної оцінки (МОСА), тесту малювання годинника. Виявлено легкі (41,25%) та помірні (53,75%) когнітивні порушення. Лише у 5,0% осіб когнітивні функції були збережені.

Зразки крові для імуноферментного аналізу брали з ліктьової вени натще. Сироватку крові відділяли методом центрифугування і негайно заморожували за температури мінус 70 °С до проведення аналізу.

Визначення антитіл до NMDA-рецепторів здійснювали у Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи GoldDotNR₂ Antibodytest (Biotech, Inc., США).

Структурні зміни головного мозку у хворих на ДЕ вивчали за допомогою КТ, виконаної на спіральному комп'ютерному томографі Somatom Spirit (Siemens), та МРТ, виконаної на апараті HitachiAiris-Mate (Hitachi Medical Corp., Японія). При аналізі враховували наявність та ступінь розширення субарахноїдальних просторів і бічних шлуночків, ступінь вираження та локалізацію лейкоареозу, наявність постішемічних вогнищ, їх локалізацію і розмір.

Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica (StatSoftInc., США), а також Microsoft Excel. Статистичну обробку проводили із застосуванням U-критерію Манна—Уїтні. Результати наведено у вигляді медіани значень та 25—75% міжквартильного інтервалу (Ме (Q1—Q3)). Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Підтверджено факт підвищення рівня антитіл у сироватці хворих на ХІМ з різними стадіями ДЕ (табл. 1). Рівень досліджуваного нейромаркера у пацієнтів з ДЕ II—III стадії вірогідно ($p < 0,01$) від-

Т а б л и ц я 1

Рівень антитіл до NR₂-пептиду в сироватці крові обстежених осіб

Групи	Антитіла до NR ₂ -пептиду, нг/мл
Основна (n = 80)	3,09 (2,06—4,57)*
ДЕ I стадії (n = 24)	2,56 (1,56—4,12)
ДЕ II стадії (n = 28)	3,53 (2,27—6,08)*#
ДЕ III стадії (n = 28)	3,09 (2,50—5,17)*
Контрольна (n = 10)	1,62 (1,31—2,82)

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,01$).

Різниця щодо пацієнтів з ДЕ I стадії статистично значуща ($p < 0,05$).

різнявся від показника контрольної групи. У міру прогресування стадії ДЕ (від I до II) відзначено достовірне ($p < 0,05$) зростання вмісту антитіл. Цей показник був достовірно меншим у пацієнтів з ДЕ III стадії порівняно з показником хворих на ДЕ II стадії, але більшим порівняно з хворими на ДЕ I стадії і здоровими особами. Г. А. Хунтеев та С. А. Дамбинова [7] встановили зниження вмісту нейромаркера у хворих на ДЕ III стадії навіть нижче за показник здорових осіб.

Установлено перевищення порогового значення (понад 2 нг/мл) рівня антитіл до NR₂-пептиду в 58,33% пацієнтів з ДЕ I стадії, у 82,14% — з ДЕ II стадії та у 82,14% з ДЕ III стадії.

У нашому дослідженні не виявлено вірогідної залежності рівня антитіл до NR₂-пептиду від статі та віку пацієнтів. Так, цей показник у чоловіків становив 3,28 нг/мл (2,28—6,66 нг/мл), у жінок — 2,9 нг/мл (1,94—4,35 нг/мл); в осіб віком до 45 років — 3,03 нг/мл (1,40—3,31 нг/мл), 45—59 років — 3,28 нг/мл (1,99—4,75 нг/мл), понад 60 років — 2,87 нг/мл (2,47—6,49 нг/мл).

Не виявлено кореляції між рівнем антитіл до NR₂-пептиду та ступенем вираження когнітивних порушень, оцінених за шкалами MMSE, МОСА і тестом малювання годинника. При кореляційному аналізі встановлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем антитіл до NR₂-пептиду та показниками БТЛД ($r = -0,24$, $p = 0,03$). Цей факт підтверджує те, що провідну роль у формуванні когні-

тивної недостатності при ДЕ відіграє «феномен роз'єднання» — порушення зв'язку лобних часток головного мозку та субкортикальних утворень унаслідок ураження глибинних структур білої речовини головного мозку та базальних гангліїв [8]. Так, вміст антитіл до NR₂-пептиду у пацієнтів з легкими когнітивними розладами становив 3,31 нг/мл (2,23—4,35 нг/мл), з помірними — 3,14 нг/мл (2,15—5,84 нг/мл). Наявність помірних когнітивних порушень у більшості (82,1%) пацієнтів з ДЕ III стадії пояснює нижчий вміст досліджуваного нейромаркера у цих хворих.

Відомо, що ХІМ призводить до зміни щільності білої речовини головного мозку з формуванням вогнищ лейкоареозу. Дифузні зміни білої речовини спричиняють роз'єднання коркових та підкоркових церебральних структур, що зумовлює появу характерної клінічної картини ДЕ з наявністю емоційно-афективних, когнітивних та інших неврологічних розладів. Крім того, ішемічні зміни білої речовини призводять до вторинної церебральної атрофії. Остання, як і лейкоареоз, більш виражена у передніх відділах мозку [4, 18]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні ДЕ відіграють гострі порушення мозкового кровообігу з утворенням постішемічних кіст [19].

При зіставленні результатів нейровізуалізаційного та імунологічного досліджень виявлено достовірне підвищення вмісту антитіл до NR₂-пептиду у хворих з поєднанням вогнищевого ураження білої речовини мозку та розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку порівняно з пацієнтами лише з розширенням лікворовмісних просторів та хворими з вогнищами лейкоареозу (табл. 2).

Відзначено тенденцію до підвищення рівня антитіл до NR₂-пептиду у хворих з постішемічними кістами порівняно з пацієнтами з вогнищами лейкоареозу. У 16,3% обстежених пацієнтів структурних уражень головного мозку не було.

Висновки

Рівень антитіл до NR₂-пептиду є об'єктивним критерієм хронічної ішемії мозку. При дисциркуляторній енцефалопатії I та II стадії спостерігається

Т а б л и ц я 2

Вміст антитіл до NR₂-пептиду у хворих на ДЕ залежно від структурних змін головного мозку

Нейровізуалізаційні зміни	Антитіла до NR ₂ -пептиду, нг/мл
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n = 11)	2,79 (1,57—4,16)
Вогнища лейкоареозу (n = 17)	2,62 (2,13—3,37)*
Постішемічні кісти (n = 10)	3,24 (2,7—4,12)**
Поєднання вогнищевого ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n = 29)	3,98 (2,89—7,83)

Різниця щодо пацієнтів з поєднанням вогнищевого ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи статистично значуща: * $p = 0,017$; ** $p = 0,02$.

збільшення вмісту антитіл до NR₂-пептиду, що свідчить про залучення глутаматних рецепторів у патологічний процес вже на ранніх стадіях хронічної ішемії мозку. У міру прогресування дисциркуляторної енцефалопатії (від I до II стадії) відбувається підвищення рівня цього нейромаркера, що свідчить про подальшу дефрагментацію NMDA-комплексу при надлишковій стимуляції його глутаматом в умовах церебральної ішемії. При дисциркуляторній енцефалопатії III стадії відзначено зменшення вмісту антитіл до NR₂-пептиду порівняно з показни-

ками при дисциркуляторній енцефалопатії II стадії, що свідчить про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму при подальшому прогресуванні хронічної ішемії мозку.

Визначення антитіл до NR₂-пептиду дає змогу своєчасно виявити хронічну ішемію мозку та спрогнозувати прогресування захворювання.

Подальший розвиток досліджень у цьому напрямі дасть змогу визначити стратегію ефективної нейропротективної терапії при хронічній ішемії мозку.

Література

1. Визир В. А., Волошина И. Н. Прогностическая значимость элевации нейроиммунных маркеров у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и последствиями инфаркта мозга // Таврич. мед.-биол. вестн. — 2012. — Т. 15, № 4 (60). — С. 85—90.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Изынекова Г. А., Алексеев А. А. Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1996. — № 5. — С. 68.
3. Дамбинова С. А., Скоромец А. А., Скоромец А. П. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика). — СПб.: Коста, 2013. — 336 с.
4. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: Метод. рекомендации. — М., 2005. — 43 с.
5. Очколяс В. Н., Сокуренок Г. Ю. Оценка выраженности церебральной ишемии после хирургического лечения патологии внутренних сонных артерий с помощью определения уровня аутоантител к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата // Новости хирургии. — 2014. — Т. 2, № 2. — С. 171—178.
6. Скоромец А. А., Дамбинова С. А., Гранстрем О. К. и др. Фундаментальная значимость новых биомаркеров ишемии мозга // Мед. акад. журн. — 2009. — Т. 9, № 4. — С. 107—112.
7. Хунтеев Г. А., Дамбинова С. А. Прогностическая и практическая значимость определения уровня аутоантител к NMDA-типу глутаматных рецепторов в диагностике хронических расстройств мозгового кровообращения // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — № 11. — С. 44—47.
8. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. — 2006. — Т. 11, прил. 1. — С. 4—12.
9. Vokesch P. M., Izykenova G. A., Justice J. B. et al. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1432—1436.
10. Dambinova S. A. Biomarkers for transient ischemic attack (TIA) and ischemic stroke // Clin. Lab. Int. — 2008. — Vol. 32, N 7. — P. 7—10.
11. Dambinova S. A., Khounteev G. A., Izykenova G. A. et al. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 1752—1762.
12. Dávalos A., Castillo J, Serena J, Noya M. Duration of glutamate release after acute ischemic stroke // Stroke. — 1997. — N 28 (4). — P. 708—710.
13. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, N 7. — P. e42362.
14. Gingrich M. D., Traynelis S. F. Serine proteases and brain damage — is there a link? // Trends Neurosci. — 2000. — Vol. 23. — P. 399—407.
15. Hassel B., Dingledine R. Glutamate and glutamate receptors // Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology / S. T. Brady et al. — 8th ed. — Academic Press, 2012. — 1096 p.
16. Muresanu D. F. Neuroprotection and neuroplastic — the integrated approach and prospects // J. Neurol. Sci. — 2007. — Vol. 257. — P. 38—43.
17. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events // J. Neurol. Sci. — 2011. — Vol. 300, N 1—2. — P. 97—102.
18. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis // Stroke. — 2008. — N 39. — P. 1401—1403.
19. Vermeer S. E., Longstreth W. T., Koudstaal P. J. Silent brain in facts: a systematic review // Lancet Neurology. — 2007. — Vol. 6, N 7. — P. 611—619.

А. В. ДЕМЧЕНКО

Запорожский государственный медицинский университет,
УНМЦ «Университетская клиника»

Определение уровня антител к NR₂-субъединице NMDA-рецепторов у больных хронической ишемией мозга

Цель — изучить уровень антител к NR₂-пептиду у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), выраженности когнитивных нарушений и структурных изменений головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов с ХИМ и 10 здоровых лиц без признаков цереброваскулярного заболевания с использованием клинико-нейропсихологических, лабораторных, инструментальных методов. В сыворотке крови определяли уровень антител к NR₂-пептиду методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлено повышение уровня сывороточных антител к NR₂-пептиду у больных ДЭ. Содержание нейромаркера у пациентов с ДЭ II и III стадии достоверно ($p < 0,01$) отличалось от показателя контрольной группы. По мере прогрессирования ДЭ (от I ко II стадии) отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня антител к NR₂-пептиду, при ДЭ III стадии — его снижение по сравнению с показателями при ДЭ II стадии. Выявлено превышение порогового значения (свыше 2 нг/мл) содержания антител к NR₂-пептиду у 58,33 % пациентов с ДЭ I стадии, у 82,14 % — с ДЭ II стадии и у 82,14 % с ДЭ III стадии. Уровень антител к NR₂-пептиду у пациентов с легкими когнитивными нарушениями составил 3,31 нг/мл (2,23—4,35 нг/мл), с умеренными — 3,14 нг/мл (2,15—5,84 нг/мл). Установлена обратно пропорциональная связь между этим показателем и показателями батареи тестов на лобную дисфункцию ($r = -0,24$, $p = 0,03$). Выявлено достоверное повышение уровня антител к NR₂-пептиду у больных с сочетанием очагового поражения белого вещества мозга и расширения субарахноидальных пространств и/или желудочковой системы головного мозга по сравнению с пациентами только с расширением ликворосодержащих пространств и больными с очагами лейкоареоза.

Выводы. Уровень антител к NR₂-пептиду является объективным критерием ХИМ. Его определение позволяет своевременно выявить цереброваскулярное заболевание.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, антитела к NR₂-пептиду, когнитивные нарушения, нейровизуализационные изменения.

A. V. DEMCHENKO

Zaporizhzhya State Medical University,
Teaching and Research Medical Center «University Hospital»

Determination of antibodies level to subunit NR₂ of NMDA-receptors among patients with chronic cerebral ischemia

Objective — to study the level of antibodies to NR₂-peptide among the patients with chronic cerebral ischemia (CCI) according to the stage of discirculatory encephalopathy (DE), intensity of cognitive impairment and structural changes in brain.

Methods and subjects. 80 patients with CCI and 10 healthy persons without any signs of cerebrovascular disease have been examined. Clinical assessment employed using validated clinical and neuropsychological, laboratory, instrumental and static methods of investigation. The level of antibodies to NR₂-peptide using immune-enzyme analysis has been determined in a serum of examined patients.

Results. The increase of serum antibodies level to NR₂-peptide among patients with DE of different stages has been determined. Reliably ($p < 0,01$) the neuromarker content in patients with II and III DE stages differed from the control group indexes. As far as DE stages advanced (from the I to the II stage), the reliable ($p < 0,05$) increase of antibodies level to NR₂-peptide has been observed. Among the patients with III DE stage the decrease of this factor has been observed in comparison with the factors DE of II stage. The excess of threshold value (more than 2 ng/ml) of antibodies content to NR₂-peptide is determined among 58.33 % of patients with DE of the I stage, 82.14 % — DE of the II stage and 82.14 % among patients with DE of the III stage. Antibodies content to NR₂-peptide among patients with slight cognitive impairments was 3.31 (2.23—4.35) ng/ml, mild cognitive impairment — 3.14 (2.15—5.84) ng/ml. Inversely correlation bond between level of antibodies to NR₂-peptide and frontal dysfunction test battery indexes ($r = -0,24$ ($p = 0,03$)) has been established. Significant increase of antibodies level to NR₂-peptide has been determined among patients with combined focal lesion of white substance and enlargement of subarachnoid spaces and/or cerebral sinus system in comparison with patients with only enlargement of liquor contenting spaces and patients with leukoaraiosis focuses.

Conclusions. Level of antibodies to NR₂-peptide is an objective criterion of CCI and its determination allows to provide temporary laboratory life-time diagnostics for cerebrovascular disease.

Key words: chronic cerebral ischemia, antibodies to NR₂-peptide, cognitive impairment, neurovisualizational changes.



С. В. ЯРКОВА

Запорізький державний медичний університет,
ННМЦ «Університетська клініка»

Роль маркерів прогресування атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції в діагностиці хронічної ішемії головного мозку

Мета — встановити значення маркерів атерогенезу, васкулярного ремоделювання та ендотеліальної дисфункції при хронічній ішемії головного мозку для оптимізації діагностичних заходів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) II стадії.

Матеріали і методи. Обстежено 181 пацієнта, з них 133 хворих на ДЕ II стадії на тлі церебрального атеросклерозу, артеріальної гіпертензії або їх поєднання. Також обстежено 48 пацієнтів відповідного віку без клінічних ознак цереброваскулярної патології. З біомаркерів вивчали матриксну металопротеїназу-9, С-реактивний білок, оксид азоту, показники ліпідограми.

Результати. Дослідження вмісту біомаркерів виявило статистично значуще збільшення їх рівня у хворих на ДЕ порівняно з групою контролю. Відзначено достовірні відмінності щодо вмісту біомаркерів між хворими з ураженням брахіоцефальних артерій зі стенозом та без стенозу. Зафіксовано підвищення рівня біомаркерів у осіб з більш значущим атеросклеротичним ураженням, нестабільними атеромами.

Висновки. Виявлено підвищення рівня більшості маркерів прозапальної активації, дестабілізації атеросклеротичних бляшок, ендотеліальної дисфункції та показників ліпідного обміну залежно від прогресування атеросклеротичного процесу, ремоделювання судин і дестабілізації атеросклеротичних бляшок, що свідчить про важливу роль цих чинників у процесах атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судин і дає підставу вважати їх перспективними маркерами атерогенезу.

Ключові слова: ішемія головного мозку, атеросклероз, біологічні маркери, атеросклеротична бляшка, ендотеліальна дисфункція.

На сьогодні проблема хронічної ішемії головного мозку — одна з актуальних у клінічній медицині у зв'язку з великою частотою цієї патології, значним впливом її на якість життя і працездатність пацієнтів, високим рівнем інвалідизації та смертності [4].

Сучасна медицина приділяє велику увагу діагностиці цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) на ранньому етапі, прогнозуванню індивідуальних ризиків та перебігу захворювання. Нині досліджують біохімічні маркери прогресування ЦВЗ [1, 2, 7, 10, 12]. Традиційно загальний холестерин (ЗХС) та холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розглядають як чинник ризику атеро-

склерозу. Проте відомо, що рівень ЗХС не завжди корелює з частотою цереброваскулярних подій у популяції.

Атеросклероз вважають багатofакторним захворюванням. Є відомості про роль у його прогресуванні дисфункції ендотелію, окиснених ліпопротеїнів, прозапальної активації [2, 3, 11]. Серед біомаркерів запалення найбільше вивчено С-реактивний білок (С-РБ), рівень якого асоціюється з розвитком атеросклерозу та ризиком несприятливих цереброваскулярних подій [1, 2, 9, 12]. У численних роботах підтверджено вплив С-РБ на склад атеросклеротичних бляшок (АСБ) та поширення атеросклеротичного процесу [7].

Також досліджують вплив матриксних протеїназ на стан АСБ, зокрема прогностичне значення

© С. В. Яркова, 2015

рівня матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) щодо дестабілізації АСБ та розвитку ускладнень. Деградація колагену покриття атероми під впливом ММП збільшує ризик її розриву. Абсолютний ризик цереброваскулярних подій у когорті пацієнтів з документально підтвердженими стенозами сонних артерій становить від 34 до 17 % залежно від високого чи низького рівня ММП-9 у плазмі крові відповідно [2, 6, 8].

Доведено важливу роль у прогресуванні ЦВЗ ендотеліальної дисфункції [3, 11]. Ендотелій вважають найактивнішим компонентом судинної стінки. Судинний ендотелій синтезує вазодилатувальні речовини, зокрема найважливішу з них — оксид азоту (NO) [3]. Останній володіє такими ефектами, як вазодилатація, зменшення активації та адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, зниження синтезу ендотеліну [3, 11].

Більшість авторів визнають тісну асоціацію між рівнем С-РБ, ММП-9, NO та прозапальною активацією, дестабілізацією АСБ, ендотеліальною дисфункцією, чинниками ризику розвитку ускладнень ЦВЗ. Тому перспективними напрямками досліджень є вивчення зазначених біохімічних показників як маркера субклінічного ураження судин, процесів прогресування атеросклерозу і ремоделювання, а також їх прогностичної цінності для ранньої діагностики хронічної ішемії головного мозку.

Мета роботи — встановити значення маркерів атерогенезу, васкулярного ремоделювання та ендотеліальної дисфункції при хронічній ішемії головного мозку для оптимізації діагностичних заходів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії.

Матеріали і методи

Обстежено 181 пацієнта, з них 133 (36 чоловіків, 97 жінок) хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) II стадії на тлі церебрального атеросклерозу, артеріальної гіпертензії або їх поєднання віком від 42 до 74 років. Критерії залучення у дослідження: ДЕ II стадії на тлі церебрального атеросклерозу та артеріальної гіпертензії, вік від 40 до 74 років, згода на участь у дослідженні. Також обстежено 48 пацієнтів відповідного віку без клінічних ознак цереброваскулярної патології (група контролю).

З анамнезу відомо, що у 84 осіб тривалість захворювання становила до 5 років, у 31 — від 6 до 10 років, у 7 — від 11 до 15 років, у 15 — понад 15 років. На диспансерному обліку перебували 53 хворих. Виявлено чинники ризику: тютюнокуріння — у 43 пацієнтів, надмірне вживання алкоголю — у 15, надлишкова маса тіла — у 59, гіподинамія — у 16 хворих.

З маркерів атерогенезу і васкулярного ремоделювання вивчали ММП-9, С-РБ, NO, показники ліпідного профілю.

Показники ліпідограми та рівень С-РБ визначали у сироватці крові на автоматичному біохімічному

аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boeki, Японія) з використанням діагностичних наборів реактивів виробництва Cormay (Польща), вміст ЗХС і тригліцеридів (ТГ) — ферментативним, колориметричним методом з використанням естерази, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ХС ЛПНЩ і С-РБ — прямим імунотурбідиметричним методом, ММП-9 — імуноферментним методом з використанням комплекту обладнання ImmunoChem-2100 (High Technology, США) та діагностичного набору Bender MedSystems (Австрія), нітритів — колориметричним методом після депротеїнізації з реактивом Гресса на КФК-3-01.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США). Усі показники наведено у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Достовірність відмінностей між показниками вивчали методами непараметричної статистики, між двома незалежними вибірками — методом Манна-Уїтні. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Виявлено статистично значуще більший вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, а також С-РБ, ММП-9 і NO у хворих на ДЕ порівняно з групою контролю (табл. 1).

Ми порівняли вміст показників прозапальної активації та ремоделювання в осіб з різним рівнем ремоделювання судин, з атеросклеротичним ураженням зі стенозом та без стенозу, з різними характеристиками атеросклеротичного ураження.

Результати дослідження маркерів ремоделювання, прозапальної активації та дисфункції ендотелію засвідчили достовірні відмінності щодо

Т а б л и ц я 1
Показники ліпідного профілю, вміст С-реактивного білка, матриксної металопротеїнази-9 та оксиду азоту у хворих та здорових осіб

Показник	ДЕ II стадії (n = 133)	Контрольна група (n = 48)	p
ЗХС, ммоль/л	5,72 (5,08—5,8)	4,58 (4,24—4,50)	< 0,0001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 (1,17—1,44)	1,27 (1,11—1,45)	0,872
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,86 (3,30—4,50)	2,90 (2,50—3,00)	< 0,0001
ТГ, ммоль/л	1,40 (1,00—2,10)	1,20 (0,95—1,58)	0,020
С-РБ, мг/л	1,70 (0,50—2,70)	0,65 (0,50—0,90)	0,014
ММП-9, нг/мл	57,89 (51,28—67,01)	32,85 (22,44—36,88)	< 0,0001
NO, кмоль/л	4,82 (4,30—5,24)	6,58 (6,29—7,10)	< 0,0001

Таблиця 2

Показники ліпідного профілю, С-реактивного білка, матриксної металопротеїнази-9 та оксиду азоту залежно від наявності атеросклеротичної бляшки

Показник	З АСБ (n = 53)	Без АСБ (n = 80)	p
ЗХС, ммоль/л	5,80 (4,80—6,27)	5,53 (5,13—6,14)	0,814
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 (1,15—1,39)	1,27 (1,18—1,49)	0,398
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,83 (3,05—4,65)	3,85 (3,3—4,40)	0,613
ТГ, ммоль/л	1,45 (1,10—2,25)	1,40 (0,90—2,00)	0,273
С-РБ, мг/л	2,30 (0,80—2,80)	1,00 (0,50—1,90)	0,012
ММП-9, нг/мл	65,59 (55,98—72,69)	54,57 (47,47—58,13)	< 0,0001
NO, кмоль/л	4,20 (4,00—4,61)	5,00 (4,82—5,48)	< 0,0001

Таблиця 3

Показники ліпідного профілю, вміст С-РБ, ММП-9 та оксиду азоту у хворих з гіпо- та гіперехогенними атеросклеротичними бляшками

Показник	Гіперехогенні АСБ (n = 24)	Гіпоехогенні АСБ (n = 29)	p
ЗХС, ммоль/л	5,78 (4,82—6,46)	5,80 (4,80—6,12)	0,886
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 (1,19—1,38)	1,11 (1,28—1,42)	0,991
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,95 (3,00—4,80)	3,78 (3,20—4,50)	0,975
ТГ, ммоль/л	1,55 (1,20—2,30)	1,40 (1,10—2,20)	0,656
С-РБ, мг/л	1,30 (0,70—2,00)	2,7 (2,20—2,90)	0,074
ММП-9, нг/мл	61,58 (53,36—71,74)	67,79 (58,95—73,91)	0,038
NO, кмоль/л	4,46 (4,15—4,97)	4,20 (3,60—4,50)	0,074

рівнів ММП-9, С-РБ та NO між хворими з ураженням брахіоцефальних артерій зі стенозом та без стенозу (табл. 2), що є доказом їх ролі у процесах атерогенезу.

Як відомо, так звані м'які гіпоехогенні АСБ вважають морфологічно нестабільними, тому вони мають несприятливий прогноз щодо мікроемболії. Проведене дослідження виявило ознаки більшої активності атеросклерозу та деградації позаклі-

Таблиця 4

Показники ліпідного профілю, вміст С-РБ, ММП-9 та оксиду азоту у хворих з різним рівнем стенозування брахіоцефальних артерій

Показник	Стеноз до 50 % (n = 44)	Стеноз 50—70 % (n = 9)	p
ЗХС, ммоль/л	5,81 (4,93—6,32)	5,20 (4,62—6,19)	0,713
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 (1,15—1,38)	1,38 (0,98—1,40)	0,837
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,10 (3,20—4,80)	3,50 (2,38—4,50)	0,208
ТГ, ммоль/л	1,40 (1,05—2,25)	1,70 (1,15—3,00)	0,589
С-РБ, мг/л	2,0 (0,70—2,80)	2,70 (2,70—2,80)	0,334
ММП-9, нг/мл	4,20 (4,00—4,71)	4,15 (3,60—4,50)	0,303
NO, кмоль/л	62,63 (54,70—70,03)	74,51 (72,90—78,88)	0,0003

тинного матриксу у хворих з гіпоехогенними АСБ. У таких пацієнтів відзначено статистично значуще підвищення рівня ММП-9 (табл. 3), а також вияви активності атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції. Так, встановлено абсолютне підвищення у плазмі крові вмісту С-РБ та зниження рівня NO ($p > 0,05$) у хворих з нестабільними АСБ. Це свідчить про асоціацію рівня матрикських протеїназ з дестабілізацією АСБ. Встановлено виражену прозапальну активацію та порушення метаболізму NO у хворих з ураженням брахіоцефальних артерій нестабільними АСБ. Наведені дані дають підставу розглядати ММП-9 як маркер нестабільності АСБ.

Крім якісних, важливими є також кількісні характеристики АСБ, зокрема відсоток стенозування. У пацієнтів виявлено стенозичні ураження від 20 до 70%. За ступенем вираження розрізняють такі типи стенозів: малий (звуження просвіту судини до 30%), помірний (30—50%), виражений (50—70%), критичний (70—99%), оклюзію (100%).

Ми розподілили пацієнтів на дві групи. До першої віднесли хворих з малим та помірним стенозом, до другої — з вираженим. У хворих з вираженими стенозами зареєстровано підвищення рівнів ТГ, С-РБ, ММП-9 і зниження вмісту NO, але статистично значущими ці відмінності є лише для ММП-9 (табл. 4).

Висновки

Розвиток хронічної ішемії головного мозку асоціюється зі зростанням показників ліпідного профілю, збільшенням вмісту маркерів прозапальної активації, дестабілізації атером та ендотеліальної дисфункції порівняно з показниками в осіб без ознак цереброваскулярної патології.

Прогресування ремоделювання судин, їх ураження зі стенозом та дестабілізація атеросклеротичних бляшок супроводжуються зростанням рівнів С-реактивного білка, матриксної протеїнази-9, оксиду азоту. Отримані результати дають підставу вважати ці

показники важливими та перспективними маркерами субклінічного ураження судин і прогресування атеросклерозу. Вивчення їх ролі у процесах атерогенезу, ремоделювання та їх прогностичної цінності — актуальні завдання сучасної медицини.

Література

1. Березин А. Е., Лисовая О. А. Биологические маркеры сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенесших мозговую ишемическую инсульт: прогностическая ценность С-реактивного протеина // Запорож. мед. журн. — 2011. — Т. 13, № 5. — С. 97—102.
2. Визир В. А., Березин А. Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке сердечно-сосудистого риска // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 2 (76). — С. 76—83.
3. Власова С. П., Ильченко М. Ю., Казакова Е. Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / Под ред. П. А. Лебедева. — Самара: Офорт, 2010. — 192 с.
4. Мищенко Т. С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года // Здоров'я України. — 2010. — № 5. — С. 12—13.
5. Филимонов Д. А. Взаимоотношения новых биомаркеров высокого риска развития цереброваскулярной патологии и тяжести неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта // Междунар. неврол. журн. — 2014. — № 7 (69). — С. 56—61.
6. Blankenberg S., Rupprecht H. J., Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // Circulation. — 2003. — Vol. 107, N 12. — P. 1579—1585.
7. Dadu R. T., Fornage M., Virani S. S. et al. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study // Stroke. — 2013. — Vol. 44. — P. 1803—1808.
8. Eldrup N., Gronholdt M. L., Sillesen H., Nordestgaard B. G. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis // Circulation. — 2006. — Vol. 114, suppl. 17. — P. 1847—1854.
9. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P. 132—140.
10. Kernagis D. N., Laskowitz D. T. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease // Ann. Neurol. — 2012. — Vol. 71, N 3. — P. 289—303.
11. Mudau M., Genesis A., Locher A., Strijdom H. Endothelial dysfunction the early predictor of atherosclerosis // Cardiovascular. J. Afr. — 2012. — Vol. 23(4). — P. 222—231.
12. Poredos P. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance // Open Atheroscler. Thromb. J. — 2011. — N 4. — P. 1—10.

С. В. ЯРКОВАЯ

Запорожский государственный медицинский университет,
УНМЦ «Университетская клиника»

Роль маркеров прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции в диагностике хронической ишемии головного мозга

Цель — определить значение маркеров атерогенеза, васкулярного ремоделирования и эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга для оптимизации диагностических мероприятий у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии.

Материалы и методы. Обследован 181 пациент, из них 133 больных ДЭ II стадии на фоне церебрального атеросклероза, артериальной гипертензии или их сочетания. Также обследовано 48 пациентов соответствующего возраста без клинических признаков цереброваскулярной патологии. Из биомаркеров изучали матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9), С-реактивный белок (С-РБ), оксид азота (NO), показатели липидограммы.

Результаты. Исследование содержания биомаркеров выявило статистически значимое увеличение их уровня у больных ДЭ по сравнению с группой контроля. Отмечены достоверные различия в содержании биомаркеров между больными со стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий и без него. Зафиксировано повышение уровня биомаркеров у лиц с более значимым атеросклеротическим поражением, нестабильными атеромами.

Выводы. Выявлено повышение уровня большинства маркеров провоспалительной активации, дестабилизации атеросклеротических бляшек, эндотелиальной дисфункции и показателей липидного обмена в зависимости от прогрессирования атеросклеротического процесса, ремоделирования сосудов и дестабилизации атеросклеротических бляшек, что свидетельствует о важной роли этих факторов в процессах атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и ремоделировании сосудов и позволяет считать их перспективными маркерами атерогенеза.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, атеросклероз, биологические маркеры, атеросклеротическая бляшка, эндотелиальная дисфункция.

S. V. IARKOVA

Zaporizhzhya State Medical University,
Teaching and Research Medical Center «University Hospital»

A role of atherosclerosis advance and endothelial dysfunction markers in diagnostics of chronic cerebral ischemia

Objective — to determine the diagnostic role of atherogenesis, vascular remodeling and endothelial dysfunction markers at chronic cerebral ischemia for diagnostic measures optimization for patients with the second stage of DE.

Methods and subjects. 181 patients were consecutively recruited for the study, 133 patients had the second stage of DE against the background of cerebral atherosclerosis, hypertension or their combination. And 48 patients of corresponding age without the clinical signs of cerebrovascular pathology were examined. The following markers of atherogenesis and vascular remodeling were studied: MMP-9, CRP, NO, lipidogram indexes.

Results. Research of lipid exchange indexes, level of CRP, MMP-9, NO proved statistically meaningful increase of their levels for patients with discirculatory encephalopathy in comparing to the group of control. The results of research showed the reliable differences of MMP-9, CRP, NO levels for patients with brachycephalous arteries (BCA) stenose lesions in comparing to the patients without BCA stenose. In addition the increase of these biomarkers levels is well-proven for persons with more significant atherosclerotic lesion and with unstable atheromas.

Conclusions. The increased levels were educed for most markers of the proinflammatory activating, destabilization of atherosclerotic plaques, endothelial dysfunction, indexes of lipid exchange in dependence on atherosclerotic advance, remodeling of vessels and destabilization of atherosclerotic plaques. It evidences the important role of these factors for atherosclerosis processes, endothelial dysfunction and remodeling of vessels and allows to consider them the perspective markers of atherogenesis.

Key words: brain ischemia, atherosclerosis, biological markers, atherosclerotic plaque, endothelial dysfunction.



М. В. ГЛОБА, І. Г. ВАСИЛЬЄВА, О. І. ЦЮБКО

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

Оцінка ендотеліальної функції у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом

Мета — дослідити зміни вмісту нітриту та ендотеліну-1 у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом.

Матеріали і методи. Обстежено 31 пацієнта з церебральною артеріальною аневризмою, з них 23 — у гострий період субарахноїдального крововиливу (САК) унаслідок розриву аневризми, 8 — без розриву аневризми. Застосовано інструментальні методи обстеження (спіральна комп'ютерна томографія мозку, ультрасонографія, церебральна ангиографія). Вивчення вмісту нітриту у сироватці крові та цереброспінальній рідині проводили з використанням реактиву Грісса, рівня ендотеліну-1 у крові — методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реагентів DRG (США). Зразки матеріалу отримано у 1-шу—3-тю та на 5—10-ту добу після крововиливу. До контрольної групи залучено 14 умовно здорових осіб.

Результати. Встановлено достовірне підвищення вмісту нітриту в цереброспінальній рідині хворих із САК у перші 3 доби захворювання ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з нерозірваною аневризмою. Рівень нітриту в цереброспінальній рідині при САК знижувався при прогресуванні церебрального вазоспазму ($p < 0,05$). Встановлено статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення вмісту нітриту в зразках крові хворих з несприятливими наслідками захворювання за шкалою виходів Глазго на 5—10-ту добу САК. Рівень ендотеліну-1 у сироватці крові хворих із САК був достовірно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), збільшувався на 2-й тиждень САК, а також при прогресуванні церебрального вазоспазму. Виявлено обернено пропорційну кореляцію між рівнями нітриту і ендотеліну-1 у крові на 2-й тиждень САК та при розвитку помірного вазоспазму.

Висновки. Збільшення рівня нітриту в цереброспінальній рідині у перші 3 доби після САК може свідчити про підвищення продукції оксиду азоту в ранній період захворювання, а зниження вмісту нітриту в цереброспінальній рідині пацієнтів з вазоспазмом — про виснаження продукції оксиду азоту або недостатню активність NO-синтази. Підвищення вмісту нітриту в крові хворих з несприятливими наслідками захворювання відображає складні механізми регуляції продукції оксиду азоту при САК. Збільшення рівня ендотеліну-1 у хворих із САК, а також при прогресуванні вазоспазму підтверджує його роль у розвитку вазоконстрикторних реакцій. Обернено пропорційна кореляція між вмістом ендотеліну-1 і нітриту в крові свідчить про дисбаланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними агентами у гострий період САК.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, церебральний вазоспазм, нітрит, ендотелін-1.

Одним із тяжких ускладнень субарахноїдального крововиливу (САК) унаслідок розриву церебральної аневризми є відстрочена ішемія мозку, яку діагностують у 30 % пацієнтів із САК. Вона виявляється переважно на 4—10-ту добу після розриву аневризми. Її патогенез пов'язують з розвитком церебрального вазоспазму (ВС) [6, 7]. Результати

ангіографічних досліджень, виконаних протягом другого тижня після крововиливу, свідчать, що частота спазму мозкових артерій у цей період досягає 67 % (від 40 до 97 %) [7]. Вважають, що ангіографічно встановлений ВС спричиняє виникнення ішемії мозку через низку механізмів (редукція кровотоку у відповідних ділянках мозку, констрикція мікроциркуляторного русла, мікротромбоз), а також відстрочені ефекти раннього ушкодження мозку [10].

© М. В. Глоба, І. Г. Васильєва, О. І. Цюбко, 2015

Незважаючи на інтенсивні протягом останніх десятиріч дослідження механізмів розвитку ВС (постгеморагічної констриктивно-стенотичної артеріопатії), його патогенез остаточно не з'ясовано [5, 10]. Звуження артерій, яке виникає при САК, — це складний патофізіологічний процес, що не обмежується первинним скороченням гладеньком'язового комплексу судинних стінок після розриву аневризми. У патоморфологічних дослідженнях встановлено, що внаслідок перетворень зсідка крові та продуктів розпаду еритроцитів (оксигемоглобіну та дезоксигемоглобіну) виникає каскад процесів з активацією механізмів запалення та оксидантного стресу, що призводить до збільшення синтезу колагену і його якісних змін у судинній стінці [5].

Один із основних механізмів патогенезу — ушкодження ендотелію, який виконує такі функції, як ензиматична інактивація низки сполук, вивільнення вазодилаторних та вазоконстрикторних субстанцій. Оксигемоглобін індукуює порушення синтезу ендотеліальних чинників дилатації, провідним з яких є оксид азоту (NO). Його синтез з L-аргініну каталізує фермент NO-синтаза [15]. Дослідження у тварин продемонстрували, що рівень церебрального NO знижується протягом 10 хв після виникнення САК та підвищується надмірно через 24 год після цього [19]. Зниження концентрації NO може бути асоційоване з порушенням продукції нейрональної NO-синтази в адвентиції артерій, а також з послідовною депресією ендотеліальної NO-синтази, спричиненою ендогенним конкурентним інгібітором NO-синтази — асиметричним диметиларгініном під час вивільнення гемоглобіну із субарахноїдального зсідка [13]. В клінічних дослідженнях підвищений рівень церебрального NO виявляють через 24 год після САК. Це свідчить про несприятливий прогноз [12]. Існують повідомлення про підвищену концентрацію метаболітів NO (нітритів і нітратів) у периферійній крові та цереброспінальній рідині (ЦСР) після САК [4, 17].

При патологічних станах вміст біологічно активних сполук ендотеліального походження значно змінюється, що впливає на судинну реактивність. Ендотелій продукує низку потенційно констрикторних чинників, зокрема ендотелін — найпотужніший ендогенний активатор вазоконстрикції, який діє через активацію кальційзалежних та кальційнезалежних механізмів. Дисбаланс між продукцією NO та ендотеліну-1 зумовлює патогенез багатьох видів судинної патології, а у разі розвитку ВС після аневризматичного САК його розглядають як ключовий чинник [16]. Рівень ендотеліну-1 підвищується у плазмі протягом хвилин після САК та досягає піку на 3-тю—4-ту добу після крововиливу. Збільшення кількості відповідних рецепторів на клітинах гладенької мускулатури судин спостерігають також у віддалений період [18]. Ендотелін-1 може провокувати тривалу вазоконстрикцію безпосередньо, а також шляхом індукції морфологічних змін, таких як фіброз або гіпер-

плазія у стінці судини [11]. Хоча в експериментальних та клінічних дослідженнях встановлено зв'язок вмісту ендотеліну-1 у ЦСР при САК з розвитком ВС, низка фактів свідчить про те, що підвищений рівень ендотеліну-1 у ЦСР може бути зумовлений пролонгованою церебральною ішемією після САК і відігравати роль медіатора, а не бути безпосередньою причиною виникнення ВС [14].

Мета роботи — дослідити зміни вмісту нітриту та ендотеліну-1 у пацієнтів з аневризматичним САК.

Матеріали і методи

Клініко-інструментальні дослідження проведені у 31 хворого з артеріальною аневризмою головного мозку, які проходили обстеження та лікування в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України. Середній вік хворих — $(47,1 \pm 8,2)$ року (від 27 до 64 років). Жінок було 12, чоловіків — 19. У гострий період САК унаслідок розриву церебральної аневризми (ЦА) госпіталізовано 23 хворих переважно у перший тиждень від початку захворювання, у «холодний період» для проведення планової операції з виключення аневризми — 8.

Для обстеження застосовано нейровізуалізаційний (спірально комп'ютерну томографію (СКТ) мозку) та ультразвукографічний (дуплексне сканування судин голови та шиї) метод, транскраніальну доплерографію (для діагностики та динамічного спостереження за ВС), церебральну ангиографію (для верифікації ЦА та встановлення ВС).

Ступінь ВС визначали на підставі ангиографічних та доплерографічних критеріїв: легкий (звуження до 50% просвіту артерії, систолічна лінійна швидкість кровотоку (ЛШК) — 120—160 см/с), помірний (звуження 50—75% просвіту, систолічна ЛШК — 160—240 см/с) та виражений (звуження понад 75% просвіту, систолічна ЛШК > 240 см/с) [6].

Усім хворим за встановленими показаннями проводили хірургічне виключення ЦА у 1-шу—2-гу добу після госпіталізації.

Неврологічний статус оцінювали за шкалою NIHSS, найближчі наслідки захворювання — за модифікованою шкалою наслідків Глазго (2002).

Рівень нітриту визначали у сироватці крові пацієнтів з периферійної вени 23 хворих із САК (у 10 — під час гострого періоду, 33 зразки) та 8 хворих з нерозірваною ЦА (8 зразків). Зразки ЦСР брали з базальних цистерн мозку під час операції (27 зразків у хворих із САК та 8 — у пацієнтів з нерозірваною ЦА).

Біологічний матеріал у хворих із САК отримували та аналізували з урахуванням терміну гострого періоду розриву ЦА: у 1-шу—3-тю добу після САК (16 зразків сироватки крові, 15 зразків ЦСР) та на 5—10-ту добу (17 зразків сироватки крові, 12 зразків ЦСР). Вибір строків досліджень відповідав типовій динаміці розвитку ВС при САК. Для порівняння результатів узяли зразки сироватки крові у 14 умовно здорових осіб такої ж вікової групи (се-

редній вік — $(47,0 \pm 7,4)$ року), зразки ліквору з базальних цистерн — у 8 пацієнтів з ЦА, прооперованих у «холодний період».

Визначення концентрації нітриту/нітрату (NO_x) у сироватці крові та ЦСР проводили з використанням реактиву Гресса [9]. Суть методу визначення NO_x у сироватці крові полягає в тому, що кадмії за наявності цинку відновлює нітрат до нітриту [8]. Звільнення від білка сироватки крові проводили за методом П. П. Голикова та співавт. [2]. Проби сироватки крові заморожували і зберігали за температури мінус 30°C до вимірювання. Перед визначенням концентрації NO_x у зразках сироватки крові останні піддавали розморожуванню та депротейнізували додаванням 0,8 мл 0,5 М NaOH та 0,8 мл 10 % розчину сульфату цинку до 0,4 мл сироватки. Вміст пробірки перемішували впродовж 30 с та центрифугували протягом 10 хв за 10000 g. Надосадову рідину (1,5 мл) змішували з таким самим об'ємом реактиву Гресса (1 % сульфаніламід, 0,1 % нафталендіамін, 2,5 % фосфорна кислота) та інкубували 15 хв за кімнатної температури. Вимірювання абсорбції розчину проводили спектрофотометрично за довжини хвилі 546 нм. Концентрацію NO_x у сироватці крові визначали за допомогою стандарту (нітрит натрію) [2].

Вміст ендотеліну-1 визначали за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реагентів DRG (США). Матеріалом для дослідження була сироватка крові 16 хворих, яку брали з периферичної вени до операції в 1-шу—3-тю добу після САК (12 зразків) та на 5—10-ту добу (14 зразків, 10 хворих обстежено повторно), а також сироватка крові 13 умовно здорових осіб такого самого віку.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критеріїв для непараметричних даних: критерію Манна—Уїтні (U), критерію знакових рангів Вілкоксона (Z), коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ). Результати наведено у вигляді медіани (Me) та 1-го і 3-го квантилів (Q_1 — Q_3).

Результати та обговорення

Наявність САК підтверджено у 23 хворих з розривом ЦА за даними СКТ мозку: в 16 спостереженнях встановлено неускладнений САК, у 4 — САК, ускладнений паренхіматозним компонентом, у 3 —

також вентрикулярним крововиливом. У 31 пацієнта за даними церебральної ангіографії встановлено наявність ЦА каротидного басейну: у 20 — у басейні передньої мозкової артерії, у 6 — у внутрішній сонній артерії, в 5 — у середній мозковій артерії. Перебіг захворювання ускладнився розвитком церебрального ВС у 16 пацієнтів із САК, частота якого була максимальною на 7-му—11-ту добу захворювання. Тяжкість ВС відповідала помірному ступеню в 11 хворих, вираженому — у 5. Відтермінована ішемія мозку на тлі вираженого церебрального ВС розвинулася у 3 пацієнтів: неврологічні порушення легкого ступеня тяжкості відзначено у 2 випадках (4 та 7 балів за шкалою NIHSS), середнього ступеня — в 1 (10 балів).

Неврологічні ускладнення, не пов'язані з ВС, виявлено у 5 хворих із САК. Розвиток ускладнень був зумовлений тяжкістю субарахноїдально-паренхіматозного крововиливу в 3 пацієнтів, хірургічними ускладненнями — у 2. Безпосередні наслідки захворювання у хворих із розривом ЦА: видужали 15 пацієнтів, помірна інвалідизація була у 3, значна інвалідизація — у 3, померли 2 хворих. Усі хворі без розриву ЦА одужали.

Діапазон рівня нітриту в сироватці крові у контрольній групі — від 1,3 до 8,1 мкмоль/л (табл. 1), у хворих з нерозірваною ЦА — від 0,7 до 6,4 мкмоль/л, у пацієнтів з розривом ЦА у 1-шу—3-тю добу після САК — від 0,64 до 13,02 мкмоль/л, на 5—10-ту добу — від 0,34 до 15,72 мкмоль/л. Отже, вміст нітриту в сироватці хворих із САК був вищим порівняно з контрольною групою протягом перших двох тижнів від початку захворювання, але різниця була недостовірною.

Результати дослідження вмісту нітриту в ЦСР свідчили про підвищення його рівня у більшості хворих із САК. За контрольні показники було прийнято діапазон значень у хворих з ЦА без розриву в «холодний» період захворювання — 0,0—0,07 мкмоль/л. Рівень нітриту в ЦСР хворих з розривом ЦА у 1-шу—3-тю добу після САК варіював від 0,58 до 3,87 мкмоль/л, на 5—10-ту добу — від 0,19 до 2,48 мкмоль/л і був достовірно вищим порівняно з пацієнтами без розриву ЦА ($U = 8,5$, $p < 0,05$), більш значне підвищення було в перші 3 доби після розвитку САК (див. табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Рівень нітриту в сироватці крові та цереброспінальній рідині (Me (Q_1 — Q_3)), мкмоль/л

Показник	Пацієнти із САК		Пацієнти без САК	Контрольна група
	1-ша — 3-тя доба	5—10-та доба		
NO_x у сироватці крові	5,11 (4,68—5,88) (n = 16)	4,89 (3,72—7,89) (n = 17)	3,55 (1,76—5,78) (n = 8)	4,15 (2,51—5,32) (n = 14)
NO_x у цереброспінальній рідині	0,86 (0,63—1,27)* (n = 15)	0,43 (0,28—0,72) (n = 12)	0 (0—0,02) (n = 8)	—

* Різниця щодо пацієнтів без САК статистично значуща ($U = 8,5$, $p < 0,05$).

Дослідження, проведені у 10 пацієнтів у динаміці гострого періоду САК, виявили різну спрямованість змін вмісту нітриту на 1-й та 2-й тиждень крововиливу залежно від тяжкості перебігу і наслідків захворювання. Так, у 7 хворих, які одужали, відзначено поступове зменшення рівня нітриту: від 5,18 мкмоль/л (4,23—8,02 мкмоль/л) у 1-шу—3-тю добу до 4,19 мкмоль/л (3,21—5,95 мкмоль/л) на 5—10-ту добу після САК. У 3 хворих з несприятливими наслідками захворювання (розвиток неврологічних ускладнень, ішемії, за даними СКТ мозку, у 2 пацієнтів, летальний наслідок у 1 хворого) цей показник, навпаки, зростав — від 5,11 мкмоль/л (4,60—6,24 мкмоль/л) у 1-шу—3-тю добу до 9,50 мкмоль/л (8,69—10,05 мкмоль/л) на 5—10-ту добу після крововиливу ($Z = 1,99$, $p < 0,05$) (рис. 1). У всіх 8 хворих з несприятливими наслідками захворювання (значна інвалідизація, летальний наслідок) вміст нітриту був високим: у сироватці крові — 7,59 мкмоль/л (5,40—8,61 мкмоль/л), у ЦСР — 1,23 мкмоль/л (0,79—2,07 мкмоль/л), тоді як у 15 хворих, які одужали, — низьким: відповідно 4,69 мкмоль/л (4,08—6,84 мкмоль/л) та 0,64 мкмоль/л (0,61—1,05 мкмоль/л).

Для встановлення взаємозв'язку між показниками неспецифічно запальних процесів та розвитком церебрального ВС зіставлено результати дослідження рівня нітриту в сироватці крові та ЦСР з характером і тяжкістю ВС, визначеними за даними інструментальних досліджень. Для аналізу хворих розподілили на три підгрупи: 1) пацієнти без ознак ВС або з ознаками легкого ВС (0—I ступеня) — 14 зразків сироватки крові, 11 — ЦСР; 2) пацієнти з ознаками помірного ВС (II ступеня) — по 13 зразків відповідно; 3) пацієнти з ознаками вираженого ВС (III ступеня) — 6 та 3 зразки.

Зіставлення вмісту нітриту в сироватці крові хворих із САК з характером церебрального ВС виявило тенденцію до його збільшення у міру збільшення тяжкості ВС: у пацієнтів без ВС або при легкому ВС — 4,72 мкмоль/л (3,59—5,29 мкмоль/л), у разі помірного ВС — 4,89 мкмоль/л (3,65—7,60 мкмоль/л), у разі вираженого ВС — 6,87 мкмоль/л (5,13—9,92 мкмоль/л) (рис. 2).

Заслужують на увагу результати зіставлень рівня нітриту у ЦСР з характером ВС у хворих у гострий період САК. Відповідно до зростання ступеня тяжкості ВС вміст нітриту зменшувався: у пацієнтів без ВС або при легкому ВС (11 спостережень) — 0,86 мкмоль/л (0,43—1,56 мкмоль/л), при помірному ВС (13 спостережень) — 0,73 мкмоль/л (0,43—0,86 мкмоль/л), при вираженому ВС (3 спостереження) — 0,36 мкмоль/л (0,35—0,39 мкмоль/л), різниця між показниками при помірному ВС та без нього достовірна ($U = 7$, $p < 0,05$).

З огляду на те, що для патогенезу порушень при судинній патології дисбаланс між продукуванням NO та синтезом найсильнішого вазоконстриктора — ендотеліну — є ключовим чинником, визна-

чено рівень ендотеліну-1 у сироватці крові хворих із САК залежно від терміну від початку захворювання (табл. 2). У хворих із САК вміст ендотеліну-1 протягом гострого періоду був достовірно вищим порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,001$), особливо на другий тиждень від початку захворювання.

Дослідження вмісту ендотеліну-1 у 10 пацієнтів у динаміці гострого періоду САК виявили односторонню спрямованість змін у пацієнтів з різними наслідками захворювання. Поступове зростання рівня ендотеліну-1 протягом перших 2 тижнів після САК відзначено як у 3 хворих з несприятливими наслід-

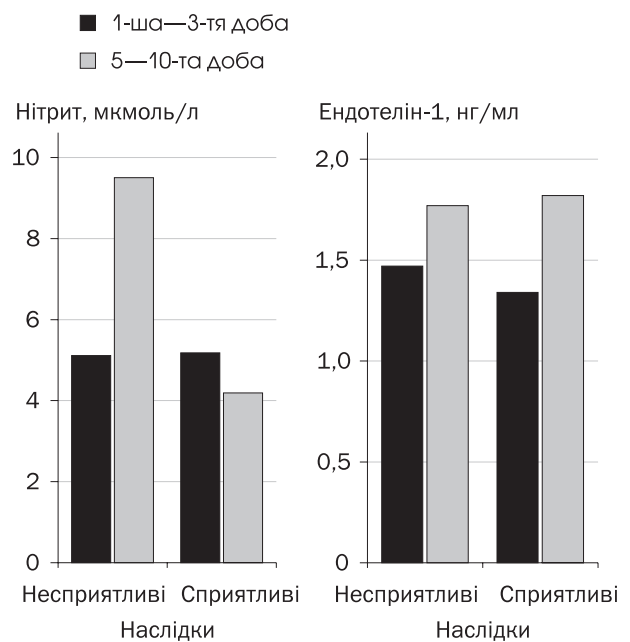


Рис. 1. Динаміка вмісту нітриту та ендотеліну-1 у крові хворих залежно від наслідків захворювання

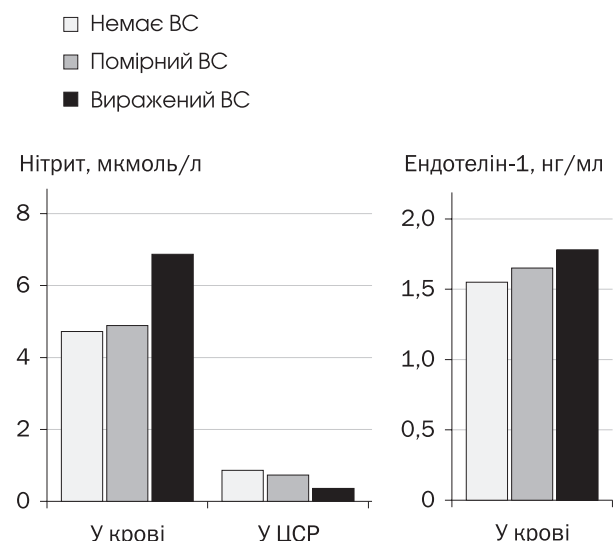


Рис. 2. Уміст нітриту та ендотеліну-1 залежно від характеру церебрального вазоспазму

Т а б л и ц я 2

Рівень ендотеліну-1 у сироватці крові, нг/мл

Група	Мінімум	Максимум	Me	Q ₁	Q ₃	
Контрольна (n = 13)	0,12	0,54	0,39	0,14	0,47	
Пацієнти із САК	1-ша—3-тя доба (n = 12)	0,29	1,65	1,43*	0,87	1,69
	5—10-та доба (n = 14)	0,33	2,90	1,79*	1,11	2,20

Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща: * $U = 11, p < 0,001$; ** $U = 19, p < 0,001$.

ками (від 1,47 нг/мл (0,68—1,78 нг/мл) у 1-шу—3-тю добу до 1,77 нг/мл (0,96—2,04 нг/мл) на 5—10-ту добу), так і у 7 пацієнтів, які одужали (від 1,34 нг/мл (1,24—1,42 нг/мл) у 1-шу—3-тю добу до 1,82 нг/мл (1,57—2,26 нг/мл) на 5—10-ту добу). Достовірність динаміки збільшення рівня ендотеліну-1 на початку другого тижня після САК підтверджено для хворих, які одужали ($Z = 1,9, p < 0,05$).

Зіставлено вміст ендотеліну-1 у сироватці крові пацієнтів із САК з характером ВС. Визначено тенденцію до збільшення рівня ендотеліну-1 відповідно до прогресування спазму: у 10 пацієнтів без ознак ВС або з ознаками легкого ВС на час забору зразків — 1,55 нг/мл (1,22—1,77 нг/мл), у 11 пацієнтів з ознаками помірного ВС — 1,65 нг/мл (0,66—2,15 нг/мл), у 5 пацієнтів з ознаками вираженого ВС — 1,78 нг/мл (1,57—1,82 нг/мл). Статистичну значущість різниці підтверджено для показників ендотеліну-1 при прогресуванні ВС від 0—I до II ступеня ($Z = 2,2, p < 0,05$).

Установлено, що підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові хворих із САК підвищує ризик зростання церебрального ВС у середньому втричі (в 0,6—15,0 рази; оцінка ризику — 3; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,6—14,8; $\chi^2 = 5,62$; кореляція $\Phi = 0,79; p < 0,05$).

Підвищення рівня нітриту в сироватці крові хворих із САК може бути маркером несприятливих наслідків захворювання, підвищує ризик у середньому в 6 разів (в 1—36 разів; оцінка ризику — 6; 95% ДІ 1,0—35,8; $\chi^2 = 5,14$; кореляція $\Phi = 0,75, p < 0,05$).

З огляду на різноспрямовану дію оксиду азоту та ендотеліну-1 у патогенетичних механізмах формування вазоспастичної реакції після САК, проведено кореляційний аналіз отриманих результатів залежно від терміну перебігу захворювання та ступеня тяжкості ВС. Установлено статистично значу-

щу обернено пропорційну кореляцію між цими показниками на другий тиждень перебігу захворювання у пацієнтів без церебрального ВС, а також при зростанні ВС до помірного ступеня (табл. 3). Виявлено статистично значущі відмінності у динаміці вмісту нітриту (зниження) та ендотеліну-1 (підвищення) на 5—10-ту добу за критерієм Вілкоксона ($Z = 1,99, p = 0,046$).

Таким чином, найважливішим елементом патогенезу при САК є порушення балансу між вазоконстрикторними та вазодилаторними агентами у стінках спазмованих артерій: вміст ендогенного вазодилатора — оксиду азоту — знижується, а вазоконстрикторного пептиду ендотеліну — ендотеліну-1 — зростає.

Патофізіологічні процеси, які призводять до підвищення рівня нітриту в сироватці крові та ЦСР при аневризматичному САК, досить складні. Це підтверджує неоднозначність отриманих результатів. Достовірно вищий рівень нітриту у ЦСР переважно у перші 3 доби після САК може свідчити про підвищення продукції NO у ЦСР безпосередньо після крововиливу, а зниження вмісту нітриту в зразках пацієнтів з вираженим ВС порівняно з хворими, в яких його немає, — про недостатність або виснаження однієї з трьох форм NO-синтази (індуцибельної та/або ендотеліальної) у цей період. Є дані про зниження вмісту нітриту у ЦСР відповідно до прогресування церебрального ВС [3, 4]. Проведена нами раніше оцінка маркерів функціонального стану судинної системи в когорті пацієнтів із САК виявила значне підвищення рівня автоантитіл до NO-синтази більш ніж у половини обстежених. Вищі показники автоантитіл спостерігали у пацієнтів без ВС [1]. Виявлення статистично значущих відмінностей для зростання ВС лише до помірного ступеня можна пояснити недостатньою кількістю зразків осіб з вираженим ВС.

Т а б л и ц я 3

Кореляційний зв'язок між умістом нітриту та ендотеліну-1 у сироватці крові обстежених осіб

Показник	Контрольна група (n = 13)	Пацієнти із САК		Легкий вазоспазм або немає (n = 10)	Помірний вазоспазм (n = 11)	Виражений вазоспазм (n = 5)
		1-ша—3-тя доба САК (n = 12)	5—10-та доба САК (n = 14)			
Коефіцієнт Спірмена	0,377	0,161	-0,609	-0,711	-0,719	0,500
p	0,20	0,62	0,04	0,02	0,02	0,67

Збільшення вмісту нітриту на початку другого тижня після крововиливу в сироватці крові хворих з ускладненим перебігом захворювання та неврологічними порушеннями можна пояснити активацією інших процесів унаслідок розвитку церебральної ішемії, зокрема участю нейрональної NO-синтази в механізмах вазодилатації. Різноманітність механізмів дії NO у формуванні судинної відповіді при САК зумовлює необхідність диференційованого підходу при застосуванні терапії, спрямованої на збільшення продукції оксиду азоту, зокрема донаторів NO, можливо, з урахуванням вмісту його метаболіту — нітриту, який можна застосувати як маркер активності NO у пацієнтів із САК.

Ендотелін-1, який має сильну вазоконстрикторну дію, бере участь у патогенезі різних атеросклеротичних та запальних захворювань церебральних судин. При розвитку церебрального ВС роль ендотеліальної дисфункції і зокрема вазоконстриктора ендотеліну-1 є провідною. Про це свідчить встановлене нами підвищення його рівня у сироватці крові протягом усього досліджуваного терміну перебігу захворювання з тенденцією до зростання на 5—10-ту добу гострого періоду САК та зв'язок динаміки вмісту ендотеліну-1 з прогресуванням ВС. У цьому напрямі триває пошук терапевтичних засобів для інгібування попередників ендотеліну (зокрема ендотелінконвертувального ензиму) з метою профілактики та лікування церебрального ВС при САК.

Висновки

Установлене достовірне підвищення рівня нітриту в цереброспінальній рідині хворих із субарах-

ноїдальним крововиливом у перші 3 доби після крововиливу ($p < 0,05$) може свідчити про підвищення продукції оксиду азоту в цей період захворювання. Нижчий вміст нітриту в цереброспінальній рідині пацієнтів з церебральним вазоспазмом ($p < 0,05$), можливо, є наслідком виснаження продукції оксиду азоту або недостатньої активності NO-синтази.

Вищий вміст нітриту в зразках крові хворих з несприятливими наслідками захворювання порівняно з таким у пацієнтів, які одужали, з достовірністю відмінностей на 5—10-ту добу захворювання ($p < 0,05$) свідчить про складні механізми регуляції продукції оксиду азоту внаслідок процесів, які супроводжують крововилив, та зумовлює необхідність застосування диференційованого підходу до вибору патогенетичної терапії.

Достовірне збільшення вмісту ендотеліну-1 у хворих із субарахноїдальним крововиливом порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), зростання його рівня на другий тиждень від початку захворювання, а також збільшення вмісту ендотеліну-1 відповідно до прогресування церебрального вазоспазму ($p < 0,05$) підтверджують його роль у розвитку патологічних вазоконстрикторних реакцій при субарахноїдальному крововиливі.

Обернено пропорційна кореляція між рівнями нітриту та ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на другий тиждень від розвитку субарахноїдального крововиливу, а також у пацієнтів з вазоспазмом помірного ступеня та без нього свідчить про дисбаланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними агентами в гострий період аневризматичного субарахноїдального крововиливу.

Література

1. Васильева И. Г., Глоба М. В., Чопик Н. А., Сницар Н. Д. Оценка иммунобиохимических маркеров у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. — 2013. — № 2 (18). — С. 69—79.
2. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко И. А. // *Патол. физиол.* — 2000. — № 2. — С. 6—9.
3. Зозуля Ю. А., Сенько Л. Н., Цимейко О. А., Мороз В. В. Роль нитроксида цереброспинальной жидкости при субарахноидальном кровоизлиянии и вазоспазме // *Укр. нейрохир. журн.* — 2003. — № 3. — С. 4—12.
4. Карпюк В. Б., Черняк Ю. С., Шубич М. Г. Лабораторный мониторинг состояния нитроксидагической вазорелаксации при субарахноидальном кровоизлиянии // *Клин. лаб. диагностика*. — 2000. — № 5. — С. 16—17.
5. Крылов В. В., Гусев С. А., Титова Г. П., Гусев А. С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. — М.: Аким, 2001. — 208 с.
6. Хирургия аневризм головного мозга: в 3 т. / Под ред. В. В. Крылова. — М., 2011. — Т. 1. — 423 с.
7. Dorsch N. W. C. Incidence, effects and treatment of ischaemia following aneurysm rupture // *Cerebral vasospasm* / Ed. by K. Sano, K. Takakura, N. F. Kassell, T. Sasaki. — Tokyo: University of Tokyo Press. — 1990. — P. 495—498.
8. Grand F., Guitton J., Goudable J. Optimisation of the measurement of nitrite and nitrate in serum by the Griess reaction // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. — 2001. — N 59. — P. 559—565.
9. Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids // *Anal. Biochem.* — 1982. — N 126. — P. 131—138.
10. Macdonald R. L. Vasospasm: My first 25 years — what worked? What didn't? What next? // *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage (Acta Neurochirurgica Supplement)*. — 2015. — Suppl. 120. — P. 1—10.
11. Mascia L., Fedorko L., Stewart D. L. et al. Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32(5). — P. 1185—1189.
12. Ng W. H., Mochala S., Yeo T. T. et al. Nitric oxide and subarachnoid hemorrhage: elevated levels in cerebrospinal fluid and their implications // *Neurosurgery*. — 2001. — Vol 49 (3). — P. 622—627.
13. Pluta R. M. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment (Acta Neurochirurg. Suppl.)*. — 2008. — Suppl. 104. — P. 139—147.

14. Pluta R.M., Boock R.J., Afslar J.K. et al. Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1997. — Vol. 87, N 2. — P. 287—293.
15. Sehba F., Chereshnev I., Mayani S. et al. Nitric oxide synthase in acute alteration of nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 55. — P. 671—678.
16. Suhardja A. Mechanisms of disease: roles of nitric oxide and endothelin-1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2004. — N 1. — P. 110—116.
17. Suzuki M., Asahara H., Endo S. et al. Increased levels of nitrite/nitrate in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage // *Neurosurg. Rev.* — 1999. — Vol. 22, N 2—3. — P. 96—98.
18. Thampatty B. P., Sherwood P. R., Gallek M. J. et al. Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia // *Neurocritical Care.* — 2011. — N 15 (1). — P. 19—27.
19. Yatsushige H., Calvert J. W., Cahill J., Zhang J. H. Limited role of inducible nitric oxide synthase in blood-brain barrier function after experimental subarachnoid hemorrhage // *J Neurotrauma.* — 2006. — Vol. 23(12). — P. 1874—1882.

М. В. ГЛОБА, И. Г. ВАСИЛЬЕВА, О. И. ЦЮБКО

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

Оценка эндотелиальной функции у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

Цель — исследовать изменения содержания нитрита и эндотелина-1 у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Материалы и методы. Обследован 31 пациент с церебральной артериальной аневризмой, из них 23 — в острый период субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва аневризмы, 8 — без разрыва аневризмы. Применены инструментальные методы обследования (спиральная компьютерная томография мозга, ультрасонография, церебральная ангиография). Изучение содержания нитрита в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости проводили с использованием реактива Грисса, уровня эндотелина-1 в крови — методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реагентов DRG (США). Образцы материала получены в 1-е—3-и и на 5—10-е сутки после кровоизлияния. В контрольную группу вошли 14 условно здоровых лиц.

Результаты. Установлено достоверное повышение содержания нитрита в цереброспинальной жидкости больных с САК в первые 3 суток заболевания ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с неразорвавшейся аневризмой. Уровень нитрита в цереброспинальной жидкости при САК снижался при прогрессировании вазоспазма ($p < 0,05$). Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение содержания нитрита в образцах крови больных с неблагоприятными исходами заболевания по шкале исходов Глазго на 5—10-е сутки после САК. Уровень эндотелина-1 у больных с САК был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), повышался на 2-ю неделю после САК, а также при прогрессировании церебрального вазоспазма. Установлена обратная пропорциональная корреляция между уровнями нитрита и эндотелина-1 в крови на 2-ю неделю САК и при развитии умеренного вазоспазма.

Выводы. Повышение уровня нитрита в цереброспинальной жидкости в первые 3 суток после САК может свидетельствовать о повышенной продукции оксида азота в ранний период заболевания, снижение содержания нитрита в цереброспинальной жидкости пациентов с вазоспазмом — об истощении продукции оксида азота или недостаточной активности NO-синтазы. Увеличение содержания нитрита в крови больных с неблагоприятными исходами заболевания отражает сложные механизмы регуляции продукции оксида азота при САК. Повышение уровня эндотелина-1 у больных с САК, а также при прогрессировании вазоспазма подтверждает его роль в развитии вазоконстрикторных реакций. Обратно пропорциональная корреляция между содержанием эндотелина-1 и нитрита в крови свидетельствует о дисбалансе между вазоконстрикторными и вазодилаторными агентами в острый период САК.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм, нитрит, эндотелин-1.

M. V. GLOBALA, I. G. VASILIEVA, O. I. TSIUBKO

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

Assessment of endothelial function in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage

Objective — to study the changes of nitric oxide and endothelin-1 content in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage.

Methods and subjects. The research is based on the results of examination and surgical treatment of 31 patients with cerebral arterial aneurysm. 23 patients were examined in the acute period of subarachnoid haemorrhage (SAH)

as a consequence of an aneurysm rupture; 8 patients had no aneurysm rupture. The instrumental methods of examination included spiral CT of the brain, ultrasonography and cerebral angiography. The study of nitrite content in blood serum and cerebrospinal fluid was conducted with the use of the Griess reagent. The content of endothelin-1 was found in blood serum with the help of enzyme-linked immunosorbent assay with the use of DRG diagnostic sets of reagents (USA). The SAH patients' material samples were taken at the 1—3 and 5—10 days following the haemorrhage. The control healthy group included 14 persons.

Results. The research established a reliable increase of nitrite levels in SAH patients' CSF compared to those in the control group, which was more significant during the first 3 days of the disease ($p < 0.05$). The nitrite level in the CSF of SAH patients decreased with the increase of the vasospasm severity ($p < 0.05$). The statistically significant increase of nitrite level was established in blood samples of the patients with adverse outcomes according to the Glasgow outcomes scale at 5—10 days following the SAH ($p < 0.05$). Endothelin-1 indices in the blood serum of SAH patients were reliably higher as compared to the control group ($p < 0.001$), they increased on the second week following the SAH onset and with cerebral vasospasm progression. The inverse correlation between the nitrite and endothelin-1 levels in the patient's blood samples on the second week following the SAH, and in patients with a moderate vasospasm was established.

Conclusions. The increase of nitrite levels in CSF during the first 3 days following the SAH may be evidence of the increase of nitrogen oxide production in the early period of the disease, while the decrease of its levels may indicate the attenuation of nitrogen oxide production or the insufficient activity of NO-synthase. The established increase of the nitrite content in blood of patients with adverse outcomes of the disease reflects the complex mechanisms of the regulation of nitric oxide production in SAH and determines the differential approach to the therapy. The increase of endothelin-1 content in patients with SAH and vasospasm progression confirms its role in the development of vasoconstrictive reactions, and received inverse correlation between endothelin-1 and nitrite indices in blood is a reflection of imbalance between the interrelation of vasoconstrictive and vasodilatatory agents in the acute period of SAH.

Key words: subarachnoid haemorrhage, cerebral vasospasm, nitrite, endothelin-1.



З. І. ЗАВОДНОВА

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

Можливості фармакотерапії діабетичної полінейропатії комбінованими препаратами вітамінів групи В

Мета — вивчити ефективність застосування комбінованих препаратів вітамінів групи В у комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії.

Матеріали і методи. Проведено клініко-неврологічне обстеження 42 хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу, в яких було діагностовано діабетичну полінейропатію. Хворих розподілено на дві групи: перша група (n = 32), окрім базової терапії, отримувала комбіновані препарати вітамінів групи В, друга група (n = 10) — лише стандартну терапію.

Результати. Встановлено, що курсове лікування комбінованими препаратами, які містять вітаміни групи В, у хворих з діабетичною полінейропатією зменшує ступінь вираження змін різних видів чутливості, болі в стопах, запобігає утворенню виразок, поліпшує сон та якість життя.

Висновки. Комбіновані препарати вітамінів групи В можна рекомендувати для використання в комплексній терапії у хворих на сенсомоторну форму діабетичної полінейропатії, яка супроводжується болями.

Ключові слова: діабетична полінейропатія, консервативне лікування, вітаміни групи В.

Діабетична полінейропатія (ДПН) — найчастіше ускладнення цукрового діабету, що являє собою цілий комплекс синдромів з різноманітними клінічними виявами дифузного або вогнищового ураження периферичних нервів, вегетативних волокон тощо. За даними різних авторів, частка ДПН становить від 10 до 50% у структурі ускладнень цукрового діабету. У половини дорослих пацієнтів ДПН розвивається через 10—15 років від початку захворювання. Невелику частку пацієнтів з ДПН (10%) виявляють вже під час першого звернення їх до лікаря [3, 6—8].

Частота виникнення ускладнення однакова при обох типах цукрового діабету. Провідну роль відіграє гіперглікемія, яка негативно впливає на нерви, ендоневральні судини та запускає процеси демієлінізації нервових волокон, атрофії, дегенерації аксонів і нейронального апоптозу. У патоген-

ез ДПН залучений комплекс пов'язаних між собою патогенетичних механізмів, які спричиняють судинні та метаболічні зміни, що призводять до ураження периферичних нервів. В умовах гіперглікемії альдозоредуктаза спричиняє підвищення рівня сорбітолу та фруктози в нервовій тканині, в якій захват глюкози не залежить від інсуліну. Мікроциркуляторні порушення призводять до утворення продуктів ферментативного та неферментативного гліколізування, що знижує активність антиоксидантних систем та поглиблює оксидантний стрес [13].

Характерна особливість ДПН — поширення патологічного процесу в напрямку від дистальних відділів до проксимальних — так званий феномен зворотного вмирання [4, 7]. Мають значення також такі чинники ризику, як тривалість основного захворювання, куріння, похилий вік, чоловіча стать, високий зріст, артеріальна гіпертензія, наявність вісцерального ожиріння [9, 10].

© З. І. Заводнова, 2015

Виділяють такі основні типи ураження нервових волокон при ДПН [4]:

- валеровське переродження;
- атрофія та дегенерація аксона (аксонопатія);
- сегментарна демієлінізація (мієлінопатія);
- первинне ураження тіл нервових клітин (нейронопатія).

Консервативна відновлювальна терапія при ДПН передбачає усунення больових феноменів, корекцію психоневрологічних порушень, створення умов для ремієлінізації, регенеративного та колатерального спраутинга нейронів, а також стимуляції цих процесів [7].

Більше половини пацієнтів з ДПН страждають від нейропатичного болю, який має деякі особливості: супроводжується різними видами порушення чутливості (парестезія, гіперестезія, гіперпатія, дизестезія). Спонтанні болі, які найчастіше виникають уночі, порушують сон та призводять до депресії. Доведено, що застосування габапентину в дозах 100 та 300 мг зменшує біль, поліпшує чутливість у цих хворих. Габапентин є структурним циклічним аналогом γ -аміномасляної кислоти, яка виконує роль нейротрансмітера, що передає біль [2, 6].

Створенню умов для поліпшення метаболізму нейронів та підвищення їх енергетичного потенціалу сприяє універсальний антигіпоксанти природного походження Актовегін [4, 5]. Стимуляцію регенерації аксонів та відновлення їх мієлінової оболонки забезпечує препарат Келтікан, який також позитивно впливає на інтенсивність нейропатичного больового синдрому різного характеру (ниючий, пекучий, поверхневий, глибокий). Цей препарат доцільно застосовувати у хворих, яким протипоказано вживання нестероїдних протизапальних засобів.

Традиційно при захворюваннях периферичної нервової системи застосовують вітаміни групи В, які мають широкий спектр дії: антиоксидантний, імуномодулювальний, нейротрофічний. Вони беруть участь в обміні жирів, білків, вуглеводів, нейромедіаторів та нуклеїнових кислот [2, 6]. Застосування вітамінів групи В у гострій фазі знижує біль, а в хронічній — сприяє зменшенню міофасціальної дисфункції. В сучасній терапії перевагу віддають комбінованим препаратам вітамінів групи В (бенфотіамін, піридоксин, ціанкоболамін), що підвищує ефективність їх застосування. Жиророзчинна форма тіаміну — бенфотіамін швидко всмоктується в кишечнику та проникає в нервові клітини, чинячи там пролонговану анальгетичну дію. Дані дослідження BENDIP підтвердили, що лікування ДПН бенфотіаміном є патогенетично обґрунтованим та клінічно ефективним [7].

Мета роботи — вивчити ефективність застосування комбінованих препаратів вітамінів групи В у комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії.

Матеріали і методи

Обстежено 42 хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу, в яких діагностовано ДПН. Серед них було

19 хворих на цукровий діабет 1 типу (11 жінок та 8 чоловіків; середній вік — $(38,2 \pm 2,4)$ року, середня тривалість захворювання — $(11,6 \pm 1,8)$ року) і 23 хворих на цукровий діабет 2 типу (13 жінок та 10 чоловіків; середній вік — $(55,0 \pm 3,2)$ року, середня тривалість захворювання — $(10,2 \pm 1,6)$ року). У дослідження залучено хворих із середнім та легким ступенем парезу — 3,5—3,9 бала. Розлади чутливості у вигляді парестезії, гіпестезії або гіперестезії були в усіх пацієнтів. Із вегетативних розладів виявлено набряк на гомілкках, дистальний гіпергідроз, мармуровість шкіри. Всі хворі скаржилися на різноманітні за характером болі в гомілкках та стопах, відчуття оніміння, печії, особливо вночі, що погіршувало сон хворих, а також слабкість у нижніх кінцівках та хиткість під час ходьби (рис. 1).

Діагностику ДПН проводили згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 356 від 22 травня 2009 р.):

1. Огляд нижніх кінцівок для виявлення сухості шкіри, порушення стану нігтів.
2. Оцінка сухожилкових рефлексів (колінного, ахілового).
3. Оцінка тактильної чутливості.
4. Оцінка больової чутливості (тупим кінцем голки).
5. Оцінка температурної чутливості.
6. Оцінка пропріоцептивної чутливості (сенситивна атаксія).
7. Визначення вібраційної чутливості.
8. Ортостатична проба.

Застосовували також додаткові методи дослідження (електронеуроміографію, електрокардіографію). Хворих також оглядали окуліст та ендокринолог. Електронеуроміографію проводили на початку захворювання та через 2 тиж лікування. Враховували амплітуду М-відповіді, швидкість поширення збудження, резидуальну латентність. Вираженість больового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою. Для якісної харак-

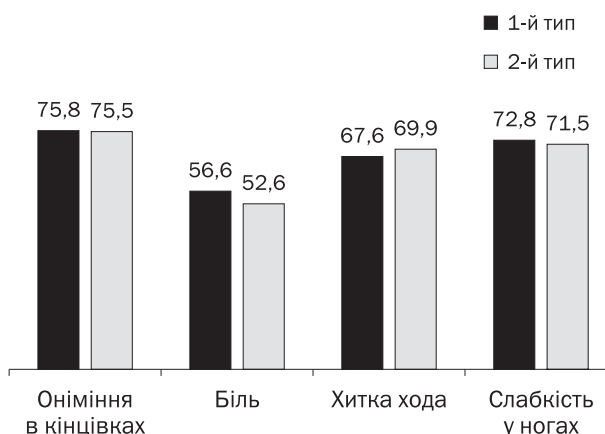


Рис. 1. Найчастіші скарги хворих залежно від типу цукрового діабету, %

Т а б л и ц я 1

Зміна інтенсивності болю під впливом лікування, бали

Метод оцінки	1-ша група		2-га група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Візуально-аналогова шкала	8,2 ± 0,2	3,2 ± 0,1*	8,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2*
Опитувальник Мак-Гілла	23,8 ± 0,2	8,02 ± 0,2	22,6 ± 0,3	6,9 ± 0,1

* $p < 0,05$.

теристики болю застосовували опитувальник Мак-Гілла. Оцінку проводили при госпіталізації хворого та через 2 тиж.

Лише за рахунок стабілізації глікемічного профілю вплинути на нейропатію не вдається.

Для лікування ДПН застосовували препарат Мільгаму, який містить жиророзчинну форму тіаміну — бенфотіамін (100 мг), піридоксин (100 мг), ціанкобаламін (1000 мкг) та лідокаїн (20 мг). Препарат вводили по 2 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів. Потім призначали перорально по 100 мг бенфотіаміну та 100 мг піридоксину двічі на добу [1, 5].

Хворих розподілили на дві групи. Перша група ($n = 10$) отримувала анальгетики, міорелаксанти, нестероїдні протизапальні та антигістамінні препарати, друга група ($n = 32$) — базову терапію (анальгетики, антихолінестеразні та метаболічні препарати тощо) і комбінований препарат вітамінів групи В.

Результати

Клінічна картина полінейропатій, які ускладнювали обидва типи цукрового діабету, суттєво не відрізнялася, що збігається з даними зарубіжних авторів [8].

Комплексне використання комбінованого препарату вітамінів групи В сприяло поліпшенню стану хворих: вже на 10-ту добу у 23 (71,8%) хворих зменшилися болі в стопах, у 12 (37,5%) — відчуття печіння в стопах і гомілках. Відчуття оніміння у стопах почало зникати на 14-ту добу у 20 (62,5%) хворих. У всіх хворих збільшилася сила в уражених кінцівках до 4,0—4,5 бала. В усіх пацієнтів другої групи клінічний ефект наставав раніше (відповідно на (14 ± 2) та (12 ± 2) доби).

Дані щодо динаміки больових виявів наведено в табл. 1. У другій групі зменшення болю було суттєвішим.

Дані електронейроміографії засвідчили більш позитивну динаміку у хворих на тлі лікування комплексними препаратами вітамінів групи В: через 2 тиж збільшилася амплітуда М-відповіді та швидкість поширення хвилі збудження у нервовому волокні, зменшилася резидуальна латентність (табл. 2).

Дані щодо динаміки основних клінічних показників через 2 тиж лікування наведено на рис. 2. На

Т а б л и ц я 2

Зміна показників електронейроміографії під впливом лікування

Показник	1-ша група	2-га група
Амплітуда М-відповіді	+15,6%	+19,1%
Швидкість поширення збудження	+9,2%	+10,3%
Резидуальна латентність	-1,6%	-2,0%

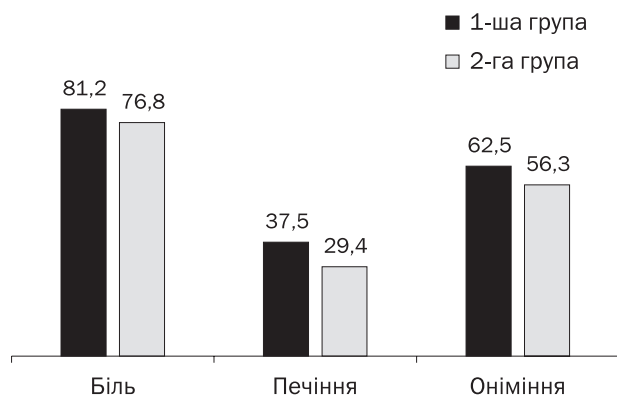


Рис. 2. Частка пацієнтів, у яких зменшився ступінь вираження основних симптомів через 14 дiб лікування, %

тлі лікування комбінованим препаратом вітамінів групи В зменшилася інтенсивність болю у 81,25% хворих, відчуття печіння — у 37,5%, оніміння — у 62,5% хворих, у першій групі — відповідно у 76,8, 29,4 і 56,3% пацієнтів.

Висновки

Результати дослідження свідчать про те, що комбіновані препарати вітамінів групи В — це ефективний засіб лікування діабетичної полінейропатії. Їх застосування значно зменшує ступінь вираження змін різних видів чутливості, зменшує больові вияви, що поліпшує сон, підвищує функціональні можливості та якість життя хворого.

Комбіновані препарати вітамінів групи В можна рекомендувати для використання в комплексній терапії у хворих із сенсомоторною формою діабетичної полінейропатії, що супроводжується болем.

Література

- Бегма А. Н., Бегма И. В. Мильгамма композитум в лечении диабетической полинейропатии // *Нейро News*. — 2011. — № 1. — С. 32—34.
- Головченко Ю. І., Коліщук-Слободин Т. М., Клименко О. В. та ін. Нові підходи до застосування вітамінів групи В у комплексному лікуванні захворювань периферичної нервової системи // *Международ. неврол. журн.* — 2007. — № 1. — С. 17—20.
- Данилов А. Б., Жаркова Т. Р. Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии // *Consilium Medicum*. — 2009. — Т. 11, № 2.
- Литвиненко Н. В., Таряник Е. А., Самарченко Л. А. Роль пероральных препаратов группы В в менеджменте пациентов с аксональной и демиелинизирующей полинейропатиями // *Международ. неврол. журн.* — 2010. — № 8 (38). — С. 73—76.
- Лукаш Н. В., Крючкова О. Н. Опыт лечения нейровитаном диабетических нейропатий // *Международ. неврол. журн.* — 2004. — № 4. — С. 43—44.
- Луцкий И. С., Гончарова Я. А. Евтушенко С. К. и др. Сравнение эффективности инъекционных и таблетированных форм витаминов группы В при лечении полинейропатий // *Международ. неврол. журн.* — 2009. — № 1 (23). — С. 35—38.
- Маньковский Б. М. Симптоматичне лікування больового синдрому при діабетичній нейропатії // *Укр. мед. газета*. — 2006. — № 10. — С. 15.
- Arroyo B. P., Lopes A. A., Vazques L. G. Диабетическая невропатия // *Международ. неврол. журн.* — 2013. — № 1 (55). — С. 125—132.
- Boulton J. M., Kempner P., Ametov A., Ziegler D. Поиск патогенетической терапии диабетической дистальной симметричной полинейропатии // *Международ. неврол. журн.* — 2014. — № 5 (67). — С. 100—109.
- Barret A. M., Lucero M. A., Le T., Robinson R. L. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review // *Pain Medicine*. — 2007. — N 8. — S. 50—62.
- Classification of the diabetic neuropathies // *Textbook of Diabetic Neuropathy* / Ed. by F. A. Gries, N. E. Cameron, P. A. Low, D. Ziegler. — Stuttgart, Thieme, 2003. — P. 175—177.
- Poncelet A. N. Діабетична полінейропатія: фактори ризику, клінічна картина, діагностика й лікування // *Международ. неврол. журн.* — 2010. — № 5 (35). — С. 81—86.
- Stevens M. J., Feldman F. J., Green D. A. // *Diabetic medicine*. — 1995. — Vol. 12. — P. 566—579.

З. І. ЗАВОДНОВА

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

Возможности фармакотерапии диабетической полиневропатии комбинированными препаратами витаминов группы В

Цель — изучить эффективность применения комбинированных препаратов витаминов группы В в комплексном лечении диабетической полиневропатии.

Материалы и методы. Обследовано 42 больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, у которых диагностирована диабетическая полиневропатия. Больных распределили на две группы: пациенты первой (n = 32), кроме базовой терапии, получали комбинированные препараты витаминов группы В, во второй (n = 10) — только стандартную терапию.

Результаты. Установлено, что курсовое лечение комбинированными препаратами витаминов группы В больных с диабетической полинейропатией уменьшает боли в стопах, предупреждает образование язв, улучшает качество жизни.

Выводы. Комбинированные препараты витаминов группы В можно рекомендовать для использования в комплексной терапии у больных с сенсомоторной формой диабетической полинейропатии, которая сопровождается болью.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, консервативное лечение, витамины группы В.

Z. I. ZAVODNOVA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Pharmacotherapy potential of combined vitamin B medications for diabetic polyneuropathy

Objective — to study the efficacy of combined vitamin B medications administration in complex treatment of diabetic polyneuropathy.

Methods and subjects. 42 patients with I and II type diabetes mellitus with diabetic polyneuropathy were examined. Patients were placed into two groups: the first group (n = 32) received basic therapy and combined vitamin B medications, the second group patients were treated with standard therapy (n = 10).

Results. The treatment with combined vitamin B medications eliminated the pain in feet, prevented ulcer formations, improved the life quality.

Conclusions. Combined vitamin B medications can be recommended for the application in complex therapy for patients with sensorimotor diabetic polyneuropathy which is accompanied with pain.

Key words: diabetic polyneuropathy, traditional treatment, vitamin B.



Т. Д. ГРИЦЮК

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсультом з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем

Мета — дослідити стан про- та антиоксидантної систем у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, оцінити ефективність застосування препаратів екстракту гінґко білоба і кортексину, зокрема їх вплив на неврологічні симптоми і показники оксидантного стресу.

Матеріали і методи. Обстежено в динаміці (до та через 3 міс після лікування) 80 хворих віком від 40 до 76 років з перенесеним ішемічним інсультом. Оцінювали моторні функції і побутову адаптацію з використанням індексу Бартел, шкали Ренкіна, шкали самооцінки рівня депресії Бека. Стан прооксидантної системи визначали за вмістом продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові, антиоксидантної системи — за рівнем активності глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази.

Результати. Виявлено порушення рівноваги між про- та антиоксидантними системами: в усіх хворих зафіксовано вірогідно підвищений вміст продуктів окисної модифікації білків, особливо альдегід- і кетопохідних нейтрального характеру, та значне зниження рівня глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази. Це свідчить про те, що хворі, які перенесли ішемічний інсульт, перебувають у стані хронічного оксидантного стресу, котрий відіграє патогенетичну роль у пошкодженні мозку.

Висновки. При проведенні комплексу відновного лікування у хворих з наслідками ішемічного інсульту відзначено зниження інтенсивності хронічного оксидантного стресу, найбільше — при використанні кортексину та екстракту гінґко білоба.

Ключові слова: наслідки ішемічного інсульту, оксидантний стрес, окисна модифікація білків, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза.

Реабілітація хворих з когнітивними і моторними порушеннями внаслідок вогнищового ураження мозку — тривале та дороге лікування, яке потребує міждисциплінарного підходу і спеціалізованої допомоги [1, 2]. До універсальних процесів, патогенетично пов'язаних зі зниженням репаративної нейропластичності та, відповідно, з порушенням відновлення неврологічних і психічних функцій, належить оксидантний стрес, який супроводжується зменшенням активності систем антиоксидантного захисту [1, 2, 9, 15]. Відомо, що оксидантний стрес призводить до окисної деструкції всіх основних класів біологічних макромолекул — нуклеїнових кислот, білків і ліпідів [1, 5, 15]. Утворення вто-

ринних токсичних продуктів оксидантного стресу, які володіють високою біологічною активністю «реактивних молекул», наприклад пероксиду водню, гідропероксидів ліпідів, пероксинітриту, гіпохлориту, призводить до прямої цитотоксичної дії, ініціює процеси патологічного апоптозу, посилює глутаматний ексайтотоксичний молекулярний каскад, що спричиняє деструктивні зміни нейрональної тканини мозку [1, 6, 9, 12, 15]. У гострий період ішемічного інсульту патохімічні процеси, пов'язані з оксидантним стресом, — одна з провідних патогенетичних ланок нейронального ушкодження [1, 9]. Питання про формування хронічного оксидантного стресу і зниження активності систем біотрансформації ендотоксинів у відновний період ішемічного інсульту є предметом дискусії.

© Т. Д. Грицюк, 2015

Останнім часом дедалі більшу увагу приділяють вивченню ролі окисної модифікації білків (ОМБ) у розвитку вільнорадикальних процесів, пов'язаних із захворюваннями різної етіології, зокрема судинними захворюваннями головного мозку.

Однією із найважливіших складових загальної системи антиоксидантного захисту вважають ферментативну редокс-систему глутатіону (СГ), яка забезпечує детоксикацію пероксидів, органічних гідрпероксидів, інактивацію вільних радикалів [10, 15]. До складу СГ входять відновлений глутатіон та специфічні ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисненої форми глутатіону, а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза [18]. Відомо, що низка вторинних продуктів оксидантного стресу знижує антиоксидантні і детоксикаційні функції СГ [6—8]. Зміну функціональних властивостей СГ у відновний період інсульту мало досліджено. У літературі є суперечливі дані про інтенсивність процесів оксидантного стресу і їх зв'язок зі ступенем відновлення неврологічних та психічних функцій [5, 8, 15]. Лікувальна тактика хворих у відновний період ішемічного інсульту зазвичай передбачає тривале застосування антиоксидантів, необхідність призначення яких не визначено. Уточнення низки патогенетичних і патохімічних аспектів, пов'язаних зі зміною інтенсивності процесів ОМБ та функціональної активності СГ у хворих з перенесеним ішемічним інсультом, було завданням цього дослідження.

Мета роботи — дослідити стан про- та антиоксидантної систем у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, оцінити ефективність застосування препаратів екстракту гінкго білоба і кортексину, зокрема, їх вплив на неврологічні симптоми і показники оксидантного стресу.

Матеріали і методи

Обстежено 80 хворих віком від 40 до 76 років з перенесеним ішемічним інсультом (на 4—5-й місяць після гострого порушення мозкового кровообігу). Для оцінки впливу комбінованої терапії пацієнтів розподілили на дві групи. До 1-ї групи залучено 45 хворих, до 2-ї — 35 пацієнтів, порівнянних за віком, співвідношенням статей, клініко-неврологічними виявами захворювання. Хворі обох груп отримували традиційну терапію згідно з наказом № 602 МОЗ України від 03.08.2012 «Реабілітація, профілактика, лікування ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті. Адаптована клінічна настанова заснована на доказах» [12], спрямовану на нормалізацію порушень системної та церебральної гемодинаміки, реологічних властивостей крові. Пацієнтам 1-ї групи додатково призначали внутрішньом'язово кортексин у дозі 10 мг, попередньо розчинений у 2 мл води для ін'єкцій, протягом 10 днів та екстракт гінкго білоба Білобіл-інтенс у дозі 120 мг двічі на добу всередину впродовж 3 міс. До конт-

рольної групи залучено 20 практично здорових осіб без ознак цереброваскулярної патології.

Повторне обстеження проводили через 3 міс після лікування.

Оцінювали моторні функції та побутову адаптацію з використанням індексу Бартел і шкали Ренкіна. Для оцінки депресії використовували шкалу самооцінки рівня депресії Бека. Стан прооксидантної системи визначали за рівнем продуктів ОМБ у сироватці крові, антиоксидантної системи — за рівнем активності ГР та ГП.

Оцінку ОМБ проводили за методом Є. Є. Дубіної (1995) [5], який ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразонів. Визначення карбонільних похідних білків за допомогою 2,4-ДФГ дає змогу оцінити інтенсивність цього процесу в нормі і при оксидантному стресі. Для аналізу ступеня окиснення білків використовували 0,1 мл сироватки крові. Осадження білків сироватки крові здійснювали 20 % розчином трихлороцтової кислоти. Оптичну щільність комплексів динітрофенілгідразонів реєстрували на спектрофотометрі (СФ-16). У результаті реакції окиснення білків можуть утворюватися альдегідні й кетонні групи амінокислотних залишків, які взаємодіють з 2,4-ДФГ. Утворені комплекси з 2,4-ДФГ реєстрували при довжинах хвиль 356 і 370 нм (альдегід- і кетопохідні фенілгідразонів нейтрального характеру (АФГ_н і КФГ_н)), 430 і 530 нм (альдегід- і кетопохідні фенілгідразонів основного характеру (АФГ_о і КФГ_о)).

Активність ГР визначали спектрофотометрично на приладі Spicoli 211, реєструючи зміну концентрації НАДФН при довжині хвилі 340 нм, а ГП — визначаючи екстинкцію окисненого глутатіону при довжині хвилі 260 нм.

Статистичну обробку отриманих даних провели за допомогою пакета Statistica 6.0. Для оцінки статистичної значущості різниці показників між групами застосовували непараметричний U-критерій Манна—Уїтні. Для порівняння двох незалежних змінних проводили ранговий кореляційний аналіз із застосуванням коефіцієнта Спірмена.

Результати та обговорення

У хворих 1-ї групи, котрі отримували в складі комплексного лікування кортексин та екстракт гінкго білоба, спостерігали більш виражений регрес клінічних симптомів порівняно з 2-ю групою (табл. 1). У 1-й групі зафіксовано вірогідне ($p < 0,05$) зменшення бала за шкалою Ренкіна та показника депресії. За шкалою Бартел ступінь побутової адаптації збільшився з 75,2 до 92,9 бала.

Виявлено порушення рівноваги між прооксидантною та антиоксидантною системами.

Аналіз вмісту продуктів ОМБ у сироватці крові хворих обох груп до лікування виявив значне його підвищення ($p < 0,05$), особливо альдегід- і кетопо-

Т а б л и ц я 1

Кількісна оцінка клінічної ефективності кортексину та гінкго білоба ($M \pm m$), бали

Шкала	1-ша група (n = 45)		2-га група (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс Бартел	75,2 ± 4,1	92,9 ± 5,5*	76,5 ± 4,1	80,8 ± 4,6
Шкала Ренкіна	3,0 ± 0,1	2,7 ± 0,1*	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,1
Шкала депресії Бека	16,3 ± 7,9	14,5 ± 6,8*	16,9 ± 7,8	15,7 ± 6,4

* Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

хідних нейтрального характеру, щодо показників групи контролю (табл. 2). Це свідчить про те, що хворі, які перенесли ішемічний інсульт, перебувають у стані хронічного оксидантного стресу, котрий відіграє патогенетичну роль у пошкодженні мозку.

Після лікування відзначено вірогідне зниження рівня окиснених білків в обох дослідних групах, при цьому це зниження було меншим у 2-й групі порівняно з 1-ю групою. Так, вміст АФГ_н і КФГ_н у 1-й групі був нижчим на 37,3 і 45,4%, а в 2-й групі — на 9,7 і 34,3% відповідно, АФГ_о і КФГ_о — на 35,6 і 41,5% та 26,6 і 15,9%, проте у 2-й групі рівня вірогідності за КФГ_о не було досягнуто (див. табл. 2).

При дослідженні кореляційних зв'язків між показниками встановлено чітку кореляційну залежність між ступенем порушення ОМБ і вираженістю клінічних виявів ($r_s = -0,79$; $p < 0,05$). Обернено пропорційний зв'язок між показниками ОМБ та неврологічним дефіцитом (балом за шкалою Бартел) свідчить про зменшення неврологічного дефіциту на тлі зменшення оксидантного стресу в пацієнтів 1-ї групи. Виявлений взаємозв'язок відновлення неврологічного дефіциту зі зменшенням ступеня вираження оксидантного стресу дає змогу використовувати динамічні показники ОМБ як маркер прогнозу захворювання та ефективності лікування. Це має важливе значення, оскільки

ОМБ при оксидантному стресі, який призводить до зміни їх фізико-хімічних властивостей (конформація, фрагментація, агрегація), патогенетично тісно пов'язана з процесами перекисного окиснення ліпідів та ендотеліальною дисфункцією. Крім того, в стані оксидантного стресу, а також за рахунок активних кисневих метаболітів окисненню піддаються насамперед не ліпіди, а білки плазматичних мембран, що призводить до їх деполімеризації і лізису клітини [10].

Оцінюючи стан антиоксидантної системи в усіх обстежених до лікування зафіксували значне зниження рівня ГП та ГР ($p < 0,05$). Ці показники у 2-й групі під дією базового лікування практично не змінювалися ($p > 0,05$), тоді як у 1-й групі спостерігали вірогідне збільшення їх рівня після лікування ($p < 0,05$) (табл. 3).

Виявлено обернено пропорційний кореляційний зв'язок середньої сили між ОМБ і ГП та ГР ($r_s = -0,11$; $p < 0,05$). Це свідчить про активну участь глутатіонової системи в нейтралізації реакційних вільнорадикальних продуктів [10].

Отримані дані свідчать про більш виражений позитивний ефект лікування у пацієнтів, яким призначили комплексну терапію із застосуванням кортексину та екстракту гінкго білоба. Встановлено зменшення інтенсивності процесів оксидантного

Т а б л и ц я 2

Рівень продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові хворих з перенесеним ішемічним інсультом

Дожина хвили, нм	Утворений комплекс	Контрольна група (n=20)	1-ша група (n = 45)		2-га група (n = 35)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
356	АФГ _н	0,218 (0,15; 0,27)	2,14 (1,916; 2,27)*	1,342 (1,043; 1,651)#	2,25 (1,930; 2,31)*	2,03 (1,138; 2,17)#
370	КФГ _н	0,143 (0,11; 0,147)	1,679 (1,448; 1,867)*	0,9164 (0,725; 1,124)#	1,6908 (1,448; 1,878)*	1,019 (0,8167; 1,226)#
430	АФГ _о	0,013 (0,012; 0,02)	0,676 (0,625; 0,751)*	0,4352 (0,3883; 0,5377)#	0,6802 (0,625; 0,752)*	0,4990 (0,3896; 0,6072)
530	КФГ _о	0,018 (0,015; 0,021)	0,1947 (0,164; 0,231)*	0,1139 (0,0966; 0,1503)#	0,1953 (0,1708; 0,2625)*	0,1642 (0,1115; 0,2011)

Дані наведено у вигляді медіани (25-го і 75-го перцентилів).

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).# Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази у сироватці крові хворих з перенесеним ішемічним інсультом

Шкала	Контрольна група (n=20)	1-ша група (n = 45)		2-га група (n = 35)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глутатіонпероксидаза	0,23 (0,18; 0,20)	0,12 (0,10; 0,15)*	0,16 (0,14; 0,20)#	0,10 (0,10; 0,15)*	0,12 (0,10; 0,14)
Глутатіонредуктаза	0,19 (0,14; 0,23)	0,07 (0,05; 0,10)*	0,13 (0,08; 0,19)#	0,04 (0,03; 0,04)*	0,09 (0,06; 0,09)

Дані наведено у вигляді медіани (25-го і 75-го перцентилі).

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).# Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

стресу (зниження рівня показників ОМБ та підвищення вмісту антиоксидантних ферментів — ГП і ГР). Таким чином, хронічний оксидантний стрес — одна з патогенетичних ланок у розвитку постінсультних ускладнень.

Висновки

У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, на 4—5-й місяць після гострого порушення мозкового кровообігу зберігається стан хронічного оксидантного стресу, показником якого є підвищення окисної модифікації білків і зниження активності ферментів-антиоксидантів.

Установлено взаємозв'язок між регресом неврологічного дефіциту та зменшенням ступеня вираження оксидантн оксидантного стресу, що дає підставу використовувати динамічні показники окисної модифікації білків, з огляду на найбільшу чутливість їх у діапазоні альдегід- і кетопохідних нейтрального характеру, як маркер прогнозу ішемічного інсульту та оптимізації лікування хворих.

При проведенні комплексу відновного лікування хворих з наслідками ішемічного інсульту виявлено зниження інтенсивності хронічного оксидантного стресу, найбільше — при використанні кортексину та екстракту гінкго білоби.

Література

- Алиферова В. М., Дадашева М. Н., Доронин Б. М. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейрпротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2014. — № 4. — С. 41—46.
- Анисимова А. В., Колесникова Т. И., Юцкова Е. В. Нейропротективная терапия хронической цереброваскулярной патологии // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2014. — № 7. — С. 30—32.
- Бурчинский С. Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейрпротекции: возможности и перспективы // Новости мед. фарм. — 2011. — № 360. — С. 5—10.
- Дубинина Е. Е., Балунов О. А., Трофимова С. А. Перспективы лечения больных, перенесших ишемический инсульт: место и роль цитофлавина // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2010. — № 6. — С. 49—53.
- Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вест. исслед. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24—26.
- Йолкіна Н. М. Окиснювальна модифікація протеїнів в еритроцитах при ішемічній хворобі серця та кардіоміопатії // Актуальні питання сучасної медицини: 36. тез конф. (18—19 квітня 2013 р., м. Харків). — Харків, 2013. — С. 34.
- Ковальчук В. В., Богатырева М. Д., Минуллин Т. И. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2014. — № 6. — С. 101—105.
- Кузнецов В. В. Нейропептиды у системі фармакореабілітації хворих, які перенесли ішемічний інсульт // Укр. неврол. журн. — 2010. — № 2 (15). — С. 15—19.
- Литвиненко И. В., Наумов К. М., Одинак М. М. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2014. — № 4. — С. 35—40.
- Малыш П. Н. Глутатион и жизнеспособность консервированного эритроцита // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. — 2009. — № 2. — С. 78—84.
- Михаелян Т. Х. Корреляционный анализ клинико-инструментальных данных у больных с хронической ишемией мозга на фоне перенесенного ишемического инсульта и без инсульта в анамнезе // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2013. — № 12. — С. 7—11.
- Наказ МОЗ № 602 МОЗ України від 03.08.2012 «Реабілітація, профілактика, лікування ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті. Адаптована клінічна настанова заснована на доказах».
- Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Ведение больного, перенесшего инсульт // Журн. неврол. им. Маньковського. — 2014. — № 1. — С. 18—23.
- Carter A.R, Connor L.T, Dromerick A.W. Rehabilitation after stroke: current state of the science // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2010. — N 10. — P. 158—66.
- Cojocaru I.M., Cojocaru M., Sapira V., Ionescu A. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke // Rom. J. Intern. Med. — 2013. — Vol. 51 (2). — P. 97—06.
- Kaschel B. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement — a selective review in search of differential effect // Hum. Psychopharmacol. — 2009. — Vol. 24. — P. 343—370.
- Pendlebury S.T, Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet. Neurol. — 2009. — N 8 (11). — P. 1006—1018.
- Posada-Duque R. A., Barreto G. E., Cardona-Gomez G. P. Protection after stroke: cellular effector of neurovascular unit integrity // Front. Cell. Neurosci. — 2014. — N 14. — P. 8—23.

19. Schmidt H. L., Vieira A., Altermann C. Memory deficits and oxidative stress in cerebral ischemia-reperfusion: neuroprotective role of physical exercise and green tea supplementation // *Neurobiol Learn Mem.* — 2014. — P. 242—250.
20. Tsai N. W., Chang Y. T., Huang C. R. et al. Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke // *Biomed Res Int.* — 2014. — P. 256879. Режим доступу: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/256879>.

Т. Д. ГРИЦЮК

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

Эффективность лечения больных с перенесенным ишемическим инсультом с учетом оценки состояния про- и антиоксидантной систем

Цель — исследовать состояние про- и антиоксидантной систем у больных, перенесших ишемический инсульт, оценить эффективность применения препаратов экстракта гинкго билоба и кортексина, в частности их влияние на неврологические симптомы и показатели оксидантного стресса.

Материалы и методы. В динамике (до и через 3 месяца после лечения) обследованы 80 больных в возрасте от 40 до 76 лет с перенесенным ишемическим инсультом. Оценивали моторные функции и бытовую адаптацию с использованием индекса Бартел, шкалы Ренкина, шкалы самооценки уровня депрессии Бека. Состояние прооксидантной системы определяли по содержанию продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови, антиоксидантной системы — по уровню активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы.

Результаты. Выявлено нарушение баланса между про- и антиоксидантной системами: у всех обследованных больных зафиксировано достоверно повышенное содержание продуктов окислительной модификации белков, особенно альдегид- и кетопроизводных нейтрального характера, и значительное снижение уровня глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Это свидетельствует о том, что больные, перенесшие ишемический инсульт, находятся в состоянии хронического оксидантного стресса, который играет патогенетическую роль в повреждении мозга.

Выводы. При проведении комплекса восстановительного лечения у больных с последствиями ишемического инсульта отмечено снижение интенсивности хронического оксидантного стресса, в большей степени — при использовании кортексина и экстракта гинкго билоба.

Ключевые слова: последствия ишемического инсульта, оксидантный стресс, окислительная модификация белков, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза.

T. D. HRYTSIUK

Ivano-Frankivsk National Medical University

Efficacy treatment of patients with ischemic stroke in view of the pro- and antioxidant systems state

Objective — to examine pro- and antioxidant systems state in patients with ischemic stroke and to evaluate the efficacy of ginkgo biloba extract and cortexin in preparations and their impact on neurological symptoms and oxidative stress parameters.

Methods and subjects. The study involved 80 patients aged 40 to 76 years with ischemic stroke (before and 3 months following the treatment). Motor function and household adaptation were assessed by means of Bartel's index, Rankine scale, Beck's depression self-assessment scale. Prooxidative system state was determined by oxidative modification of proteins products level in blood serum and antioxidant system was determined by activity level of glutathionereductase and glutathioneperoxidase.

Results. An imbalance of pro- and antioxidant systems was revealed. It was evidenced by statistically significant increase of OMP indicators particularly neutral aldehyde- and ketonederivatives (356, 370 nm — I and II waves length) in all patients and glutathioneperoxidase and glutathionereductase reduction in the blood. It suggests, that patients, who had an ischemic stroke, are in a state of chronic oxidative stress, which plays a pathogenic role in brain damage.

Conclusions. We observed a decrease of chronic OS intensity during complex restorative treatment of patients with ischemic stroke. The most significant changes were obtained due to application of cortexin and ginkgo biloba.

Key words: ischemic stroke, oxidant stress, oxidative modification of proteins, glutathioneperoxidase, glutathionereductase.



С. В. РОГОЗА¹, К. В. АНТОНЕНКО¹, Т. І. ІЛЛЯШ¹,
Т. В. ШОПТЕНКО², Л. О. ВАКУЛЕНКО²

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

²Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

Окорухові розлади за наявності офтальмічного оперізувального герпесу

Окорухові розлади — рідкісне ускладнення офтальмічного оперізувального герпесу. Наведено короткий огляд літератури та два власних клінічних спостереження пацієнтів з окоруховими порушеннями за наявності офтальмічного оперізувального герпесу.

Ключові слова: офтальмічний оперізувальний герпес, окорухові нерви, неврологічні ускладнення, офтальмоплегія.

Офтальмічний оперізувальний герпес (ООГ) — другий за частотою вияв герпетичного гангліоніту після ураження грудних і поперекових спинномозкових вузлів [6]. Частка ООГ становить 10—25% від усіх випадків оперізувального герпесу, половина з яких має очні вияви (кератокон'юнктивіт, склерит, вторинна глаукома, неврит зорового нерва, увеїт, хронічна післягерпетична невралгія) [19]. З ними можуть поєднуватися окорухові порушення, які трапляються у 7—31% пацієнтів з ООГ і зумовлені переважно ураженням черепних нервів окорухової групи [9]. Є дані про міозит як причину офтальмоплегії у пацієнтів з ООГ [17]. Згідно з даними літератури, найчастіше уражується окоруховий нерв. R. J. Marsh та співавт. (1997) виявили ураження окорухового нерва у 33% із 77 пацієнтів. Значно рідше трапляється ураження відвідного нерва — у 2,1% випадків, ще рідше — ураження блокового нерва [4, 9]. Описано переважно поодинокі клінічні спостереження [1].

Парези та паралічі окорухових м'язів зазвичай виникають у перші 2—4 тиж після появи герпетичної висипки, іноді — у пізніші терміни або одночасно з появою висипки. У деяких випадках виникнення окорухових порушень може передувати шкірним виявам герпесу [17]. Є думка, що це транзиторний,

самолімітувальний стан, який дуже рідко спостерігається у пацієнтів віком менше 40 років [9]. Черепні нерви окорухової групи можуть ушкоджуватися як ізольовано, так і поєднано. Функція окорухового нерва може бути втрачена повністю або частково. Завжди спостерігається птоз. Іноді єдиним виявом залучення окорухового нерва у патологічний процес є ізольований мідріаз [4].

Повна офтальмоплегія виникає рідко. S. Sanjaya та співавт. (2009) проаналізували клінічні вияви і перебіг 20 підтверджених випадків ООГ з повною офтальмоплегією, описані в англійській літературі за останні 60 років. Офтальмоплегія виникала у 75% пацієнтів у середньому через 9,5 доби після появи герпетичної висипки, а у 20% — одночасно з герпетичною висипкою. В одному випадку шкірні вияви герпесу виникли після окорухових порушень. Повний або частковий птоз спостерігали в усіх пацієнтів, у 85% з них він поєднувався із мідріазом. Ще у 5 пацієнтів зафіксували симптоми менінгіту або менінгоенцефаліту. У 4 хворих ознаки ураження зорового нерва виявлялися з одночасним залученням у патологічний процес окорухового, відвідного, блокового та очного нервів, що дало змогу діагностувати синдром очноямкової верхівки [12]. Цей синдром описують як рідкісне і тяжке ускладнення ООГ, яке зазвичай розвивається у перші 2 тиж після початку ООГ [8]. У пацієнтів з ООГ також описано синдром верхньої очної щілини. Він

© С. В. Рогоза, К. В. Антоненко, Т. І. Ілляш, Т. В. Шоптенко,
Л. О. Вакулєнко, 2015

має схожі симптоми із синдромом очноямкової верхівки, відрізняючись від останнього лише відсутністю ознак ураження зорового нерва [20]. Іноді окорухові порушення складно діагностувати через значний набряк повік і больовий синдром, що не дає змоги повноцінно оглянути хворе око.

Клінічний випадок 1

Хвора З., 75 років, госпіталізована в неврологічне відділення зі скаргами на головний біль, біль у лівому очному яблуку, ділянці лоба зліва, лівому вусі, на двоїння при погляді вліво, хиткість під час ходьби. 29.09.14 р. отримала удар рукою по лобі, не падала, свідомості не втрачала, однак перенесла значний стрес. На 7-му добу в пацієнтки виникли висипка на шкірі лоба в ділянці удару, косоокість та двоїння при погляді вліво. Наступного дня почав турбувати значний біль в оці та вусі зліва, набрякли повіки лівого ока.

У стаціонарі на шкірі в зоні іннервації лівого очного нерва виявлено гіперестезію больової чутливості, типову везикулярну висипку та пальпаторну болючість точки виходу цього нерва. Загально-мозкових і менінгеальних симптомів не спостерігали. Зіниці рівномірні, ліва очна щілина звужена через помірний набряк повік, збіжна косоокість зліва, двоїння при погляді вліво та прямо, значно обмежені рухи лівого очного яблука назовні (рисунок). Ковтання та фонація не порушені. Позитив-

ний симптом Марінеску — Радовича з обох боків та ротовий рефлекс Бехтерева. Парезів кінцівок немає. Сухожильні рефлекси з рук та ніг жваві, рівномірні. Патологічних стопних знаків не виявлено. Похитується в позі Ромберга, пальце-носову пробу виконує нечітко з обох боків.

У загальноклінічному аналізі крові патологічних змін не виявлено, глікемія — 4,61 ммоль/л.

Огляд окуліста. Праве око спокійне, оптичні середовища прозорі. На очному дні рефлекс рожевий, диск зорового нерва дещо блідий, межі чіткі, судини склеротично змінені, $a:v=1:3$, сітківка без патології. При огляді лівого ока — ін'єкція кон'юнктиви, оптичні середовища прозорі, деталі очного дна не візуалізуються.

МРТ головного мозку. Орбіти симетричні, зорові нерви та ретробульбарний простір — без особливостей, ознаки помірної внутрішньої (замісної) гідроцефалії, кортикальної атрофії, явищ дисциркуляторної (судинної) енцефалопатії.

На підставі скарг, даних анамнезу, виявленої неврологічної симптоматики та результатів додаткових методів дослідження встановлено діагноз: герпетичний гангліоніт вузла лівого трійчастого нерва, нейропатія лівого відвідного нерва. Дисциркуляторна атеросклеротична енцефалопатія I стадії.

Призначено валацикловір у дозі 1500 мг/добу протягом 10 днів, Реосорбілакт, L-лізину есцинат, карбамазепін, місцево — мазь Ацикловір, з 6-ї



Рисунок. Пацієнтка З., герпетична висипка на шкірі лоба зліва в стадії регресу, обмежений обсяг рухів лівого очного яблука назовні: А — погляд прямо; Б — погляд праворуч; В — погляд ліворуч; Г — погляд догори

доби — невеликі дози іпідакрину (5 мг) внутрішньом'язово протягом 8 днів.

Уже через тиждень відзначено позитивну динаміку захворювання: герпетична висипка в стадії регресу, утворилися кірочки, з'явилися рухи лівого ока назовні, перестав турбувати біль у лівому очному яблуку, ділянці лоба зліва та лівому вусі. Через 2 тиж рухи очного яблука відновилися у повному обсязі. Пацієнтку виписано додому в задовільному стані.

У пацієнтки герпетичний висип виник після незначної травми на шкірі в місці удару. Подібні випадки описано в літературі [16], однак механізм цього явища залишається незрозумілим. Окорухові розлади виникли одночасно зі шкірними виявами герпесу. У хворої спостерігали швидке відновлення окорухових функцій, яке за наявності нейропатії відвідного нерва іншої етіології зазвичай відбувається повільно. Це узгоджується з даними літератури про те, що зазвичай у пацієнтів з окоруховими розладами за наявності ООГ прогноз сприятливий, більшість із них одужують через 6—8 тиж, особливо у разі залучення у патологічний процес лише одного із нервів окорухової групи [1, 9].

Клінічний випадок 2

Хворий М., 35 років, госпіталізований у неврологічне відділення зі скаргами на опущення верхньої повіки справа, двоїння при погляді ліворуч, значний біль у правій половині голови і правому оці. Ці явища виникли гостро, на 30-ту добу після появи герпетичного висипу на шкірі в ділянці іннервації правого очного нерва. Діагностовано герпетичний гангліоніт правого гасерового вузла, герпетичний кератит справа. Пацієнт лікувався в неврологічному стаціонарі, отримував протівірусну терапію (валацикловір 2000 мг/добу протягом 10 днів). Висипка та больовий синдром швидко регресували, після закінчення лікування був виписаний у задовільному стані. Раніше був здоровий, нічим не хворів.

Під час повторної госпіталізації в стаціонар: температура тіла — 36,6 °С, свідомість ясна, менінгеальних знаків немає. Знижена гострота зору на праве око до 0,7, майже не коригується. Повний птоз правої верхньої повіки, мідріаз, немає рухів правого очного яблука досередини, помірно виражений екзофтальм. Гіпестезія в ділянці першої гілки правого трійчастого нерва. Патології з боку інших черепних нервів не спостерігали. Парези кінцівок не виявлялися, періостальні й сухожилкові рефлексі помірно жваві, рівномірні, патологічних рефлексів немає. Координація рухів не порушена. Впродовж наступних двох діб окорухові розлади прогресували до повної офтальмоплегії правого очного яблука.

Загальноклінічний аналіз крові: лейкопенія — $3,4 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли — 2%, паличкоядерні лейкоцити — 3%, сегментоядерні лейкоцити — 58%, лім-

фоцити — 29%, моноцити — 8%, ШОЕ — 7 мм/год. Біохімічні показники крові — в межах норми, глюкоза крові — 5,8 ммоль/л. Показники коагулограми, які неодноразово досліджували, були у межах норми. При огляді офтальмологом виявлено помірно виражені набряк та гіперемію кон'юнктиви, рогівка прозора. На очному дні диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі, судини рівномірного діаметра.

МРТ головного мозку: серединні структури не зміщені, субарахноїдальний простір не змінений. Змін вогнищового та дифузного характеру в речовині мозку не виявлено. Помірно виражений правобічний екзофтальм, нерівномірний набряк ретробульбарної клітковини праворуч.

Венозна МР-ангіографія головного мозку: поперечні та сигмоподібні синуси візуалізуються чітко, правий поперечний синус — до 7,5 мм, лівий — до 3,5 мм, правий сигмоподібний синус — до 7 мм, лівий — до 5 мм. Верхній сагітальний синус чітко простежується по всій довжині, зі звичайно розміщеними поверхневими церебральними венами, до 7,5 мм у діаметрі. Кавернозні синуси візуалізуються типово, симетричні. Прямий синус — до 3 мм. Візуалізується розширення поверхневої вени на рівні лобної ділянки праворуч. Висновок: МР-ознаки звуження лівого поперечного синуса, розширення поверхневої вени на рівні правої лобної ділянки.

МРТ орбіт: під час прицільного обстеження орбіт контури очних яблук рівні, чіткі. Патологічних змін з боку скловидних тіл і кришталіків не виявлено. Визначається асиметрія слезових залоз, незначне переважання розмірів праворуч. Спостерігається розширення периневрального простору правого зорового нерва. Ретробульбарна клітковина, лівий зоровий нерв і хіазма — без особливостей. Висновок: розширення периневрального простору правого зорового нерва може бути зумовлене його набряком.

На підставі даних неврологічного огляду і додаткових методів обстеження встановлено топічний діагноз: синдром очноямкової верхівки справа. Виявлені на МРТ головного мозку та орбіт ознаки набряку зорового нерва і ретробульбарної клітковини є типовими для пацієнтів з офтальмоплегією за наявності ООГ [8]. За іншими даними, офтальмоплегія у пацієнтів з ООГ може виникнути внаслідок міозиту, наявність якого підтверджується при проведенні комп'ютерної томографії або МРТ головного мозку [18]. У нашого хворого МРТ головного мозку та орбіт не виявила ознак міозиту. Поєднання гострої болісної офтальмоплегії з набряком кон'юнктиви очного яблука та екзофтальмом дало підставу заперечити синдром кавернозного синуса. Це припущення підтверджено результатами МР-венографії — ознаки розширення поверхневої вени на рівні лобної ділянки праворуч, що може бути непрямою ознакою тромбозу кавернозного синуса [13]. Хоча у нашого

пацієнта для тромбофлебіту кавернозного синуса, на перший погляд, бракувало симптоматики, перебіг цього захворювання не завжди розвивається з вираженою клінічною картиною [11]. Заперечити асептичний тромбофлебіт кавернозного синуса у цьому випадку не вдалося. За даними літератури, є зв'язок між артеріальними/венозними тромбозами та інфекцією, зумовленою вірусом оперізувального герпесу [7]. Вважають, що патогенез цих порушень пов'язаний з розвитком васкулопатії, найчастіше у вигляді гранульоматозного ангіїту внаслідок вірус-індукованого запального процесу в стінці судини, та підвищенням ризику виникнення тромботичних ускладнень у результаті безпосереднього ураження ендотелію судини [14] та, найімовірніше, патології в системі гемостазу, хоча патофізіологічні основи підвищеного тромбоутворення досліджено недостатньо [10].

Хворому проводили лікування з приводу післягерпетичної невралгії трійчастого нерва та синдрому правої очноямкової верхівки орбіти інфекційно-алергічного генезу.

Пацієнт отримував диклофенак, L-лізину есцинат, дексаметазон (8 мг/добу протягом 4 діб), декстран, неостигмін, іпідакрин, тіоктову кислоту, вітаміни групи В. Оскільки нам не вдалося заперечити наявність у хворого тромбофлебіту кавернозного синуса, додатково призначали гепарин та цефтріаксон. Через 3 тиж лікування больовий синдром регресував майже повністю, з боку очорухових функцій спостерігали лише незначну позитивну динаміку — з'явилися легкі поштовхоподібні рухи правого очного яблука в усіх напрямках, дещо краще — донизу. В подальшому відновлення порушених функцій відбувалося повільно. Хворого оглянуто через 9 міс. Птозу правого ока не було, відновилися активні рухи очного яблука в усіх напрямках, крім деякого обмеження рухів назовні. Зберігалася скарга на двоїння при погляді вправо.

За даними літератури, повільне відновлення очорухових функцій нерідко спостерігається у пацієнтів з офтальмоплегією за наявності ООГ. Так, у 9 із 16 пацієнтів з герпетичною офтальмоплегією зафіксували суттєве наростання рухів очного яблука вже через 2 міс, а повне відновлення — лише через 18 міс. Диплопія зберігалася протягом 2—23 міс після початку захворювання [2]. У дослідженні S. Sanjay та співавторів (2009) у пацієнтів з офтальмоплегією повне або майже повне відновлення рухів очного яблука спостерігали у 65—76,5% випадків у середньому через 4,4 міс. Тривалість періоду відновлення становила від 2 тиж до 1,5 року [12].

Особливістю наведеного клінічного випадку є виникнення очорухових розладів через місяць після перенесеного ООГ, що ускладнило вибір лікувальної тактики. Відомо, що системна противірус-

на терапія може скоротити процес загоєння за наявності гострого оперізувального герпесу, запобігти або полегшити біль та інші гострі та хронічні ускладнення, особливо у разі її використання у перші 48—72 год після появи висипки. Призначення противірусної терапії обов'язкове пацієнтам віком понад 50 років, а також особам будь-якого віку за наявності герпетичної висипки в ділянці голови та шиї, особливо у хворих з ООГ [5]. Майже у третини цих пацієнтів у лікворі виявляли позитивну полімеразну ланцюгову реакцію до VZV, а у 46% хворих — лімфоцитарний плеоцитоз без будь-яких ознак менінгіту [15]. Зазначені зміни в лікворі траплялися частіше (у 88% пацієнтів) у разі ООГ з окоруховими порушеннями, ніж у пацієнтів з виявами офтальмічного герпесу без офтальмоплегії (40—50%) [12]. Лікування пацієнтів з ООГ, ускладненим парезом очорухових м'язів, остаточно не розроблене через недостатньо вивчений патогенез цієї патології. Оскільки очорухові розлади часто минають, деякі автори ставлять під сумнів ефективність противірусної терапії у пацієнтів з очоруховими порушеннями за наявності ООГ. Недостатньо доказів щодо доцільності призначення противірусної терапії пацієнтам, у яких очорухові розлади виникли після регресу шкірних виявів герпесу, оскільки у них роль активної реплікації вірусу менш зрозуміла. Доцільність рутинного призначення кортикостероїдів у поєднанні з противірусними препаратами в неускладнених випадках остаточно не визначена. Пацієнтам зі значним набряком у ділянці ока, з огляду на можливість появи синдрому очноямкової верхівки, призначення кортикостероїдів є доцільним [3, 5].

На нашу думку, механізми виникнення очорухових розладів у наших пацієнтів були різними. Так, у першому випадку ураження відвідного нерва відбулося одночасно з виникненням ООГ, імовірно, внаслідок прямого цитопатичного впливу вірусу на нерв. Є думка, що залучення очорухового нерва за наявності ООГ виникає у разі поширення на нього запалення із трійчастого нерва у кавернозному синусі, де обидва нерви ідуть разом до верхньоочноямкової щілини [4, 20]. У другому клінічному випадку відстрочена поява очорухових розладів через місяць після ООГ може свідчити про розвиток демієлінізації нервів очорухової групи автоімунного генезу. Автоімунний механізм також сприяє виникненню периневриту, краніального васкуліту, запаленню тканин орбіти, зокрема м'язів. Окрім того, набряк м'яких тканин орбіти спричиняє підвищення тиску всередині орбіти, а отже, призводить до ушкодження очорухових нервів шляхом їх прямої компресії [2]. Не виключено, що відстрочені очорухові розлади після перенесеного ООГ можуть виникати внаслідок одночасного впливу кількох чинників.

Література

- Chaker N., Bouladi M., Chebil A. et al. Herpes zoster ophthalmicus associated with abducens palsy // *J. Neurosci. Rural. Pract.* — 2014. — Vol. 5, N 2. — P. 180—182.
- Chang-Godinich A., Lee A. G., Brazis P.W. et al. Complete ophthalmoplegia after zoster ophthalmicus // *J. Neuroophthalmol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 262—265.
- Dworkin R. H., Johnson R. W., Breuer J. et al. Recommendations for the management of herpes zoster // *Clin. Inf. Dis.* — 2007. — Vol. 44. — P. S1—S26.
- Edgerton A. E. Herpes zoster ophthalmicus; report of cases and review of literature // *Arch. Ophthalmol.* — 1945. — Vol. 34. — P. 40—62.
- Gross G., Schofer H., Wassilew S. et al. Herpes zoster guideline of German Dermatology Society // *J. Clin. Virol.* — 2003. — Vol. 26. — P. 277—289.
- Insinga R. P., Itzler R. F., Pellissier J. M. et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database // *J. Gen. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 20. — P. 748—753.
- Kang J.-H., Ho J.-D., Chen Y.-H., Lin H.-C. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack. A population-based follow-up study // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. 3443—3448.
- Kurimoto T., Tonari M., Ishizaki N. et al. Orbital apex syndrome associated with herpes zoster ophthalmicus // *Clin. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 5. — P. 1603—1608.
- Marsh R. J., Dulley B., Kelly V. External ocular motor palsies in ophthalmic zoster: a review // *Br. J. Ophthalmol.* — 1977. — Vol. 61. — P. 677—682.
- Massano J., Ferreira D., Toledo T. et al. Stroke and multiple peripheral thrombotic events in an adult with varicella // *Eur. J. Neurol.* — 2008. — Vol. 15. — P. e90—e91.
- Melamed E., Rachmilewitz E. A., Reches A., Lavy S. Aseptic cavernous sinus thrombosis after internal carotid arterial occlusion in polycythaemia vera // *JNNP.* — 1976. — Vol. 39. — P. 320—324.
- Sanjay S., Chan E. W., Gopal L. et al. Complete unilateral ophthalmoplegia in herpes zoster ophthalmicus // *J. Neuroophthalmol.* — 2009. — Vol. 29, N 4. — P. 325—337.
- Schuknecht B., Simmen D., Yuksel C., Valavanis A. Tributary venous occlusion and septic cavernous sinus thrombosis: CT and MR findings // *AJNR.* — 1998. — Vol. 19. — P. 617—626
- Da Silva R. L. Viral-associated thrombotic microangiopathies // *Hematol. Oncol. Stem. Cell Ther.* — 2011. — Vol. 4, N 2. — P. 51—59.
- Srinivasan S., Ahn G., Anderson A. Meningoencephalitis-complicating herpes zoster ophthalmicus infection // *J. Hosp. Med.* — 2009. — Vol. 4, N 6. — P. 19—22.
- Stahl R. S., Frazier W. H. Posttraumatic herpes zoster // *Arch. Surg.* — 1980. — Vol. 115. — P. 753—754.
- Tseng Y. H. Acute orbital myositis heralding herpes zoster ophthalmicus: report of a case // *Acta Neurol. Taiwan.* — 2008. — Vol. 17. — P. 47—49.
- Wenting S. Z., Sanjay S. Role of magnetic resonance imaging in herpes zoster ophthalmicus ophthalmoplegia // *Ophthalmol. Res. Int. J.* — 2014. — Vol. 2, N 4. — P. 189—195.
- Womack L. W., Liesegang T. J. Complications of herpes zoster ophthalmicus // *Arch. Ophthalmol.* — 1983. — Vol. 101. — P. 42—45.
- Yong V. K., Yip C. C., Yong V. S. Herpes zoster ophthalmicus and the superior orbital fissure syndrome // *Singapore Med. J.* — 2001. — Vol. 42. — P. 485—486.

С. В. РОГОЗА¹, Е. В. АНТОНЕНКО¹, Т. И. ИЛЬЯШ¹, Т. В. ШОПТЕНКО², Л. А. ВАКУЛЕНКО²

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

²Александровская клиническая больница г. Киева

Глазодвигательные нарушения при наличии офтальмического опоясывающего герпеса

Глазодвигательные нарушения — редкое осложнение офтальмического опоясывающего герпеса. Приведены краткий обзор литературы и два собственных клинических наблюдения пациентов с глазодвигательными нарушениями при офтальмическом опоясывающем герпесе.

Ключевые слова: офтальмический опоясывающий герпес, глазодвигательные нервы, неврологические осложнения, офтальмоплегия.

S. V. ROGOZA¹, K. V. ANTONENKO¹, T. I. ILLYASH¹, T. V. SHOPTENKO², L. O. VAKULENKO²

¹O. O. Bogomolets National Medical University

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

Herpes zoster ophthalmicus-induced ocular muscle palsy

Ocular muscle palsies are relatively uncommon complications of herpes zoster ophthalmicus. We report two own cases with a brief review of the eye movement abnormalities associated with herpes zoster ophthalmicus.

Key words: herpes zoster ophthalmicus, ocular motor nerves, neurological complications, ophthalmoplegia.



М. Г. МАТЮШКО¹, А. М. ВЛАЦУК²,
О. В. КОСТОВЕЦЬКИЙ², В. С. ТРЕЙТЯК²

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

²Київська міська клінічна лікарня № 4

Токсичні енцефалополінейропатії та енцефаломієлополінейропатії

Мета — вивчити клінічні вияви та особливості перебігу токсичних енцефалопатій, мієлопатій і полінейропатій у хворих, які зловживали алкоголем.

Матеріали і методи. В дослідження залучено 30 хворих з токсичними (алкогольними) енцефало- та енцефаломієлополінейропатіями, які проходили лікування в неврологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 4. Призначено терапію: Реосорбілакт, Метамакс, Нуклео ЦМФ, Актосегін, вітаміни групи В, Бетасерк, Мексидол, Нейромідин, пірацетам.

Результати. Хворі з токсичною енцефалополінейропатією до лікування пред'являли скарги на головний біль, запаморочення, зниження пам'яті, порушення сну, слабкість та болі в стопах з порушенням функції ходьби. У неврологічному статусі відзначено інтелектуально-мнестичне зниження (93,7%), горизонтальний ністагм (75%), зниження конвергенції (50%), позитивний симптом Марінеску—Радовича (75%), нижній в'ялий параспазм (62,5%), позитивні патологічні ступеневі знаки (25%), поліневритичний тип чутливих розладів на нижніх кінцівках (93,7%), вегетативно-трофічні порушення на нижніх кінцівках (100%). У хворих з токсичною енцефаломієлополінейропатією скарги були подібними. Крім того, хворі відзначали порушення функції тазових органів: періодичне нетримання сечі (50%), справжнє нетримання сечі (28,5%), імперативні позиви до сечовипускання (21,4%). Неврологічний статус в обох групах суттєво не відрізнявся. Серед хворих з токсичною енцефалополінейропатією позитивну динаміку після лікування спостерігали у 62,5%, серед хворих з токсичною енцефаломієлополінейропатією — у 35,7%.

Висновки. Тривале вживання спиртних напоїв призводить до ураження як центральної, так і периферичної нервової системи, що виявляється токсичною енцефалополінейропатією, мієлопатією та полінейропатією. Консервативне лікування дає незначне поліпшення, але повного відновлення втрачених функцій не відбувається.

Ключові слова: токсична енцефалопатія, мієлопатія, полінейропатія.

За даними статистики МОЗ України, в структурі цереброваскулярних захворювань перше місце посідають хронічні порушення мозкового кровообігу (близько 90%), які традиційно називають терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ). Зазначені порушення зумовлені хронічною мозковою недостатністю або повторними епізодами порушень мозкового кровообігу, які виявляються прогресивними багатоголищевими порушеннями функцій головного мозку. Етіологічні чинники ДЕ подібні до чинників ризику розвитку мозкового інсульту: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет,

гіперхолестеринемія, атеросклероз, порушення ритму серця, васкуліти, патологія системи крові.

Клінічна картина ДЕ складається з неврологічних, нейровегетативних, когнітивних, поведінкових, психічних та інших порушень, які у пацієнтів похилого віку доповнюються виявами природного старіння. У хворих на ДЕ відзначено наявність різних комбінацій цефалгічного, тривожно-депресивного синдромів, синдрому легких когнітивних порушень, вегетативних пароксизмів та панічних атак.

Економічне становище в Україні, невпевненість у майбутньому, військові дії на сході України є приводом для вживання психоактивних речовин та зловживання алкоголем. Застосування токсичних

© М. Г. Матюшко, А. М. Влацук, О. В. Костовецький, В. С. Трейтяк, 2015

речовин спричиняє незворотні органічні зміни в нервовій системі на рівні головного та спинного мозку, а також периферичних нервів. Це призводить до виражених неврологічних порушень, втрати можливості самообслуговування. Таким чином, проблема алкозалежності є не лише медичною, а й соціально-економічною [2, 3, 7].

Згідно з класифікацією судинних уражень головного мозку (за Е. В. Шмидтом, 1985) розрізняють атеросклеротичну, гіпертонічну та венозну ДЕ. Крім того, виділяють токсичні ураження судин мозку, екзогенні та ендогенні (167.8). До порушень спинно-мозкового кровообігу (за класифікацією А. А. Скоромець та співавт., 1998) зараховують ішемічні порушення кровообігу, що повільно прогресують (дисциркуляторна мієлопатія) (G 95.1). Згідно з класифікацією ВООЗ (1982) за етіопатогенезом розрізняють токсичні поліневропатії (G 62.0 — G 62.2) [1, 6].

Мета роботи — вивчити клінічні вияви та особливості перебігу токсичних енцефалопатій, мієлопатій і полінейропатій у хворих, які зловживали алкоголем.

Матеріали і методи

У дослідження залучено 30 пацієнтів (27 чоловіків і 3 жінки), які проходили лікування в неврологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 4 протягом 2014 р. Серед них було 30 пацієнтів з токсичною (алкогольною) ДЕ, 9 — з діабетичною та 6 хворих чоловічої статі, які в минулому вживали сурогатні наркотики і страждали на токсичну ДЕ. У 14 хворих, котрі зловживали алкоголем, були ознаки токсичної енцефаломієлополінейропатії (ТЕМП), у решти — ознаки енцефалополінейропатії. Вік хворих — від 37 до 69 років. Тривалість зловживання алкоголем — від 3 до 15 років.

Усім хворим проводили клініко-неврологічне обстеження, консультації окуліста, терапевта, психоневролога. Застосовували загальноприйняті лабораторні та інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, електрокардіограма (ЕКГ), електроенцефалограма (ЕЕГ), комп'ютерна (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку)

Обстеження когнітивних функцій здійснювали за допомогою шкали MMSE (Mini-Mental State Examination), де максимальний показник становив 30 балів, а 24 бали — поріг для діагностики когнітивних порушень [5].

Результати та обговорення

Основними скаргами у хворих на токсичну енцефалополінейропатію (ТЕП) на початку лікування були: головний біль (87,5%), запаморочення (75%), зниження пам'яті на поточні події (87,5%), порушення сну (62,5%), слабкість у нижніх кінцівках та болі в стопах (93,7%), які ускладнювалися порушенням функції ходьби. У неврологічному статусі відзначено:

інтелектуально-мнестичне зниження (99,7%) горизонтальний дрібнорозмашистий ністагм (75%), нижній в'ялий паразез (62,5%), позитивні патологічні ступеневі знаки (25%), порушення чутливості у нижніх кінцівках за поліневритичним типом у вигляді високих «шкарпеток» (93,7%), вегетативно-трофічні розлади у вигляді мармурової шкіри стоп та кистей, дистального гіпергідрозу (100%), зниження сили в м'язах стоп до 2—3 балів.

При застосуванні допоміжних методів обстеження виявлено такі зміни: ЕЕГ — зниження біоелектричної активності мозку, без вогнищевих порушень — у всіх хворих; ЕКГ — ознаки гіпертрофії міокарда — у 75,0% пацієнтів; КТ та МРТ: зменшення щільності білої мозкової речовини, особливо навколо передніх рогів бічних шлуночків, феномен «лейкоареозу» та множинні постінфарктні кісти (після лакунарних інфарктів, іноді клінічно «німих») у білій речовині та підкіркових вузлах — у 62,5%. На очному дні окулісти виявили ангіопатію сітківки обох очей (75%). При УЗД внутрішніх органів у більшості хворих зафіксовано ознаки гепатозу (62,5%), явища хронічного гепатиту та панкреатиту (25%).

Серед хворих на ТЕМП скарги на початку лікування були такими, як у хворих на ТЕП. Крім того, хворі відзначали порушення функції тазових органів: періодичне нетримання сечі (50%), справжнє нетримання сечі (28,5%) та імперативні позиви до сечовипускання (21,4%).

У хворих на ТЕП відзначено порушення інтелекту за шкалою MMSE — від 23 до 18 балів (87,5%), у хворих на ТЕМП — від 20 до 15 балів (80,4%).

Від початку перебування в стаціонарі хворі отримували Реосорбілакт у дозі 200 мл внутрішньовенно крапельно протягом трьох днів. Пацієнти, які вживали алкогольні напої, перед госпіталізацією отримували мельдоній (Метамакс) у дозі 5 мл внутрішньом'язово двічі на добу протягом 7—10 днів для профілактики розвитку абстинентного синдрому. Також хворі отримували Актовегін по 5 мл внутрішньовенно крапельно як вазоактивний та антиоксидантний препарат, вітаміни групи В (Нейровітан, Нейробіон чи Мільгаму) протягом 10—14 днів. Хворі, яких турбувало запаморочення, отримували бетагістин (Бетасерк) по 24 мг двічі на добу після їди. Для поліпшення пам'яті пацієнти отримували Мексидол по 2 мл внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Для прискорення нервової регенерації в периферичних нервах призначали Нуклео ЦМФ по 2 капсули двічі на добу. Також хворі отримували пірацетам 20% 5,0 мг внутрішньовенно протягом 10 діб. Для поліпшення нервової провідності призначали Нейромідин 0,5% 1,0 внутрішньом'язово протягом 7—10 днів.

Пацієнти, у яких були порушення сечовипускання, отримували Дриптан по 5 мг двічі на добу.

Поліпшення стану (зменшення загальної слабкості, затерпання в ногах, незначне збільшення м'язової сили в нижніх кінцівках, зменшення ністагму) відзначили 62,5% хворих з ТЕП та 35,7% — з ТЕМП. Пацієнтів менше турбували головний біль та запаморочення, поліпшився загальний стан, дещо збільшилася сила в нижніх кінцівках. Порушення сечовипускання і вегетативно-трофічні розлади зберігалися.

Висновки

Тривале вживання спиртних напоїв призводить до ураження як центральної, так і периферичної нервової системи, що виявляється токсичною енцефалопатією, мієлопатією та полінейропатією.

Консервативне лікування дає незначне поліпшення, але повного відновлення втрачених функцій не відбувається.

Література

1. Грицай Н. М. Принципи формулювання неврологічного діагнозу згідно МКХ-Х. — Полтава, 2000. — С. 104.
2. Левин О. С. Полиневропатии. — М.: Мед. информ. агентство, 2006. — С. 496.
3. Строков И. А., Алексеев В. В., Айзенберг И. В., Володина А. В. Острая алкогольная полиневропатия // Неврол. журн. — 2004. — № 1. — С. 45—50.
4. Ярковая С. В. Опыт применения L-аргинина у пациентов с различными синдромокомплексами дисциркуляторной энцефалопатии // Здоров'я України. — 2014. — № 9. — С. 46—47.
5. Folstein M. F., Folstein S. E., Metchum P. K. «Mini-mental state» A Practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.
6. Kempler P. Neuropathies: pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. — Springer, 2002. — 308 p.
7. Koike H., Jijima M., Sujiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine — deficiency neuropathy // Ann. Neurol. — 2003. — Vol. 54. — P. 29—29.

Н. Г. МАТЮШКО¹, А. Н. ВЛАЩУК², А. В. КОСТОВЕЦКИЙ², В. С. ТРЕЙТЯК²

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

²Киевская городская клиническая больница № 4

Токсические энцефалопалинейропатии и энцефаломиелополинейропатии

Цель — изучить клинические проявления и особенности течения токсических энцефалопатий, миелопатий и полиневропатий у больных, злоупотреблявших алкоголем.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 больных с токсическими (алкогольными) энцефало- и энцефаломиелополинейропатиями, которые проходили лечение в неврологических отделениях Киевской городской клинической больницы № 4. Назначена терапия: Реосорбалакт, Метамакс, Нуклео ЦМФ, Актовегин, витамины группы В, Бетасерк, Мексидол, Нейромидин, пирацетам.

Результаты. Больные с токсической энцефалопалинейропатией до лечения предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, снижение памяти, нарушение сна, слабость и боли в стопах с нарушением функции ходьбы. В неврологическом статусе отмечено интеллектуально-мнестическое снижение (93,7%), горизонтальный нистагм (75%), снижение конвергенции (50%), положительный симптом Маринеску—Радовича (75%), нижний вялый парапарез (62,5%), положительные патологические стопные знаки (25%), полиневритический тип чувствительных расстройств на нижних конечностях (93,7%), вегетативно-трофические нарушения на нижних конечностях (100%). У больных с токсической энцефаломиелополинейропатией жалобы были такими же. Кроме того, пациенты отмечали нарушение функции тазовых органов: периодическое недержание мочи (50%), истинное недержание мочи (28,5%), императивные позывы к мочеиспусканию (21,4%). Неврологический статус в обеих группах существенно не отличался. Среди больных с токсической энцефалопалинейропатией положительную динамику после лечения наблюдали у 62,5%, среди больных с токсической энцефаломиелополинейропатией — у 35,7%.

Выводы. Длительное употребление спиртных напитков приводит к поражению как центральной, так и периферической нервной системы, что проявляется токсической энцефалопатией, миелопатией и полиневропатией. Консервативное лечение дает незначительное улучшение, но полного восстановления утраченных функций не происходит.

Ключевые слова: токсическая энцефалопатия, миелопатия, полиневропатия.

M. G. MATUSHKO¹, A. M. VLASCHUK², A. V. KOSTOVETSKYI², V. S. TREJTYAK²

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Kyiv City Clinical Hospital N4

Toxic encephalopolyneuropathy and encephalomyelopolyneuropathy

Objective — to study the clinical manifestations and features of toxic encephalopathy, myelopathy and polyneuropathy in patients with alcohol abuse.

Methods and subjects. 30 patients with toxic (alcohol) encephalo- and encephalomyelopolyneuropathy were examined in KMH neurological department. They were administered: *Reosorbilakt*, *Metamax*, *Nucleo CMP*, *Actovegin*, vitamin B, *Befaserk*, *Mexidol*, *Nuromedin*, pyracetam.

Results. Patients with toxic encephalopolyneuropathy suffered from headache, dizziness, memory loss, sleeping disorders, weakness and pain in feet with walking dysfunction. Their neurological history contained the information of mental state worsening (93.7%), horizontal nystagmus (75%), convergence decrease (50%), Marinesco—Radovici sign (75%), lower flaccid paraparesis (62.5%), positive pathological feet signs (25%), polyneurotic type of sensitive disorders of lower extremities (93.7%), vegetative trophic disorders of lower extremities (100%). Patients with toxic encephalomyelopolyneuropathy had the same complaints. As well as they had pelvic organs dysfunctions: periodic enuresis (50%), real enuresis (28.5%), imperative urination feeling (21.4%). Neurological status did not differ essentially. 62.5% patients with toxic encephalopolyneuropathy experienced positive dynamic following the treatment and 35.7% patients with encephalomyelopolyneuropathy.

Conclusions. Durable alcohol abuse causes central and peripheral nervous system lesions which develop into toxic encephalopolyneuropathy and encephalomyelopolyneuropathy. Traditional treatment shows mild improvement but there is not complete restoration of lost functions.

Key words: toxic encephalopathy, myelopathy, polyneuropathy.



Ю. А. ЯШАРОВ

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

Абсцессы головного мозга: клинические аспекты

Цель — изучить особенности клинических данных у пациентов с абсцессами головного мозга.

Материалы и методы. Проведен анализ клиничко-неврологических особенностей абсцессов головного мозга у 242 пациентов из 6 областей Украины.

Результаты. Установлено, что основным симптомом при абсцессе головного мозга является головная боль — у 167 (69%) больных. Повышение температуры тела наблюдали у 128 (53%) пациентов, менингеальные симптомы — у 77 (32%), парезы мимических мышц или мышц конечностей — у 135 (56%), изменение психического состояния — у 21 (8,7%).

Выводы. Абсцесс головного мозга представляет собой, с одной стороны, гнойно-воспалительный процесс, которому присущи все признаки гнойного поражения любой локализации, а с другой стороны, имея капсулу и достигая определенных размеров, — объемный процесс, ограничивающий внутримозговое пространство.

Ключевые слова: абсцесс, головной мозг, клинические аспекты.

Борьба с гнойными поражениями головного мозга остается одной из актуальных проблем современной нейрохирургии. Значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении абсцессов головного мозга за последние десятилетия, улучшили исход этого недуга, некогда считающегося смертельным. Несмотря на это, абсцессы головного мозга — все еще серьезное и потенциально опасное для жизни состояние.

Абсцессом головного мозга принято считать гнойную полость, имеющую капсулу, что принципиально отличает этот вид осложнений от нагноения раневого канала и абсцедирующего энцефалита [1].

Открытие возбудителей нагноения в 1882 г. способствовало изучению гнойных заболеваний. Было доказано, что этиологическим фактором внутримозговых абсцессов являются разные возбудители, которые часто обнаруживаются в гнойном содержимом абсцессов.

Несмотря на появление сильнодействующих антибактериальных средств и достижения микро-

биологической и радиологической диагностики, заболеваемость абсцессами головного мозга сохраняется на сравнительно стабильном уровне. В США фиксируют около 1500—2000 случаев в год, в развивающихся странах частота выше. Соотношение мужчин и женщин — 1,5—3,0 : 1 [2].

Различают несколько основных типов абсцессов головного мозга: метастатические (перенос инфекции гематогенным путем из первичного очага), контагиозные (возникающие из очага «по-соседству»), травматические или возникшие вследствие хирургических вмешательств. Частыми являются криптогенные абсцессы, при которых источник инфекции выявить не удается (от 4,6 до 43,4% случаев).

До широкого применения антибиотиков основными возбудителями абсцессов головного мозга были золотистый стафилококк, стрептококки и коли-бактерии, а у половины больных возбудитель вообще не определялся. В настоящее время возбудитель может быть идентифицирован во многих случаях, но источник инфекции остается неясным в большинстве случаев даже после тщательного исследования содержимого абсцессов.

© Ю. А. Яшаров, 2015

На экспериментальных животных с использованием α -гемолитического стрептококка были определены стадии формирования мозгового абсцесса [3]: стадия раннего энцефалита (1-е—3-и сутки) — местная воспалительная реакция вокруг кровеносных сосудов; стадия позднего энцефалита (4—9-е сутки) — отек достигает максимума с увеличением размера некроза и образованием гноя; третья стадия — формирование ранней капсулы (10—13-е сутки): уплотняется коллагеновая сеть, происходит новообразование сосудов; четвертая стадия — стадия поздней капсулы (более 14 суток). Абсцесс имеет пять слоев: некротический центр, периферическую зону воспалительных клеток и фибробластов, коллагеновую капсулу, область вновь образованных сосудов, область реактивного глиоза с отеком.

Процесс созревания абсцесса длится по меньшей мере две недели, применение стероидов может задержать его.

К факторам, влияющим на формирование капсулы, относятся вид возбудителя, источник инфекции, состояние иммунной системы организма, использование антибиотиков.

Цель работы — изучить особенности клинических данных у пациентов с абсцессами головного мозга.

Материалы и методы

Проанализировано 242 случая абсцессов головного мозга в нейрохирургических клиниках 6 областей Украины (Донецкая, Луганская, Киевская, Херсонская, Запорожская, Днепропетровская) за последние 10 лет у пациентов в возрасте от 1 мес до 74 лет. Взрослых (18—59 лет) было большинство — 195 (80,6%) за последние 10 лет, пожилых (60—74 лет) — 15 (6,2%), детей (0—18 лет) — 32 (13,2%). Средний возраст пациентов составил $36,5 \pm 13,8$ года.

Результаты и обсуждение

Среди всех проанализированных случаев абсцесс был одиночным у 190 больных, многокамерным — у 22, множественным — у 30 больных.

Клинические проявления абсцесса зависят от локализации, объема, вирулентности возбудителя, иммунного статуса больного и т. д. Специфических для абсцесса симптомов нет.

Наибольшее количество абсцессов локализовалось в лобной доле — 81 (33,5%), в височной доли — 44 (18,2%), в теменной доле — 29 (12%), в задней черепной ямке — 25 (10,3%), в затылочной доле — 7 (2,9%), в двух долях — 46 (19%), в трех долях — 8 (3,3%), супра- и субтенториально — 2 (0,08%).

Частота видов абсцессов отличается у разных авторов. По данным одних авторов, наиболее распространен контагиозный вид [6, 10, 16], по данным других, — гематогенный вид [5, 8, 9, 19]. Наши данные приведены в табл. 1.

Установлено, что основным симптомом при абсцессе головного мозга является головная боль. Появление и выраженность последней связывают с повышением внутричерепного давления, с воспалительными явлениями в оболочках (К. В. Шиманский), с токсическим воздействием инфекции на мозг (Э. М. Визен). Головная боль может носить характер гемикрании, но чаще всего бывает диффузной, постоянной и резистентной к лечению. Если внутричерепное давление значительно повышено, то головная боль сопровождается тошнотой и рвотой. По данным многих авторов, головная боль имеет место у 49—93% больных, лихорадка — у 14—88%, изменение психического состояния — у 33—70%, очаговая неврологическая симптоматика — у 29—71%, тошнота и рвота — у 26—71% [7—9, 13, 17, 15].

В проанализированных нами случаях головная боль зафиксирована у 167 (69%) больных, повышение температуры (учитывали любое повышение температуры тела — как до фебрильных цифр, так и субфебрильные значения) — у 128 (53%), менингеальные симптомы — у 77 (32%), парезы мимических мышц или мышц конечностей — у 135 (56%), изменение психического состояния — у 21 (8,7%).

У больных с абсцессами головного мозга выявлены гипертензионный синдром, очаговые поражения, менингеальные симптомы и их сочетание (табл. 2).

Классическая триада симптомов (лихорадка, головная боль, очаговый неврологический дефицит) должна наводить на мысль об абсцессе головного мозга, но результаты наших исследований и данные других авторов свидетельствуют о том, что совокупность этих симптомов встречается не так

Т а б л и ц а 1
Частота разных видов абсцессов головного мозга

Вид абсцесса	Количество
Гематогенный	80 (33,1%)
Травматический	26 (10,7%)
Контагиозный	79 (32,6%)
Криптогенный	57 (23,6%)

Т а б л и ц а 2
Симптоматика у пациентов с абсцессами головного мозга

Симптоматика	Количество
Гипертензионный синдром	20 (8,2%)
Очаговая симптоматика	107 (44,3%)
Воспалительные симптомы	40 (16,5%)
Очаговые/воспалительные симптомы	75 (31,0%)

уж и часто (по данным литературы — в 2—34 % случаев [4, 6, 12, 14, 18, 19], по нашим данным, — в 31 %).

Состояние сознания является единственным важным фактором прогноза. Нарушение сознания в ряде случаев после проведения дегидратационной, противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии значительно уменьшается, а при присоединении дислокаций, вклинений, прорыве абсцесса в желудочковую систему — значительно усугубляется.

В проанализированных нами случаях 53 % больных были госпитализированы в ясном сознании (15 баллов по шкале ком Глазго), 36 % — в состоянии умеренного и глубокого оглушения (11—14 баллов), 5,3 % — в сопорозном состоянии (9—10 баллов), 5,7 % — в коматозном состоянии (менее 9 баллов).

В силу большой вариабельности течения данной патологии и нередко отсутствия четкой симптоматики диагностика ее бывает весьма затруднительной. В связи с этим используют дополнительные методы исследования — компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию. Всем больным в нашем исследовании проведена КТ или МРТ.

При КТ- и МРТ-исследованиях часто приходится дифференцировать абсцесс мозга с метастазами, мультиформными глиальными опухолями высокой степени анаплазии, паразитарными заболеваниями (токсоплазмоз), лучевым некрозом, гематомой в фазе рассасывания.

Не существует универсального способа лечения абсцесса мозга. В лечении абсцесса мозга обычно используют комплексный подход, включая медикаментозные и хирургические методы лечения.

Одним из перспективных хирургических методов лечения является удаление абсцессов с использованием нейронавигации (рисунок).

В проанализированных нами случаях проведено бактериологическое исследование содержимого абсцессов. Получены данные о росте в 58 (24,9 %) случаях. Грамположительная флора преобладала в 44 случаях, грамотрицательная — в остальных. Из-за отсутствия технических возможностей в лабораториях анаэробные возбудители не определялись. Одной из причин отрицательных результатов бактериологического исследования было раннее дооперационное назначение антибактериальной терапии у больных в стабильном состоянии. Т. J. Manralam и М. L. Rosenblum сооб-

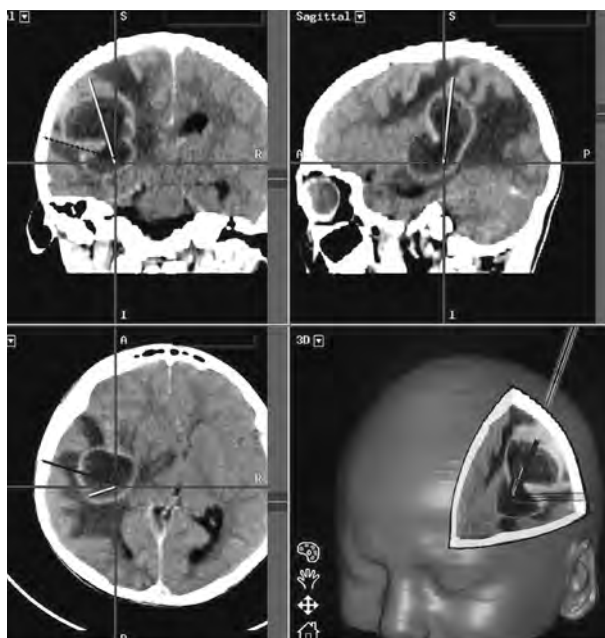


Рисунок. Планирование доступа при удалении абсцесса

щили о 8-кратном увеличении количества стерильных культур у пациентов, получающих дооперационную антибиотикотерапию [11].

Показатель смертности в группе больных с выявленным возбудителем составил ($8,6 \pm 3,7$) %, в группе с отрицательными результатами бакпосевов — ($13,0 \pm 2,5$) %.

Выводы

Таким образом, абсцесс головного мозга представляет собой, с одной стороны, гнойно-воспалительный процесс, которому присущи все признаки гнойного поражения любой локализации (повышение температуры, воспалительные изменения со стороны крови и ликвора и т. д.), а с другой стороны, имея капсулу и достигая определенных размеров, — объемный процесс, ограничивающий внутричерепное пространство. Поэтому на догоспитальном этапе при постановке диагноза у любого больного, имеющего признаки повышения внутричерепного давления, очаговую неврологическую симптоматику, изменения воспалительного характера, нельзя забывать об абсцессе головного мозга. Если пациент не в септическом или крайне тяжелом состоянии, то антибактериальную терапию следует отложить до тех пор, пока не будет произведен забор материала для идентификации возбудителя.

Литература

1. Гайдар Б. В. Практическая нейрохирургия. — СПб.: Гиппократ, 2002. — 648 с.
2. Гринберг М. С. Нейрохирургия: пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 1008 с.
3. Педаченко Г. А. Курс избранных лекций по нейрохирургии: абсцессы головного мозга. — К., 1996. — 28 с.
4. Carpenter J. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 26, N 1. — P. 1—11.
5. Faraji-Rad M. Clinical features and outcome of 83 adult patients with brain abscess // *Arch. Iran Med.* — 2007. — Vol. 10, N 3. — P. 379—282.
6. Haimes A. B. M. R.I. Imaging of brain abscess // *Am J Radiol.* — 1989. — Vol. 152. — P. 1073.
7. Nakan T. Bacterial brain abscess: an evaluation of 96 cases // *Arch. Iran Med.* — 2007. — Vol. 10, N 3. — P. 359—366.
8. Jansson A. K. A retrospective study of 66 consecutive cases // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 23, N 1. — P. 7—14.
9. Kao P. T. Brain abscess: clinical analysis of 53 cases // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2003. — Vol. 36, N 2. — P. 129—136.
10. Levy R. M., Berger J. R. Neurosurgical aspects of human immunodeficiency virus // *Neurosurg. North Am.* — 1992. — Vol. 3. — P. 443.
11. Mampalam T. J., Rosenblum M. L. Trends in the management of bacterial brain abscess: a review of 102 cases over 17 years // *Neurosurgery.* — 1988. — Vol. 23. — P. 451—458.
12. Menon S. Current epidemiology of intracranial abscesses // *J. Med. Microbiol.* — 2008. — Vol. 57, N 10. — P. 1259—1268.
13. Nathoo N. Brain abscess: management and outcome analysis of a computed tomography era // *World Neurosurg.* — 2012. — Vol. 22, N 6. — P. 682—689.
14. Radoi M. Brain abscess // *Chirurgia.* — 2013. — Vol. 108, N 2. — P. 215—225.
15. Roche M. A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2003. — Vol. 9, N 8. — P. 803—809.
16. Seydoux C. Bacterial abscess // *Clin. Infectious Diseases.* — 1992. — Vol. 15. — P. 497.
17. Tattevin P. Bacterial brain abscess // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 115, N 2. — P. 143—146.
18. Tseng J. H. Brain abscess in 142 patients // *Surg. Neurol.* — 2006. — Vol. 65, N 6. — P. 557—562.
19. Xiao F. Brain abscess // *Surg. Neurol.* — 2005. — Vol. 3, N 5. — P. 442—449.

Ю. А. ЯШАРОВ

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

Абсцеси головного мозку: клінічні аспекти

Мета — вивчити особливості клінічних даних у пацієнтів з абсцесами головного мозку.

Матеріали і методи. Проведено аналіз клініко-неврологічних особливостей абсцесів головного мозку у 242 пацієнтів з 6 областей України.

Результати. Установлено, що основним симптомом абсцесу головного мозку є головний біль — у 167 (69%) хворих. Підвищення температури тіла спостерігали у 128 (53%) пацієнтів, менінгіальні симптоми — у 77 (32%), парези м'язів або м'язів кінцівок — у 135 (56%), зміни психічного стану — у 21 (8,7%).

Висновки. Абсцес головного мозку є, з одного боку, гнійно-запальним процесом, якому притаманні всі ознаки гнійного ураження будь-якої локалізації, а з іншого боку, маючи капсулу і досягаючи певних розмірів, — об'ємним процесом, котрий обмежує внутрішньочерепний простір.

Ключові слова: абсцес, головний мозок, клінічні аспекти.

Yu. A. YASHAROV

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

Brain abscess: clinical aspects

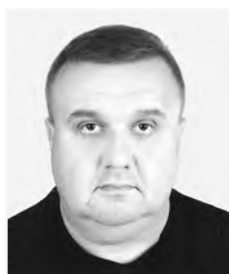
Objective — to investigate the features of clinical data for patients with brain abscesses.

Methods and subjects. The clinical and neurological features of 242 patients with brain abscesses from 6 Ukrainian regions were analyzed.

Results. The main symptom of the brain abscess is a headache (167 patients (69%). The temperature rise was observed in 128 patients (53%). Meningeal signs occurred in 77 patients (32%), bifacial weakness or myoparesis of limbs was observed in 135 patients (56%), mental change — in 21 patients (8.7%).

Conclusions. On the one hand, brain abscess is pyoinflammatory process which has all signs of pyogenic damage of any location, on the other hand, it has the capsule and can reach a certain size, so it behaves like any mass lesion limiting intracranial space.

Key words: abscess, brain, clinical aspects.



М. В. ТАРАРОЩЕНКО, Н. В. БАБКІНА, Д. О. АЛІЙНИК,
В. М. КОВАЛЕНКО, В. І. ЯНГОЛЬ

КЛПЗ «Чернігівська міська лікарня № 3»

Рання реабілітація хворих з інсультом в умовах неврологічного відділення

Статтю присвячено ранній реабілітації хворих з мозковими інсультами в умовах неврологічного відділення. Своєчасне застосування комплексу заходів з моменту госпіталізації хворого з інсультом дає можливість уникнути багатьох небажаних ускладнень, спрямувати спільні зусилля хворого, медичного персоналу та родичів на відновлення функцій, розлад яких відбувся внаслідок захворювання. Організація системи ранньої реабілітації не потребує значних матеріальних витрат та є дієвим інструментом для допомоги у відновленні пацієнтів з інсультом.

Ключові слова: рання реабілітація, етапність, комплексність.

Проблема мозкового інсульту залишається актуальною в Україні, оскільки кожні 4—5 хв одна людина стає жертвою інсульту, а кожні 16 хв одна хворий помирає від нього. У 80—88% пацієнтів виникає ішемічний інсульт, у решти — геморагічний. Близько 29% інсультів є повторними.

Лікування пацієнтів з інсультами необхідно проводити в умовах спеціалізованого неврологічного відділення. В Чернігівській міській лікарні № 3 створено всі умови для надання адекватної та ефективної медичної допомоги хворим з гострими цереброваскулярними катастрофами. В структурі лікарні є неврологічне відділення для хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) на 60 ліжок з блоками інтенсивної терапії і ранньої реабілітації, відділення анестезіології та інтенсивної терапії на 6 ліжок, 10 нейрохірургічних ліжок і відділення загальної реабілітації (єдине в Чернігівській області) на 40 ліжок. У лікарні є все необхідне для своєчасної діагностики мозкового інсульту: здійснюють нейровізуалізацію за допомогою комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, електронейроміографію. Таким чином, у лі-

кувальному закладі надають повноцінну та своєчасну невідкладну медичну допомогу, за потреби виконують нейрохірургічне втручання, а також проводять як ранню реабілітацію в умовах неврологічного відділення, так і відновне лікування в умовах загальноореабілітаційного відділення.

Необхідно якомога раніше (не пізніше ніж через 3 год після появи перших ознак інсульту) госпіталізувати пацієнта в спеціалізований стаціонар. Окрім своєчасного та повноцінного лікування мозкового інсульту, важливе значення мають реабілітаційні заходи.

Реабілітація — це комплекс заходів (медичних, психологічних, педагогічних, соціальних), спрямованих на відновлення втрачених унаслідок захворювання функцій, соціальну і психологічну реадaptaцію пацієнта.

Основні принципи реабілітації:

- ранній початок;
- тривалий період;
- етапність;
- комплексність;
- активна участь хворого та членів його родини;
- систематичність.

Етапність реабілітації хворого з мозковим інсультом означає, що її починають проводити з перших днів після інсульту (якщо дозволяє загальний

стан хворого) для відновлення порушених функцій, запобігання розвитку вторинних ускладнень. Етапи: госпіталізація в неврологічне відділення для хворих з ГПМК → реабілітаційне відділення, за можливості — в спеціалізованому санаторії.

Ранню реабілітацію при інсульті починають одразу в приймальному відділенні лікарні. Вона передбачає повноцінне, сучасне та адекватне лікування інсульту, профілактику його ускладнень, розширення рухового режиму та адаптацію хворих у побуті до їх стану залежно від функціональних порушень, які виникли внаслідок інсульту.

Основними завданнями реабілітації хворих, які перенесли інсульт, є адаптація в соціальному середовищі, в родині, побуті, досягнення незалежності пацієнта від сторонньої допомоги та його збереження як особистості.

Порушення, які виникають у пацієнтів після інсульту:

- довільних рухів (парези, плегії);
- мови (афазії та дизартрії);
- ковтання;
- координації та рівноваги;
- схеми тіла;
- тазові;
- когнітивні (легкі, помірні, виражені, деменція).

Розрізняють три рівні відновлення.

1. Істинне відновлення. Можливе тоді, коли не відбувається повної загибелі нервових клітин, а патологічне вогнище містить переважно інактивовані елементи (внаслідок набряку, гіпоксії, зміни провідності нервових імпульсів).

2. Компенсація. Основним механізмом є функціональна перебудова, залучення у функціональну систему нових структур.

3. Реадаптація (приспособлення до дефекту). У разі вираженого рухового дефекту використовують різні приспособлення (палицю, ходунці, крісло-каталку).

Ступінь відновлення порушених функцій при інсульті залежить від масштабу катастрофи, яка

відбулася в головному мозку, та його нейропластичності, котра є основою реабілітаційного потенціалу хворого.

Основні напрями ранньої реабілітації:

- лікування положенням;
- активні рухи в кінцівках;
- пасивні рухи в кінцівках;
- масаж кінцівок;
- рання вертикалізація (висаджування хворого);
- навчання стоянню;
- навчання ходьбі;
- вправи на розвиток дрібної моторики.

Лікування положенням передбачає надання паралізованим кінцівкам і тілу правильного положення. Розпочинають з моменту госпіталізації хворого, незалежно від його тяжкості. Положення пацієнта з перших хвилин захворювання — з піднятим головним кінцем (голова та плечі мають лежати в одній площині, і бути піднятими так, щоб не згиналася шия). Паралізовані кінцівки розміщують на одному рівні в горизонтальній площині при положенні пацієнта на здоровому боці, що забезпечує рівномірне гравітаційне навантаження на кінцівки. Положення на животі без подушки і положення на животі з опорою на передпліччя та кисті (рис. 1). Лікування положенням сприяє зниженню м'язової спастичності, відновленню схеми тіла, нормалізації глибокої чуливості, зниженню болювого синдрому та патологічних установок, запобігає розвитку контрактур, пролежнів, тромбозу глибоких вен кінцівок і пневмонії.

Початок ранньої вертикалізації залежить від типу інсульту, загального стану хворого, стабільності неврологічних порушень та життєво важливих функцій. При ішемічних інсультах рекомендують ліжковий режим протягом 3—5 днів, при крововиливах — протягом 1—2 тиж, при субарахноїдальному крововиливі — 4—6 тиж.

Спочатку хворого саджають у ліжку, потім, спускаючи його ноги на підлогу, за умови стабільності

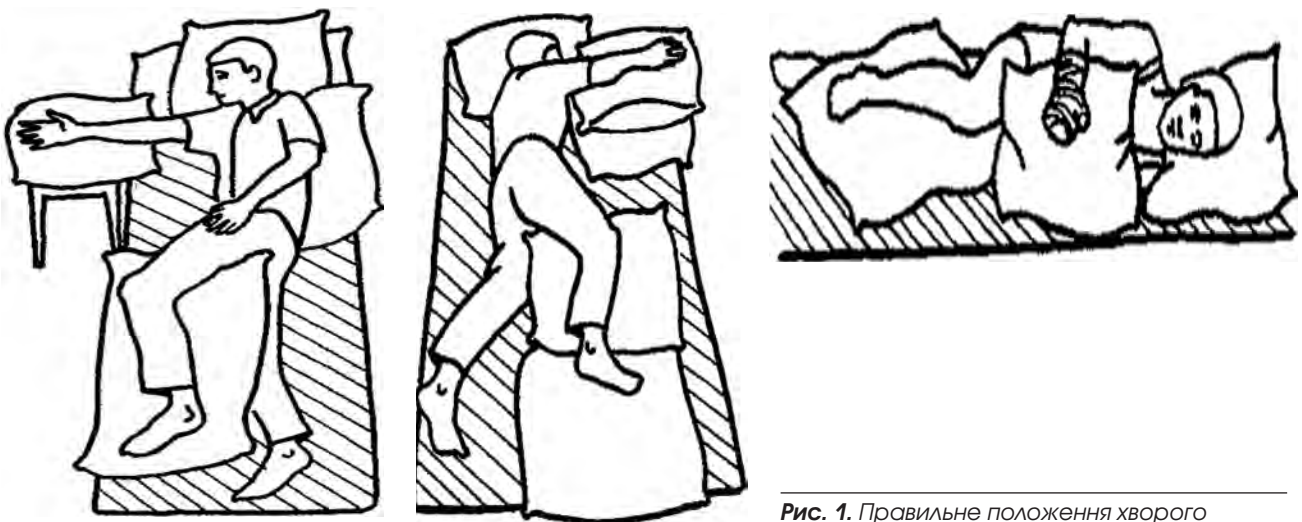


Рис. 1. Правильне положення хворого



Рис. 2. Вертикалізатор

гемодинамічних показників, ставлять на ноги. Рання вертикалізація дає змогу запобігти розвитку таких ускладнень, як тромбофлебіт, застійна пневмонія, трофічне ураження шкіри, і сприяє більш швидкому і значному регресу неврологічного дефіциту. В нашій лікарні для пацієнтів використовують вертикалізатори (рис. 2).

Протипоказаннями для ранньої вертикалізації є ознаки тяжкого набряку мозку, пригнічення свідомості до сопору або коми, нестабільний стан гемодинаміки (систоличний артеріальний тиск менше ніж 110 мм рт.ст. або понад 220 мм рт.ст., пульс у стані спокою менше ніж 40 або понад 110 за 1 хв), сатурація $O_2 < 92\%$, температура тіла понад $38,5^\circ C$).

Після ранньої вертикалізації пацієнта навчають ходити, спочатку на місці, потім з опорою в межах палати.

Основний метод реабілітації хворих після інсульту з руховими порушеннями — лікувальна фізкультура (кінезотерапія), метою якої є відновлення рухів (повне або часткове), зокрема об'єму рухів, відновлення сили в паретичних кінцівках, функції рівноваги при атаксії, навичок самообслуговування.

Заняття лікувальною фізкультурою розпочинають у перші дні після інсульту, якщо дозволяють загальний стан хворого та рівень свідомості. Розпочинають з пасивної гімнастики (легкі рухи без напруження спочатку в здорових кінцівках, потім — у паретичних). Перші пасивні рухи з метою поліпшення рухливості суглобів здійснюють у перші години перебування в стаціонарі. Їх виконують під керівництвом інструктора з лікувальної фізкультури, медсестри, родичів у годину відвідування пацієнта. Рухи мають бути плавними, повільними, ізо-



Рис. 3. Вправи з предметами для відновлення дрібної моторики



Рис. 4. Маніпуляційна дошка

льованими в кожному суглобі в усіх площинах, не спричиняти болючих відчуттів.

Рухи виконують щодня, повторюючи їх у кожному суглобі 10—15 разів. Пасивну гімнастику проводять спочатку на здоровому боці. При тяжкому інсульті пасивні рухи починають з кисті і стопи, оскільки рух дрібних суглобів майже не відображується на загальному кровообігу.

Дихальна гімнастика спрямована на запобігання розвитку застійних явищ.

Масаж виконують у напрямку від дистальних відділів до проксимальних, починають з верхніх кінцівок, потім переходять до нижніх, завжди починають масаж зі здорових кінцівок. У м'язах з підвищеним тонусом застосовують погладження в повільному темпі, розтирання, а у м'язах зі зниженим тонусом — розминання м'язів.

Література

1. Белова Н.А. Нейрореабілітація: Рук-во для врачей.— М.: Антидор, 2000.— 568 с.
2. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии // Нервные болезни.— 2014.— № 1.— С. 22—25.
3. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта.— М.: Миклош,

Дрібна моторика — це сукупність скоординованих дій нервової, м'язової і кісткової систем, часто — в поєднанні із зоровою системою для виконання точних рухів кистями і пальцями рук та ніг. Для відновлення функції руки необхідно виконувати вправи для розроблення м'язів кисті, відновлення координації рухів пальців. Для відновлення дрібної моторики в неврологічному відділенні для хворих з ГПМК виконують вправи з різними предметами (рис. 3).

Для відновлення самообслуговування спочатку навчають навикам самообслуговування (самостійний прийом їжі, особиста гігієна). У нашій лікарні є маніпуляційні дошки, за допомогою яких пацієнти відновлюють певні побутові навички (рис. 4).

Когнітивна реабілітація. У більшості хворих порушуються пам'ять, увага та інші когнітивні функції. Щоб відновити їх, потрібно постійно тренувати пам'ять (вчити фрази, вірші, згадувати події з минулого, читати та переказувати прочитане вголос). Для контролю за динамікою когнітивної дисфункції використовують шкалу MMSE (Mini-Mental State Examination) або Монреальську шкалу когнітивної оцінки.

Психологічна та соціальна реабілітація особливо важлива для осіб молодого та працездатного віку, коли хворі не можуть обійтися без сторонньої допомоги, виконувати звичні дії, брати участь у громадському житті, схильні до депресій, замкнутості. Завдання родичів та оточення — підтримати хворого, за потреби звернутися по допомогу до психотерапевта.

Реабілітація — це спільна праця багатьох людей, які оточують хворого! Наслідки захворювання залежать від терпіння, завзятості медперсоналу та рідних хворого, а також від бажання самого пацієнта вилікуватися.

2003.— 176 с.

4. Мицкан Б., Єдинак Г., Остапак З. та ін. Інсульт: різновиди, фактори ризику, фізична реабілітація // Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві: Зб. наук. пр.— 2012.— № 3 (19).— С. 295—302.
5. Мурашко Н. К., Парникова Т. П., Сулик Р. В. и др. Реабилитация больных с инсультом: Учеб.-метод. рекомендации.— К.: Изд-во НМАПО, 2013.

Н. В. ТАРАРОЩЕНКО, Н. В. БАБКИНА, Д. А. АЛИЙНЫК, В. М. КОВАЛЕНКО, В. И. ЯНГОЛЬ
КЛПЗ «Черниговская городская больница № 3»

Ранняя реабилитация больных с инсультом в условиях неврологического отделения

Статья посвящена ранней реабилитации больных с мозговыми инсультами в условиях неврологического отделения. Своевременное применение комплекса мероприятий с момента госпитализации больного с инсультом позволяет избежать многих нежелательных осложнений, направить совместные усилия больного, медицинского персонала и родственников на возобновление функций, нарушенных в результате заболевания. Организация системы ранней реабилитации не требует значительных материальных расходов и является действенным инструментом в возобновлении пациентов с инсультом.

Ключевые слова: ранняя реабилитация, этапность, комплексность.

N. V. TARAROSCHENKO, N. V. BABKINA, D. A. ALIYNYK, V. M. KOVALENKO, V. I. YANGOL
Chernigiv City Hospital N3

Early rehabilitation of patients with stroke in neurological department

The article presents the data on the early rehabilitation of patients with cerebral strokes in neurological department. Well-timed administration of the therapy since the moment of patients' admission contributes to elimination of complications and allows to restore impaired functions successfully. The organization of early on rehabilitation therapy does not require much expenditures and it is an effective method for stroke patients restoration.

Key words: early rehabilitation, stages, complexity.



А. М. ТІТКОВА, О. Г. БЕРЧЕНКО

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України», Харків

Вплив надмалих доз дофаміну і нейротрансплантації на нейрохімічне забезпечення рухової активності та деякі ланки адаптації у щурів з нігростріальною недостатністю

Мета — дослідити вплив внутрішньомозкової нейротрансплантації ембріональної дофамінсинтезувальної тканини мозку та інтраназального введення надмалих доз дофаміну на нейрохімічне забезпечення рухової активності і глюкокортикоїдну та серотонінергічну ланки системи адаптації у щурів з нігростріальною недостатністю.

Матеріали і методи. У щурів, яким моделювали екстрапірамідну недостатність, проводили нейротрансплантацію дофамінсинтезувальної ембріональної тканини та інтраназально вводили надмалі дози дофаміну. Визначали рухову активність за даними ротаційного тесту, вміст катехоламінів та активність ацетилхолінестерази у хвостатому ядрі, рівень кортизолу і серотоніну в плазмі крові та активність ацетилхолінестерази в надниркових залозах.

Результати. Надмалі дози дофаміну, введені інтраназально, на ранньому етапі після трансплантації сприяють ефективнішій дії трансплантата ембріональної дофамінсинтезувальної тканини на рухові функції щурів з нігростріальною недостатністю, посилюють синтез та обмін дофаміну у хвостатому ядрі, відновлюють баланс активності стрес-активаційних і стрес-лімітуючих систем.

Висновки. На моделі екстрапірамідних порушень показано, що надмалі дози інтраназально введеного дофаміну чинять стимулювальний вплив на синтез та обмін дофаміну, активність ацетилхолінестерази у хвостатому ядрі мозку та поліпшують ефекти нейротрансплантації на рухові функції та процеси адаптації.

Ключові слова: нігростріальна недостатність, нейротрансплантація, дофамін, рухові функції, адаптація.

Як відомо, екстрапірамідні порушення виникають унаслідок зниження синтезу дофаміну в нігростріальній системі мозку, що пов'язано з прогресуванням загибелі дофамінергічних нейронів у компактній частині substantia nigra (SN) [4, 9, 11]. Зниження активності дофамінсинтезувальних нейронів призводить до дисфункції в інших нейротрансмітерних системах. Дисбаланс між дофамінергічною та холінергічною системами мозку спричиняє гіперзбудження стріатума внаслідок послаблення ГАМК-ергічних впливів, що призво-

дить до розвитку рухових порушень: від тремору у стані спокою до гіподинамії та ригідності м'язів. Специфічна фармакотерапія зумовлена виникненням центральних і периферійних побічних токсичних ефектів [8].

Альтернативний метод фармакотерапії — стимуляція процесів нейрорегенерації трансплантацією ембріональних клітин і тканин, які продукують дофамін [2, 10]. Як свідчать клінічні спостереження, застосування трансплантації за умов екстрапірамідної патології не завжди сприяє повному відновленню рухів унаслідок дегенерації нейротрансплантатів [10]. Дослідження останніх років

© А. М. Тіткова, О. Г. Берченко, 2015

присвячені пошуку механізмів, здатних підвищити регенеративні властивості нейротрансплантатів. Нейрогенез стимулюють багато чинників, зокрема фактори росту, цитокіни, трансмітери [1, 7]. З огляду на їх вплив на нейрогенез, становить інтерес дослідження можливості підвищення регенеративних властивостей нейротрансплантата шляхом використання малих і надмалих доз нейромедіаторів, які за допомогою білків-транспортів проникають у мозок крізь периферійний відділ нюхового аналізатора [6, 12].

Мета роботи — дослідити вплив внутрішньомозкової нейротрансплантації ембріональної дофамінсинтезувальної тканини мозку та інтраназального введення надмалих доз дофаміну на нейрохімічне забезпечення рухової активності та глюкокортикоїдну і серотонінергічну ланки системи адаптації у щурів з нігрозтріальною недостатністю.

Матеріали і методи

Дослідження проведені з використанням 38 білих нелінійних статевозрілих щурів-самців відповідно до національних «Загальноетичних принципів експериментів на тваринах» (2001) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Тварин розподілено на чотири групи: I ($n = 10$) — з одностороннім електrolітичним пошкодженням компактної частини SN, II ($n = 10$) — з одностороннім пошкодженням компактної частини SN і алотрансплантацією ембріональної тканини SN у хвостате ядро, III ($n = 8$) — з одностороннім пошкодженням компактної частини SN і субхронічним інтраназальним введенням надмалих доз дофаміну, IV ($n = 10$) — з одностороннім пошкодженням компактної частини SN, алотрансплантацією ембріональної тканини SN у хвостате ядро і субхронічним інтраназальним введенням надмалих доз дофаміну, починаючи із 7-ї доби після трансплантації. Контролем для фізіологічних досліджень були фонові показники щурів, для біохімічних досліджень — показники інтактних тварин ($n = 8$).

Стереотаксичні операції щурам проводили під загальною анестезією, застосовуючи внутрішньочеревні ін'єкції тіопенталу натрію в дозі 50 мг/кг маси тіла.

Екстрапірамідні порушення моделювали шляхом одностороннього пошкодження компактної частини SN електрострумом 3—4 мА протягом 15 с. Стереотаксичні координати компактної частини SN визначали за картами мозку О. Фіфкової та Д. Маршалла (цит. по Я. Бурешу [3]). Вони відповідали відстані від точки пересічення сагітального шва і брегми (нульової точки): у задньому напрямку — 4,0 мм, латерально — 2,0 мм, углибину — 8,1 мм.

Для алотрансплантації використовували ембріональну тканину SN (термін гестації — 20—21 доба, маса — 8—10 мг), яку вводили за допомо-

гою канюлі у хвостате ядро (стереотаксичні координати: від точки пересічення сагітального шва і брегми (нульової точки) у передньому напрямку — 2,0 мм, латерально — 2,0 мм — 2,0 мм (у передньому напрямку від нульової точки), латерально — 2,0 мм, углибину — 3,5 мм [3]). Час від взяття ембріональної тканини до імплантації — до 3 хв.

Субхронічне введення 10^{-3} моль розчину дофаміну гідрохлориду здійснювали протягом 20 днів інтраназально у дозі, яка становила у перерахуванні на масу тіла тварини $5,3 \cdot 10^{-8}$ моль. Розчин дофаміну готували як розчин 3-гідрокситираміну гідрохлориду (Sigma-Aldrich, Німеччина) у деіонізованій воді. З огляду на те, що мінімальні дози дофаміну, які спричиняють стимуляцію переважно дофамінових рецепторів і не впливають на адренергічні рецептори, становлять 0,07—0,14 мг/хв у разі внутрішньовенного введення, було розраховано, що надмала доза дофаміну дорівнює $5,3 \cdot 10^{-8}$ моль на одного щура.

Ступінь екстрапірамідних порушень та їх відновлення оцінювали із застосуванням ротаційного тесту при внутрішньочеревному введенні щурам амфетаміну в дозі 5 мг/кг маси тіла.

Вміст дофаміну, норадреналіну та адреналіну в зоні голівки хвостатого ядра головного мозку щурів іпсилатерально до боку пошкодження SN визначали твердофазним конкурентним імуноферментним методом на мікропланшетах за допомогою тест-систем для ІФА-аналізу 3Cat Elisa (LDN, Німеччина), вміст кортизолу («Гранум», Україна) і серотоніну (IBL International, Німеччина) у плазмі крові — з фотометричною детекцією на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 2100 (США). Активність ацетилхолінестерази визначали у хвостатому ядрі та надниркових залозах [5]. Біохімічні дослідження проводили через 30 днів після нейротрансплантації та інтраназального введення дофаміну.

Тривалість спостереження — 30 днів.

Отримані результати оброблено у програмі Excel. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та обговорення

Спостереження показали, що одностороннє електrolітичне пошкодження компактної частини SN (I група) призводило до порушення статокінетичних рефлексів: позної асиметрії у вигляді нахилу голови у бік, горбоподібного вигину хребта, реакції піднятого хвоста. На 9-ту добу після пошкодження SN кількість обертованих рухів у відповідь на введення амфетаміну становила 4—6 за 1 хв, у період 17—30 днів — зростала до 16—20 за 1 хв. Пошкодження SN призводило до зниження орієнтовно-дослідницьких реакцій та грумінгу, виникнення ситуативної тривожності і страху у тварин.

Виявлені порушення рухової активності у щурів свідчили про значні структурно-функціональні зміни у нігрозтріальній системі мозку.

Як показали результати біохімічних досліджень, через 30 діб після пошкодження SN концентрація дофаміну у хвостатому ядрі іпсилатерально до боку пошкодження становила в середньому 56 % щодо показника контрольних тварин. Рівень адреналіну знижувався до 72 % (таблиця). Ці дані свідчать про зміну вмісту дофаміну та зниження його обміну у хвостатому ядрі на боці деструкції SN, тобто про послаблення дофамінергічної функції в стріатумі. Активність ацетилхолінестерази у хвостатому ядрі помітно не змінювалася.

Секреція кортизолу збільшувалася більш ніж утричі, що може свідчити про наявність стану стресу, а вміст серотоніну в плазмі крові зменшувався до 82 % (див. таблицю), що може бути зумовлено обмеженням адаптивних можливостей стреслімітуючої системи, однією з ланок якої є серотонінергічні процеси.

Участь дофамінергічної системи в регуляції адаптивних функцій організму безпосередньо пов'язана з різними ланками холінергічної системи. На рівні гіпоталамуса та гіпофіза нейромедіатори впливають на процеси, які спричиняють активацію синтезу гормонів коркового шару надниркових залоз, а через симпатичну нервову систему — на рівень секреції гормонів мозкової речовини надниркових залоз. Активність ацетилхолінестерази відображає ступінь симпатичної активації цих залоз [14]. Дані про більш ніж триразове підвищення активності ацетилхолінестерази в надниркових залозах щурів з пошкодженням SN підтверджують їх напружене функціонування.

Трансплантація у хвостаті ядро ембріональної мозкової дофамінсинтезувальної тканини (група II) сприяла відновленню статокінетичних рефлексів, рухових програм цілеспрямованих поведінкових актів, орієнтовно-дослідницьких та емоційних реакцій. Виражену позитивну динаміку відзначено через 14 діб після трансплантації. Введення амфетаміну не спричиняло обертальних рухів, іноді спо-

стерігали стереотипні рухові реакції у вигляді незначного нахилу голови.

Біохімічні дослідження, проведені на 30-ту добу після трансплантації, виявили підвищення рівня дофаміну, норадреналіну та адреналіну в зоні введення трансплантату. Існування джерела тривалого постачання медіатора сприяло не лише відновленню вмісту катехоламінів у хвостатому ядрі, а і перевищенню контрольного показника: дофамін — на 158 %, норадреналін — на 50 %, адреналін — на 54 %. Отже, внутрішньомозкова трансплантація ембріональних нервових тканин постачає дофамін безпосередньо в зону введення та посилює обмін медіатора.

Субхронічне інтраназальне введення надмалих доз дофаміну тваринам з пошкодженням SN (група III) спричинило виражені протягом 5—10 хв поведінкові ефекти: пошкваллення рухової та ігрової поведінки, сексуальної зацікавленості, але через 7—10 діб після введення дофаміну ці ефекти зменшувалися.

На 20-ту добу після інтраназального введення надмалих доз дофаміну спостерігали зниження тремору голови та реакції піднятого хвоста, але у половині випадків під час проведення амфетамінового тесту відзначено наростання рухового дефіциту. Впродовж усього експерименту зберігалася ригідність м'язів. Центральний ефект субхронічного інтраназального введення дофаміну виявлявся підвищенням рівня всіх катехоламінів у хвостатому ядрі на боці деструкції SN порівняно з показниками тварин контрольної групи. Таким чином, можна вважати, що тривале інтраназальне введення надмалих доз дофаміну, так само, як внутрішньомозкова трансплантація ембріональних нервових тканин, сприяє підвищенню рівня та обміну дофаміну в стріатумі. При цьому виявлено нормалізацію секреції кортизолу і вмісту серотоніну в плазмі крові. Цей ефект пояснюється тим, що дофамін, введений інтраназально в надмалих дозах, спричиняє пере-

Т а б л и ц я

Вміст катехоламінів та активність ацетилхолінестерази у хвостатому ядрі, концентрація серотоніну і кортизолу в плазмі крові, активність АХЕ у надниркових залозах щурів

Показник	Контрольна група	I група	II група	III група	IV група
Дофамін, нг/г тканини	4338 ± 70	2412 ± 605*	11 199 ± 2127**	8725 ± 1754**	8360 ± 1485**
Норадреналін, нг/г тканини	340,0 ± 26,6	327,0 ± 77,0	509,0 ± 108,0	700,0 ± 182,0	599,0 ± 172,0
Адреналін, нг/г тканини	115,1 ± 4,0	83,6 ± 10,3*	177,2 ± 18,1**	138,8 ± 22,9#	127,3 ± 10,3#
Кортизол, нмоль/л	7,3 ± 2,7	24,6 ± 7,2*	—	8,8 ± 2,5#	7,8 ± 5,3#
Серотонін, мкмоль/л	10,2 ± 0,5	8,4 ± 0,3*	—	9,6 ± 0,3#	8,8 ± 0,6
Ацетилхолінестераза, нмоль/мг білка за 1 хв					
Хвостаті ядро	25,4 ± 3,1	27,7 ± 1,6	—	41,9 ± 2,9*	48,3 ± 2,0*
Надниркові залози	15,4 ± 1,6	55,5 ± 3,8*	—	29,2 ± 3,5**	37,5 ± 5,9**
КДАС	—	13,7 ± 7,9	79,7 ± 22,0#	28,3 ± 26,0	63,3 ± 17,4#

Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця щодо: * контролю; # групи I.
КДАС — відношення концентрації дофаміну до кількості обертів за хвилину.

важно центральний ефект, що на рівні гіпофізу призводить до супресії секреції адренокортикотропного гормону, зумовленої активацією насамперед гальмівних рецепторів дофаміну в гіпофізі, тоді як терапевтичні дози дофаміну посилюють синтез кортикостероїдів у надниркових залозах [13].

При перерахуванні кількості дофаміну на ту частину хвостатого ядра, яку відбирали для дослідження, виявилось, що в контрольній групі щурів вона становила в середньому $8,92 \cdot 10^{-8}$ моль (див. таблицю). Таким чином, інтраназально ми вводили приблизно таку саму кількість дофаміну ($5,3 \cdot 10^{-8}$ моль), яка міститься у хвостатому ядрі в цілому. Підвищення рівня медіаторів у стріатумі на 176%, тобто більш ніж у 2,5 рази, при тривалому інтраназальному введенні надмалих доз дофаміну можна пояснити лише тим, що вплив екзогенного дофаміну досягає стріатума та, ймовірно, стимулює синтез дофаміну. При цьому, так само, як і внаслідок подальшої трансплантації ембріональних тканин мозку, посилюється інтенсивність холінергічних процесів у хвостатому ядрі.

Дослідження поведінки щурів з пошкодженням SN і подальшою трансплантацією ембріональної дофамінсинтезуювальної тканини та інтраназальним субхронічним введенням надмалих доз дофаміну (група IV) виявило відновлення рухових функцій, про що свідчила відсутність тремору вже через 7 діб після трансплантації та введення дофаміну. Реакція піднятого хвоста та ригідність м'язів поступово знижувалися до 30-ї доби. Дослідження оберտальних рухів у цей період, за даними ротаційного тесту, показали, що їх кількість знижувалася і становила в середньому 1—2 оберти за 1 хв, тобто терапевтичні ефекти трансплантації та введення надмалих доз дофаміну були значними.

Вміст катехоламінів у щурів групи IV був високим, як у тварин груп II і III (див. таблицю). Це може свідчити про те, що дія на механізми активації синтезу та обміну дофаміну як трансплантації ембріональних тканин, так і надмалих доз дофаміну, була

максимальною, тому їх спільна дія не могла посилити цей процес.

У тварин групи IV, як і у тварин групи III, відзначено нормалізацію секреції кортизолу в плазмі крові. Про послаблення напруженості функціонування надниркових залоз свідчать також дані про зниження активності ацетилхолінестерази у тканинах надниркової залози.

Згідно з даними щодо поведінки тварин у тестах на рухову активність та коефіцієнтом дофамінергічної активності стріатума (відношення концентрації дофаміну у хвостатому ядрі до кількості обертальних рухів за хвилину в амфетаміновому тесті) найбільший позитивний терапевтичний ефект був у групах щурів з трансплантацією ембріональних тканин (див. таблицю). Дія самого дофаміну нетривала і недостатньо ефективна через відсутність багатьох чинників, необхідних для стимуляції нейрогенезу (зокрема нейротрофічних), які притаманні клітинам трансплантата. Однак на ранньому етапі (7—14 діб після трансплантації), за даними поведінкових тестів, інтраназальне введення надмалих доз дофаміну сприяє більшій ефективності впливу трансплантата, можливо, як замісна терапія та внаслідок антистресорних ефектів.

Висновки

На моделі екстрапірамідних порушень показано, що дофамін, уведений інтраназально в надмалих дозах, здатний проникати у структури переднього відділу мозку, чинити стимулювальний вплив на синтез та обмін дофаміну й активність ацетилхолінестерази у хвостатому ядрі.

Введення щурам з нігрозтріальною недостатністю надмалих доз дофаміну на тлі нейротрансплантації поліпшує ефект внутрішньомозкової трансплантації ембріональної дофамінсинтезуювальної тканини мозку щодо відновлення рухових функцій та пригнічує підвищену активність глюкокортикоїдної ланки гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи адаптації.

Література

1. Анисимов С. В. Клеточная терапия болезни Паркинсона. II. Применение соматических стволовых клеток // Успехи геронтологии. — 2009. — Т. 22, № 1. — С. 150—156.
2. Берченко О. Г., Усменцева Е. И. Восстановление экстрапирамидных функций у крыс трансплантацией эмбриональной дофаминсинтезирующей ткани мозга // Экспер. і клін. мед. — 2012. — № 2 (55). — С. 19—24.
3. Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. — М.: Изд-во иностранной лит-ры, 1962. — 466 с.
4. Вейн А. М., Голубев В. А., Берзиньш Ю. Э. Паркинсонизм: клиника, этиология, патогенез, лечение. — Рига: Зинатне. — 1981. — 325 с.
5. Визначення активності холінергічної системи у сироватці крові / Наказ МОЗ СРСР № 960 «Про уніфікацію клінічних лабораторних методів досліджень». — М., 1974. — С. 100—101.

6. Гладышева О. С. Обонятельная система как канал для транспорта медиаторов в структуры мозга // Сенсорные системы. — 2007. — Т. 21, № 3. — С. 251—255.
7. Григорян А. С., Кругляков П. В. Клеточная терапия при травме головного мозга // Клеточная трансплантация и тканевая инженерия. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 35—42.
8. Карабань И. Н. Применение леводопасодержащих препаратов на современном этапе лечения болезни Паркинсона // Междунар. неврол. журн. — 2006. — № 6. — С. 16—20.
9. Карабань И. Н., Карабань Н. В., Карасевич Н. В. Пути нейропротекции при болезни Паркинсона // Междунар. неврол. журн. — 2011. — № 6. — С. 95—99.
10. Угрюмов М. В. Экспериментальная и клиническая нейротрансплантация — современное состояние и перспективы // Наука долголетия. — 2001. — № 1. — С. 9—17.
11. Угрюмов М. В. Новые представления о патогенезе, диагности-

- не и лечении болезни Паркинсона // Генетика. — 2003. — № 2. — С. 158—164.
12. Ali J., Ali V., Baboota S. et al. Potential of nanoparticulate drug delivery systems by intranasal administration // *Cur. Pharm. Des.* — 2000. — Vol. 16, N 14. — P. 1644—1653.
13. Beck G.Ch., Brinkkoetter P., Hanusch Ch. et al. Clinical review: Immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation // *Crit. Care.* — 2004. — Vol. 8. — P. 485—491.
14. Borycz J., Gadek-Michalska A., Bugajski A. J. et al. Involvement of central histaminergic mechanisms and prostaglandins in carbachol-induced corticosterone secretion // *Inflamm. Res.* — 1995. — Vol. 44. — P. 60—61.

А. М. ТИТКОВА, О. Г. БЕРЧЕНКО

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

Влияние сверхмалых доз дофамина и нейротрансплантации на нейрохимическое обеспечение двигательной активности и некоторые звенья адаптации у крыс с nigrostriальной недостаточностью

Цель — исследовать влияние внутримозговой нейротрансплантации эмбриональной дофаминсинтезирующей ткани мозга и интраназального введения сверхмалых доз дофамина на нейрохимическое обеспечение двигательной активности и глюкокортикоидное и серотонинергическое звенья системы адаптации у крыс с nigrostriальной недостаточностью.

Материалы и методы. У крыс, которым моделировали экстрапирамидную недостаточность, проводили нейротрансплантацию дофаминсинтезирующей эмбриональной ткани и интраназально вводили сверхмалые дозы дофамина. Определяли двигательную активность по данным ротационного теста, содержание катехоламинов и активность ацетилхолинэстеразы в хвостатом ядре, уровень кортизола и серотонина в плазме крови и активность холинэстеразы в надпочечниках.

Результаты. Сверхмалые дозы дофамина, введенные интраназально, способствуют на раннем этапе после трансплантации более эффективному действию трансплантата эмбриональной дофаминсинтезирующей ткани на двигательные функции крыс с nigrostriальной недостаточностью, усиливают синтез и обмен дофамина в хвостатом ядре, восстанавливают баланс активности стресс-активирующих и стресс-лимитирующих систем.

Выводы. На модели экстрапирамидных нарушений показано, что сверхмалые дозы интраназально введенного дофамина оказывают стимулирующее влияние на синтез и обмен дофамина, активность ацетилхолинэстеразы в хвостатом ядре мозга и улучшают эффекты нейротрансплантации на двигательные функции и процессы адаптации.

Ключевые слова: nigrostriальная недостаточность, нейротрансплантация, дофамин, двигательные функции, адаптация.

А. М. ТИТКОВА, О. Г. БЕРЧЕНКО

SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The effect of dopamine minute doses and neurotransplantation on neurochemical provision of motion activity and some links of adaptation in rats with nigrostriatal dysfunction

Objective — to study the influence of neurotransplantation of embryonic brain tissues, which synthesizes dopamine, and dopamine introduction on neurochemical provision of motion activity and glucocorticoid and serotonergic links of the adaptation system in rats with nigrostriatal dysfunction.

Methods and subjects. Rats with stimulated extrapyramidal deficiency underwent dopamine synthesizing embryonic tissue neurotransplantation and intranasal dopamine minute doses introduction. Motion activity was determined by means of rotary test. We also evaluated the catecholamines content and acetylcholinesterase activity in caudate nucleus, cortisole and serotonin levels in plasma, acetylcholinesterase activity in adrenal glands in rats with nigrostriatal dysfunction.

Results. The intranasal administration of dopamine minute doses in early terms of neurotransplantation contributes to efficiency of embryonic dopamine synthesizing brain tissues transplantation, increases synthesis and dopamine metabolism in caudate nucleus and restores the balance of activities of stress-activating and stress-limiting systems in rats with nigrostriatal dysfunction.

Conclusions. The intranasal administration of dopamine minute doses has stimulating impact on the synthesis and dopamine metabolism and acetylcholinesterase activity in caudate nucleus, which improves the neurotransplantation efficiency in the model of nigrostriatal dysfunction.

Key words: nigrostriatal dysfunction, neurotransplantation, dopamine, motion functions, adaptation.



О. В. ВЕСЕЛОВСЬКА, А. В. ШЛЯХОВА, Т. І. ГАРМАШ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

Ефекти дистантної імплантації ембріональних тканин медичної п'явки у щурів з геморагічним інсультом

Мета — дослідити вплив дистантної імплантації ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки на динаміку неврологічного стану, м'язового тону та рухових функцій у щурів при моделюванні геморагічного інсульту.

Матеріали і методи. Дослідження здійснено на 10 нелінійних білих щурах-самцях. Проводили візуальний огляд тварин і тестування для визначення динаміки розвитку неврологічних порушень і стану м'язового тону, оцінку больових та емоційних реакцій на початку експерименту та у динаміці після моделювання геморагічного інсульту і виконання дистантної імплантації ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки.

Результати. Експериментальна модель геморагічного інсульту в першу добу після операції характеризувалася розвитком тяжких неврологічних порушень: зниженням м'язового тону, порушенням рухової активності, наявністю птозу або екзофтальму. Дистантна імплантація ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки, починаючи з третьої доби після моделювання інсульту, сприяє зниженню ступеня тяжкості неврологічного стану, регресу неврологічного дефіциту та запобігає летальності тварин. Очевидно, це зумовлено модульовальним впливом анандаміду, який міститься у гангліях передніх сегментів п'явки, на ендоканабіноїдну систему щурів. Анандамід має нейропротекторний потенціал та захищає нейрони від цитотоксичної дії глутамату, який спричиняє їх загибель при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

Висновки. Дистантна імплантація ембріональних тканин медичної п'явки щурам з моделлю геморагічного інсульту в ділянці проекції *capsula interna* має багатовекторний позитивний вплив на патологічні процеси, про що свідчить зниження ступеня тяжкості неврологічного стану та подальший регрес неврологічного дефіциту, відновлення м'язового тону та рухових функцій, а також запобігає загибелі тварин.

Ключові слова: геморагічний інсульт, імплантація, ембріональні тканини, медична п'явка.

У сучасній медицині для лікування порушень церебрального кровообігу, крім фармакотерапії, використовують безмедикаментозні методи, такі як ало- і ксеноімплантація ембріональних тканин. Результати багаторічних досліджень співробітників нашої лабораторії свідчать про позитивну дію імплантації ембріональних тканин медичної п'явки при моделюванні функціональних та структурних порушень ЦНС та серцево-судинної системи [3—5], яка зумовлена численними біологічно активними речовинами, зокрема, анандамідом. Відомо, що секрет слинних залоз медичної п'явки відновлює процеси мікроциркуляції в тканинах і органах, зменшує гіпоксичні про-

цеси, знижує кров'яний тиск, збільшує активність імунної системи, має детоксикаційні та антиоксидантні властивості, нормалізує і стабілізує тромбоцитарну та коагуляційну ланки гомеостазу, збільшує рівень антиатерогенних ліпопротеїнів [2, 8, 11].

Мета роботи — дослідити вплив дистантної імплантації ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки на динаміку неврологічного стану, м'язового тону та рухових функцій у щурів при моделюванні геморагічного інсульту.

Матеріали і методи

Дослідження здійснено на 10 нелінійних білих щурах-самцях. Усі експерименти проводили згідно з рекомендаціями Європейської конвенції із за-

© О. В. Веселовська, А. В. Шляхова, Т. І. Гармаш, 2015

хисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших цілей. Тварин утримували при природному світловому режимі і вільному доступі до води та їжі.

Операції проводили під тіопентал-натрієвою анестезією. Моделювання геморагічного інсульту здійснювали шляхом деструкції мозкової тканини в ділянці проекції *capsula interna* з уведенням у місце пошкодження крові з хвостової вени. Для цього робили сагітальний розріз покривних тканин у лобній, тім'яній і потиличній ділянках, видаляли окістя з кісток черепа, висвердлювали отвір (координати: L = 3 мм, A = 1 мм від брегми за атласом G. Paxinos та співавт. [16]) у лівій півкулі. Здійснювали травматизацію мозку обертальними 5—6 рухами за допомогою металевого мандрену, тобто «конусоподібний» підріз тканини мозку й ушкодження судин у ділянці проекції *capsula interna*. Через 2—3 хв у зазначену ділянку руйнування тканин шприцем вводили 0,02—0,03 мл крові, яку брали з хвостової вени [10, 15]. Відкриту поверхню мозку накривали гігроскопічною губкою, рану ушивали та обробляли антисептичними засобами.

Відразу після моделювання геморагічного інсульту тваринам проводили дистантну імплантацію ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки. Безпосередньо перед імплантацією розкривали кокон медичної п'явки, взятий на пізніх термінах ембріогенезу, поміщали видалені нитчатки в стерильну чашку Петрі з фізіологічним розчином, яка розміщувалася на льоду, та відсікали скальпелем 4—5 передніх сегментів. Щурам у стані наркозу робили розріз шкірного покриву (5 мм) у проекції третього шийного хребця, який поглиблювали на 10—15 мм латерально під шкіру і поміщали імплантат, розріз ушивали та обробляли антисептиком [14].

Для оцінки неврологічного статусу тварин зі змодельованим геморагічним інсультом використовували:

1) метод оцінки неврологічного дефіциту за шкалою інсульту McGrow (легкий ступінь невроло-

гічної симптоматики — до 2,5 бала (млявість рухів, слабкість кінцівок, птоз, манежні рухи), середній ступінь — 3—6 балів (парези, схрещування кінцівок); тяжкий ступінь — понад 6,5 бала (м'язова слабкість, паралічі кінцівок, бічне положення, коматозний стан)) [1, 7];

2) методи реєстрації м'язового тону (тест «підтягування на перекладині» (щури підвішувалися передніми лапами на перекладину, підняту на висоту 20 см від поверхні столу, невиконання тваринами цього тесту свідчило про порушення м'язового тону і наявність у них неврологічного дефіциту) [6]; тест на іммобільність (латентний період іммобільності тварини при піднятті її за хвіст) [12]);

3) методи оцінки больових та емоційних реакцій (поріг виникнення негативних емоційних реакцій (щурів розміщали в камері, до підлоги якої подавали електричний струм напругою від 1 до 50 В, та впливали на їхні кінцівки)).

Проводили візуальний огляд тварин і тестування для визначення динаміки розвитку неврологічних порушень на початку експерименту (фонові дослідження) та у 1-шу, на 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-шу добу після операцій.

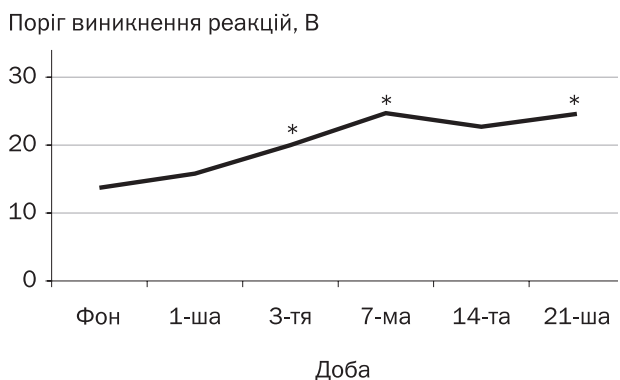
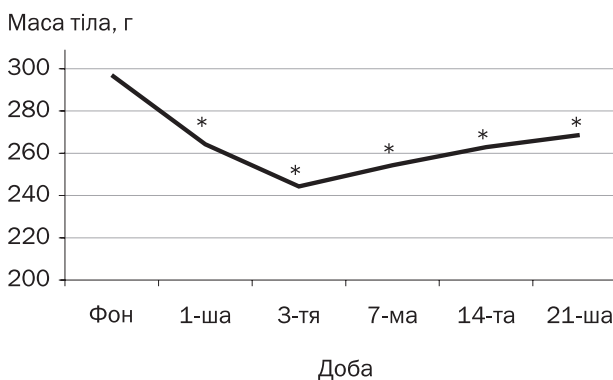
Після закінчення фізіологічних досліджень проведено макроморфологічні дослідження (макрогістологічний контроль мозку щурів та контроль приживлення імплантату ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки).

Результати обробляли статистично за допомогою програми Excel і пакета статистичних програм Statistica 6.0. з використанням непараметричного t-критерію Вілкоксона.

Результати та обговорення

У інтактних щурів вихідна маса тіла дорівнювала у середньому ($297,1 \pm 11,7$) г, поріг виникнення негативних емоційних реакцій — ($13,7 \pm 1,0$) В (рис. 1).

Тварини були активними, рухливими, успішно виконували всі тести та не мали неврологічних по-



* $p \leq 0,05$ порівняно з фоновими значеннями.

Рис. 1. Динаміка маси тіла та порогу виникнення негативних емоційних реакцій у щурів з геморагічним інсультом і дистантною імплантацією ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки

рушень (рис. 2). Час тримання на перекладині у тесті «підтягування на перекладині» та латентний період іммобільності у цих тварин були у межах норми і дорівнювали $(11,3 \pm 3,1)$ та $(14,9 \pm 2,6)$ с відповідно (рис. 3).

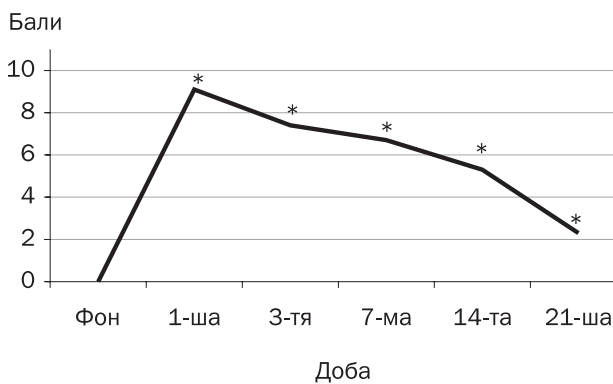
У 1-шу добу після моделювання локального геморагічного інсульту та проведення дистантної імплантації всі тварини були млявими, загальмованими, у 86 % щурів реєстрували манежні рухи, птоз або екзофтальм одного/обох очей, у 57 % — парези правої передньої кінцівки, в одного щура — правосторонній геміпарез, у 29 % — відсутність реакції постановки однієї/двох передніх лап на опору, 86 % щурів не виконували тест «підтягування на перекладині» та схрещували лапи при виконанні тесту на іммобільність, у 43 % тварин реєстрували порушення тазових функцій. Відзначено достовірне ($p \leq 0,05$) зниження маси тіла тварин та незначуще зменшення часу тримання на перекладині у тесті «підтягування на перекладині», підвищення

порогу виникнення негативних емоційних реакцій та збільшення латентного періоду іммобільності (див. рис. 3). Кількість балів за шкалою McGrow (у середньому — $(9,1 \pm 1,1)$ бала) свідчила про тяжкий ступінь неврологічних порушень (див. рис. 2).

На 3-тю добу спостережень фізичний стан тварин не змінився. Вони були млявими, з манежними рухами. Спостерігали слабкість та парези правої передньої кінцівки, схрещування кінцівок, окремі щури (14 %) почали виконувати тести, що було для них неможливо у першу добу після операцій, але час тримання на перекладині та латентний період іммобільності у них значущо не змінилися (див. рис. 3). Маса тіла щурів продовжувала знижуватися ($p \leq 0,05$) (окремі тварини схудли на 70—90 г порівняно з вихідним показником). Підвищення порогу виникнення негативних емоційних реакцій було достовірним ($p \leq 0,05$) (див. рис. 1). Зберігався неврологічний дефіцит, кількість балів за шкалою McGrow незначно знизилася — до $(7,4 \pm 1,2)$ бала (див. рис. 2).

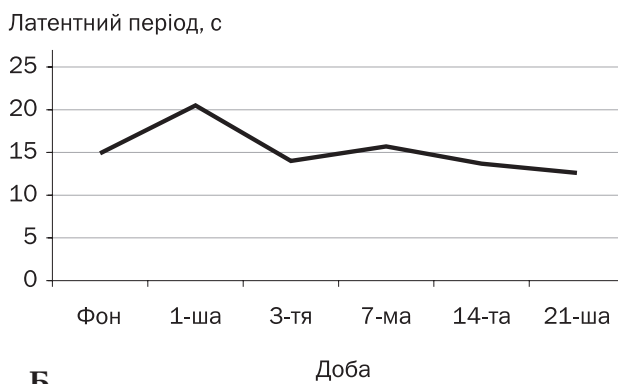
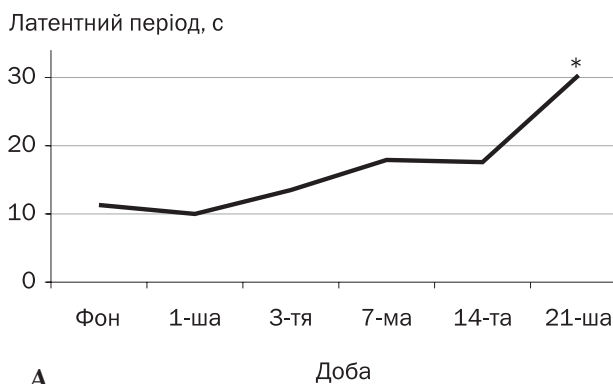
На 7-му добу після операцій 86 % щурів були млявими, у них зберігалися парез правої передньої кінцівки, птоз або екзофтальм, 57 % щурів не виконували тест «підтягування на перекладині» та схрещували кінцівки у тесті на іммобільність, у 43 % щурів зберігалися порушення рухової активності у вигляді манежних рухів. Кількість балів за шкалою McGrow дорівнювала в середньому $(6,7 \pm 1,2)$ бала (див. рис. 2). Маса тіла щурів залишалася низькою, але 71 % щурів почали набирати вагу. Поріг виникнення негативних емоційних реакцій набув максимального значення, яке достовірно ($p \leq 0,05$) відрізнялося від фонового. Час тримання на перекладині та латентний період іммобільності залишалися на тому ж рівні, що і на третю добу (див. рис. 3).

На 14-ту добу після операцій млявість та загальмованість рухів спостерігали у 43 % щурів, птоз, екзофтальм та схрещування кінцівок — у 57 %, парез правої передньої кінцівки та нездат-



* $p \leq 0,05$ порівняно з фоновими значеннями.

Рис. 2. Динаміка неврологічних порушень за шкалою McGrow у щурів з геморагічним інсультом і дистантною імплантацією ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки



* $p \leq 0,05$ порівняно з фоновими значеннями.

Рис. 3. Динаміка тривалості латентного періоду в тесті «підтягування на перекладині» (А) та тесті на іммобільність (Б) у щурів з геморагічним інсультом і дистантною імплантацією ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки

ність виконувати тест «підтягування на перекладині» — у 71 % щурів. Середня кількість балів за шкалою McGrow поступово знижувалася (до $5,3 \pm 0,8$) бала) (див. рис. 2). У цей період 57 % щурів продовжували нарощувати вагу. Поріг виникнення негативних емоційних реакцій незначно знизився (див. рис. 1).

На 21-шу добу після операцій усі щури виконували тест «підтягування на перекладині» та довше трималися на ній, 42 % щурів не мали неврологічних порушень (0 балів за шкалою McGrow), решта тварин продовжували схрещувати кінцівки (2 бали), в 1 щура зберігався парез правої передньої кінцівки (4 бали), ще в 1 — манежні рухи, екзофтальм, загальмованість (6 балів), але тварини були активними, рухливими. Середня кількість балів за шкалою McGrow зменшилася (див. рис. 2). Незважаючи на поліпшення фізичного стану тварин та збільшення їх маси, остання залишалася достовірно ($p \leq 0,05$) нижчою за вихідний показник. Поріг виникнення негативних емоційних реакцій достовірно ($p \leq 0,05$) перевищував вихідний показник, а латентний період іммобільності не відрізнявся достовірно від фонового значення (див. рис. 1, 3).

Макрогістологічні дослідження головного мозку щурів після моделювання геморагічного інсульту в ділянці проєкції *capsula interna* без дистантної імплантації ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки (наші попередні дослідження) виявили наявність крововиливу великого розміру в підкоркові структури головного мозку (рис. 4А). На 21-шу добу після моделювання геморагічного інсульту в ділянці проєкції *capsula interna* та дистантної імплантації ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки ознак крововиливу у структури головного мозку щура не спостерігали, а огляд імплантату засвідчив його приживлення та васкуляризацію оточуючих тканин (рис. 4Б, В).

Таким чином, експериментальна модель геморагічного інсульту, яку створювали у щурів методом деструкції мозкової тканини в ділянці проєкції *capsula interna* у лівій півкулі з наступним введенням у місце пошкодження крові з хвостової вени, та дистантної імплантації ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки у першу добу після операцій характеризувалася розвитком тяжких неврологічних порушень: зниженням м'язового тону, порушенням рухової активності, наявністю птозу або екзофтальму. Щури у післяопераційний період втратили масу тіла, і до кінця дослідження вона не досягла вихідних значень. Зміни показника емоційного стану (латентний період іммобільності) не були достовірними. Поріг виникнення негативних емоційних реакцій у щурів підвищувався вже у першу добу після операцій і залишався достовірно вищим протягом усього періоду досліджень, що свідчило про зниження больової чутли-

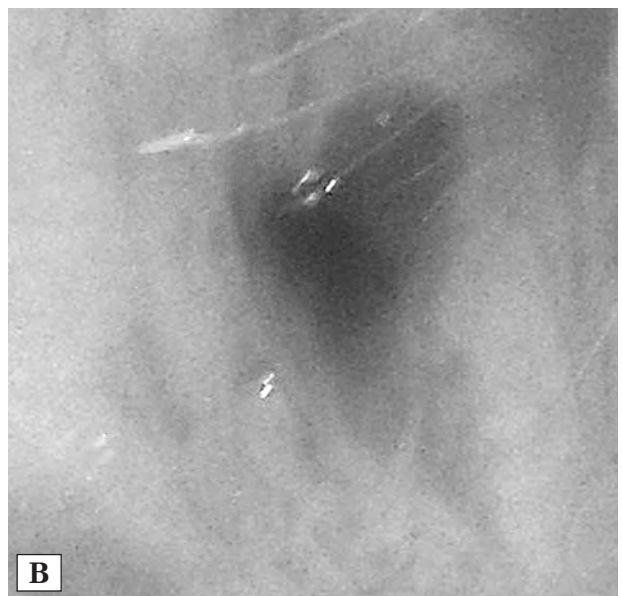
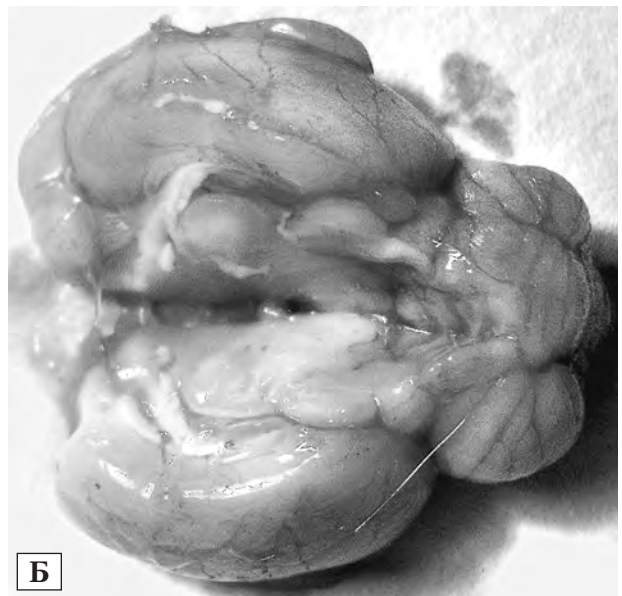
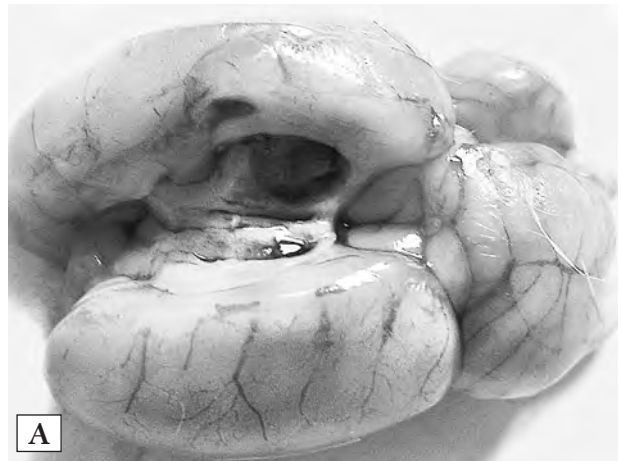


Рис. 4. Макрогістологічний контроль мозку щура № 2 після геморагічного інсульту (А), щура № 3 після геморагічного інсульту та дистантної імплантації ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки (Б). Контроль приживлення імплантату (В)

вості. Можливо, це пов'язано з тим, що ми проводили деструкцію мозкової тканини в ділянці проекції *capsula interna* у лівій півкулі, а за даними [13], у регуляції больової чутливості основну роль відіграє саме ліва півкуля. Третя доба після моделювання геморагічного інсульту та дистантної імплантації ембріональних тканин передніх відділів медичної п'явки характеризувалася незначним поліпшенням неврологічного стану за шкалою McGrow. М'язову слабкість, яку оцінювали за результатами виконання тесту «підтягування на перекладні» і тесту на іммобільність, відзначено в усіх тварин у післяопераційний період. Починаючи з 3-ї доби, при виконанні зазначених тестів спостерігали поступове поліпшення м'язового тону, на 21-шу добу час тримання на перекладні у піддослідних щурів достовірно збільшився. Протягом періоду досліджень стан тварин був стабільним, не зафіксовано жодного випадку загибелі. Незважаючи на поліпшення стану наприкінці експерименту, часткові вияви неврологічних та моторних порушень відзначено у 58 % тварин.

Результати досліджень засвідчили, що дистантна імплантація ембріональних тканин передніх від-

ділів медичної п'явки, починаючи з 3-ї доби після моделювання інсульту, сприяє зниженню ступеня тяжкості неврологічного стану, регресу неврологічного дефіциту, а також запобігає загибелі тварин. Очевидно, це зумовлено модульовальним впливом анандаміду, який міститься у гангліях передніх сегментів п'явки, на ендоканабіноїдну систему щурів. Як показано у низці досліджень, анандамід захищає нейрони від цитотоксичної дії глутамату, який спричиняє загибель нейронів при гострих порушеннях мозкового кровообігу. Підвищений рівень анандаміду і його попередників, виявлений у тканинах мозку при ішемії, свідчить про його нейропротекторний потенціал [9].

Висновки

Дистантна імплантація ембріональних тканин медичної п'явки щурам з моделлю геморагічного інсульту в ділянці проекції *capsula interna* має багатовекторний позитивний вплив на патологічні процеси, про що свідчить зниження ступеня тяжкості неврологічного стану, регресу неврологічного дефіциту, відновлення м'язового тону та рухових функцій, а також запобігає загибелі тварин.

Література

1. Ахапкина В. И., Воронина Т. А. Изучение противоинсультного действия фенотропила на модели геморрагического инсульта (интрацеребральная посттравматическая гематома) у крыс // Атмосфера. Нервные болезни. — 2006. — № 1. — С. 1—5.
2. Баскова И. П. Научные основы гирудотерапии. Гирудотерапия // Мат. X Міжнар. конф. асоціації гірудологів (1—5 жовтня 2012 р., Харків). — Харків, 2012. — С. 49.
3. Воробьева Т. М., Веселовская Е. В., Шляхова А. В., Гармаш Т. И. Нейробиологические механизмы формирования артериальной гипертензии у крыс и ее коррекция способом дистантной имплантации эмбриональных тканей передних отделов пиявки // Укр. неврол. журн. — 2014. — № 2. — С. 74—80.
4. Воробьева Т. М., Гармаш Т. И., Веселовская Е. В., Шляхова А. В. Экспериментальные исследования применения дистантной имплантации эмбриональных тканей передних сегментов *Hirudo medicinalis* при функциональной и дегенеративной патологии мозга крыс // Мат. X Міжнар. конф. асоціації гірудологів (1—5 жовтня 2012 р., Харків). — Харків, 2012. — С. 68—69.
5. Воробьева Т. М., Шляхова А. В., Веселовская Е. В. и др. Исследование терапевтических эффектов дистантной имплантации эмбриональных тканей передних сегментов *Hirudo medicinalis* на моделях функциональной и дегенеративной патологии мозга // Укр. вісн. психоневрол. — 2012. — Т. 20, вип. 3 (72). — С. 85.
6. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2000. — С. 126—130.
7. Ганнушкина И. В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. — М.: Медицина, 1977. — 224 с.
8. Гармаш Т. И., Чурсина В. С., Харина Е. В. Изменение состава липопротеинов сыворотки крови пациентов с гипертонической болезнью в постинсультный период после гирудотерапии // Мат. X Міжнар. конф. асоціації гірудологів (1—5 жовтня 2012 р., Харків). — Харків, 2012. — С. 30.
9. Генрихс Е. Е. Защитное действие модуляторов эндогенной каннабиноидной системы при экспериментальной церебральной ишемии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2012. — 18 с.
10. Крайнева В. А. Особенности и механизм нейропротективного действия мексидола при геморрагическом инсульте в эксперименте // Инсульт. — 2006. — № 17. — С. 23—29.
11. Котовщикова Е. Ф., Дугенец Г. В., Пенькова Е. В., Чудимов В. Ф. Применение гирудотерапии у пациентов с наличием тромбогенных мутаций гемостаза при недифференцированной мезенхиальной дисплазии // Мат. X Міжнар. конф. асоціації гірудологів (1—5 жовтня 2012 р., Харків). — Харків, 2012. — С. 31.
12. Лоскутова Л. В., Штарк М. Б., Эпштейн О. И. Сверхмалые дозы антител к белку S100 и пептиду дельта-сна: эффективность при депрессивно-тревожном состоянии у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. Прил. — 2003. — С. 24—26.
13. Михеев В. В., Шабанов П. Д. Межполушарная асимметрия соматической болевой чувствительности и анальгезии у мышей линии DBA/2 и C57BL/6 // Асимметрия. — 2003. — № 1. — С. 42—55.
14. Пат. 70425 Україна, МПК А61К 35/62, А61Р 25/30. Застосування підшкірної імплантації тканин ембріональної медичної п'явки для лікування розсіяного склерозу в експерименті / П. В. Волошин, Т. М. Воробйова, Н. П. Волошина, О. В. Веселовська, А. В. Шляхова (UA); заявник і патентовласник ДУ ІНПН АМН України (UA). — № ч 201113913 ; заявл. 11.06.12 ; опубл. 11.06.12. — Бюл. № 11. — 4 с.
15. Черных Е. Р., Ступак В. В., Васильев И. А. и др. Мезенхимальные клетки в коррекции неврологического дефицита, индуцированного нарушением венозного кровотока головного мозга у крыс // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2011. — № 2. — С. 77—83.
16. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. — San Diego: Academic Press, 1998. — 56 p.

Е. В. ВЕСЕЛОВСКАЯ, А. В. ШЛЯХОВА, Т. И. ГАРМАШ

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

Эффекты дистантной имплантации эмбриональных тканей медицинской пиявки у крыс с геморрагическим инсультом

Цель — исследовать влияние дистантной имплантации эмбриональных тканей передних отделов медицинской пиявки на динамику неврологического состояния, мышечного тонуса и двигательных функций у крыс при моделировании геморрагического инсульта.

Материалы и методы. Исследования осуществлены на 10 нелинейных белых крысах-самцах. Проводили визуальный осмотр животных и тестирование для определения динамики развития неврологических нарушений и состояния мышечного тонуса, оценку болевых и эмоциональных реакций в начале эксперимента и в динамике после моделирования геморрагического инсульта и дистантной имплантации эмбриональных тканей передних отделов медицинской пиявки.

Результаты. Экспериментальная модель геморрагического инсульта в первые сутки после операции характеризовалась развитием тяжелых неврологических нарушений: снижением мышечного тонуса, нарушением двигательной активности, наличием птоза или экзофтальма. Дистантная имплантация эмбриональных тканей передних отделов медицинской пиявки, начиная с третьих суток после моделирования инсульта, способствует снижению степени тяжести неврологического состояния, регрессу неврологического дефицита и предотвращает летальность животных. Очевидно, это обусловлено модулирующим влиянием анандамида, содержащегося в ганглиях передних сегментов пиявки, на эндоканнабиноидную систему крыс. Анандамид имеет нейропротекторный потенциал и защищает нейроны от цитотоксического действия глутамата, который вызывает их гибель при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Выводы. Дистантная имплантация эмбриональных тканей медицинской пиявки крысам с моделью геморрагического инсульта в области проекции *capsula interna* имеет многовекторное позитивное влияние на патологические процессы, о чем свидетельствует снижение степени тяжести неврологического состояния и дальнейший регресс неврологического дефицита, восстановление мышечного тонуса и двигательных функций, а также предотвращает гибель животных.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, имплантация, эмбриональные ткани, медицинская пиявка.

O. V. VESELOVSKA, A. V. SHLYAKHOVA, T. I. GARMASH

SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Effects of medicinal leech embryonic tissues distant implantation in rats with hemorrhagic stroke

Objective — to study the effect of medicinal leech anterior segments embryonic tissues distant implantation on dynamics neurological condition, muscle tone and motor function in rats with hemorrhagic stroke simulation.

Methods and subjects. Studies were carried out on 10 mature age nonlinear white male rats. All animals were eye charts, testing to determine the dynamics of development of neurological violations, to determine the status of muscle tone, pain assessment and emotional reactions in the beginning of the experiment and in the dynamics after the hemorrhagic stroke simulation and subcutaneously medicinal leech anterior segments embryonic tissues distant implantation.

Results. An experimental model of local hemorrhagic stroke in the first postoperative day was characterized by the development of severe neurological violations: a decrease in muscle tone, impaired motor activity, the presence of ptosis or exophthalmoses. Distant implantation of medicinal leech embryonic tissues prevents death of animal, it demonstrates positive effect a on the pathological processes that already are evident in the early stages of severity of neurological status and neurological deficit regression. Obviously, this is conditioned by the modulating effect of anandamide, which is contained in the ganglia of the anterior segments of leech on the endocannabinoid system in rats. Anandamide, as shown in several studies, protects neurons from the cytotoxic effect of glutamate which leads to neuron death in acute cerebral circulation disorders.

Conclusions. Distant implantation of medicinal leech anterior segments embryonic tissues in *capsula interna* projection area to rat with the local hemorrhagic stroke simulation has a positive effect on pathological processes which reviled in the severity of neurological status reduce and further extension of neurological deficit regression, muscle tone and motor function recovery that prevents lethality of animals.

Key words: hemorrhagic stroke, implantation, embryonic tissues, medicinal leech.



Н. В. ЛИТВИНЕНКО, В. М. ГЛАДКА, Т. Й. ПУРДЕНКО

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Ведення пацієнтів із психовегетативним синдромом

Мета — вивчити ефективність застосування препарату Цефавора у пацієнтів із психовегетативним синдромом.

Матеріали і методи. Обстежено 42 пацієнтів із психовегетативним синдромом віком від 23 до 55 років: 19 — з дисциркуляторною енцефалопатією I—II стадії на тлі артеріальної гіпертензії, 12 — з дисциркуляторною енцефалопатією I—II стадії на тлі церебрального атеросклерозу, 11 — з хронічними запальними ураженнями центральної нервової системи (енцефаліт, арахноенцефаліт, енцефаломієліт). Діагностика психовегетативного синдрому ґрунтувалася на виявленні полісистемних вегетативних порушень та виключенні соматичної патології. Дослідження вегетативної сфери передбачало визначення вегетативного тону за допомогою опитувальника для виявлення вегетативних порушень О.М. Вейна та індексу Кердо і вегетативного забезпечення діяльності за допомогою ортокліностатичної проби. Також досліджували короткострокову пам'ять (тест запам'ятовування 10 слів) та здатність до концентрації уваги (коректурна проба). Стан мозкового кровообігу оцінювали за допомогою комп'ютерної реоенцефалографії.

Результати. Використання препарату Цефавора сприяло позитивній динаміці неврологічного статусу, поліпшенню уваги, зниженню рівня тривожності, нормалізації стану вегетативної нервової системи та поліпшенню мозкового кровообігу (пульсового кровонаповнення, венозного відтоку, тону судин).

Висновки. Прийом препарату Цефавора сприяє зменшенню частоти та вираженості скарг у хворих із психовегетативним синдромом, поліпшенню уваги, зниженню рівня тривожності, поліпшенню мозкового кровообігу.

Ключові слова: психовегетативний синдром, церебральна гемодинаміка, лікування, Цефавора.

Психовегетативний синдром (ПВС) — найчастіша форма синдрому вегетативної дисфункції [3, 7, 9]. Під ПВС розуміють функціональне порушення діяльності нервової системи, яке супроводжується погіршенням загального стану та самопочуття пацієнта, призводить до зниження якості життя і виявляється неорганічною дисфункцією різних органів та систем. Пацієнти звертаються з численними соматичними скаргами до терапевтів, неврологів, кардіологів, гастроентерологів, що робить проблему ПВС міждисциплінарною [1, 5, 6].

Для лікування ПВС застосовують різні групи препаратів. За даними літератури [5], 83% терапевтів і 81% неврологів віддають перевагу судинно-метаболичній терапії, близько половини

лікарів — β -адреноблокаторам. З анксиолітиків 90% терапевтів та 78% неврологів призначають седативні трав'яні збори, 62% терапевтів і 78% неврологів — антидепресанти.

Триває інтенсивний пошук препаратів рослинного походження для лікування виявів ПВС [2]. На особливу увагу заслуговує комбінований гомеопатичний препарат Цефавора, до складу якого входить гінкго (*Ginkgo biloba*), омела біла (*Viscum album*) та глід (*Crataegus*). За даними багатоцентрового дослідження [8], цей медичний засіб продемонстрував ефективність при порушеннях церебральної гемодинаміки, коронарного та периферичного кровотоку. Всі складові препарату чинять позитивний вплив на церебральний кровообіг і метаболізм. Гінкго діє як на серцево-судинну, так і на центральну нервову систему: знижує рівень

© Н. В. Литвиненко, В. М. Гладка, Т. Й. Пурденко, 2015

холестерину в крові, збільшує кровообіг в артеріальному, капілярному та венозному руслі, запобігає тромбозам мозкових і коронарних судин, підвищує еластичність та міцність стінок кровоносних судин, чинить антигіпоксичну і виражену протинабрякову дію на тканини головного мозку та периферичні тканини, знижує процеси перекисного окиснення ліпідів, зв'язує вільні радикали, відновлює гематоенцефалічний бар'єр, сприяє нормалізації метаболізму тканин мозку, допомагає зберегти цілісність і проникність клітинної стінки, чинить заспокійливу (седативну) та антиспазматичну дію. Омела знижує артеріальний тиск, поліпшує діяльність серця, розширює судини, зменшує збудливість центральної нервової системи, чинить протисудомну дію. Глід знижує артеріальний тиск, поліпшує серцеву діяльність, має протизапальну, знеболювальну дію, зменшує розумову і фізичну втому, має сечогінний, спазмолітичний та протисудомний ефекти.

Мета роботи — вивчити ефективність застосування препарату Цефавора у пацієнтів із психовегетативним синдромом.

Матеріали і методи

Обстежено 42 пацієнти, яких розподілено на три групи: 1-ша — 19 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) I—II стадії на тлі артеріальної гіпертензії, 2-га — 12 хворих на ДЕ I—II стадії на тлі церебрального атеросклерозу, 3-тя — 11 пацієнтів з хронічними запальними ураженнями ЦНС (енцефаліт, арахноенцефаліт, енцефаломієліт). Вік пацієнтів — від 23 до 55 років.

Діагностика ПВС ґрунтувалася на активному виявленні полісистемних вегетативних порушень та запереченні соматичної патології. Уточнювали тип вегетативних розладів (симпатикотонічний, ваготонічний, змішаний) та перебіг (перманентний, пароксизмальний, перманентно-пароксизмальний).

Дослідження вегетативної сфери передбачало визначення вегетативного тону (використовували «Опитувальник для виявлення вегетативних порушень» О. М. Вейна, який заповнював пацієнт, та індекс Кердо), вегетативного забезпечення діяльності (ортокліностатична проба). Також досліджували короткострокову пам'ять (тест запам'ятовування 10 слів), здатність до концентрації уваги (коректурна проба). Стан мозкового кровообігу оцінювали за допомогою комп'ютерної реоенцефалографії. Дослідження проводили на 4-канальному реографічному комплексі DX-NT-Reo (Україна). Для реєстрації реоенцефалограми (РЕГ) використовували стандартні положення електродів (лобно-мастоїдальні та окципіто-мастоїдальні відведення). Одночасно проводили синхронний запис електрокардіограми. Отримані дані оцінювали візуально та за допомогою кількісного аналізу параметрів РЕГ [4].

Для кількісної оцінки РЕГ визначали такі параметри:

- реографічний індекс (PI) — відношення величини амплітуди реографічної хвилі до калібрувального сигналу (дає змогу визначити відносну величину пульсового кровонаповнення);
- дикротичний індекс (ДКІ) — відношення амплітуди реографічної хвилі на рівні інцизури до максимальної амплітуди (відображує переважно тонус артерій малого діаметра та артеріол);
- діастолічний індекс (ДСІ) — відношення амплітуди на рівні дикротичного зубця до максимальної амплітуди реографічної хвилі (характеризує стан відтоку крові з артеріол і вен, тонус вен).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Визначали середнє арифметичне значення та його відхилення ($M \pm m$). Достовірною різницю показників за t-критерієм Стьюдента вважали при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У хворих всіх груп переважали скарги астеничного характеру: головний біль без чіткої локалізації (у 91%), запаморочення (у 77%), хиткість (у 51%), швидка стомлюваність (у 96%), зниження уваги та пам'яті (у 87%), неможливість зосередитися (у 82%). У неврологічному статусі найчастіше виявляли психоемоційну лабільність (у 96%), ністагм (у 48%), пошквалювання сухожилкових і періостальних рефлексів (у 87%), легкий тремор повік та пальців кистей (у 55%), легкі координаторні порушення у вигляді промахувань під час виконання пальценосової проби (у 63%), нестійкість у позі Ромберга (у 77%), а також гіпергідроз (у 48%). У 39% осіб виявили м'язовотонічний синдром шийно-плечової ділянки. В усіх групах пацієнтів виявляли психічні симптоми, які часто супроводжують вегетативну дисфункцію: знижений (тужливий) настрій, стурбованість або почуття провини, дратівливість, плаксивість, відчуття безнадійності, зниження звичайних інтересів, зміна апетиту, відчуття постійної втоми, порушення сну, а також погіршення сприйняття нової інформації.

Час, витрачений на виконання коректурної проби, в 1-й групі становив у середньому (288 ± 14) с, у 2-й групі — (317 ± 10) с, у 3-й групі — (252 ± 16) с, середня кількість помилок — відповідно $5,3 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,5$ і $5,2 \pm 0,4$. За шкалою тривожності Спілбергера — Ханіна (досліджували ситуативну тривожність) високий та середній рівень тривожності виявлено у 74% осіб 1-ї групи, у 83% — 2-ї групи, у 63% — 3-ї групи.

За результатами опитувальника вегетативні порушення мали 80% осіб 1-ї групи, 83% — 2-ї групи та 91% — 3-ї групи. У більшості хворих у всіх групах виявлено перманентно-пароксизмальний перебіг синдрому церебральної вегетативної дисфункції.

При дослідженні стану вегетативної нервової системи переважання симпатoadреналового впливу, що виявлялося підвищенням артеріального тис-

ку (АТ), тахікардією, неспокоєм, порушенням сну, болем різної локалізації, закрепами, відзначено у 74 % хворих 1-ї групи, у 58 % — 2-ї групи, у 63 % — 3-ї групи. Індекс Кердо в середньому дорівнював $+26,20 \pm 3,66$ у 1-й групі, $+22,15 \pm 2,62$ — у 2-й групі, $+20,44 \pm 3,91$ — у 3-й групі.

АТ мав тенденцію до підвищення, що супроводжувалося лабільністю пульсу, найчастіше — тахікардією, в усіх групах пацієнтів. Середні показники систолічного АТ становили ($156,1 \pm 5,8$), ($136,5 \pm 6,1$) та ($124,1 \pm 4,2$) мм рт.ст. у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи відповідно. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — ($80,1 \pm 6,1$), ($88,3 \pm 5,1$) і ($75,3 \pm 6,2$) за 1 хв відповідно. За результатами ортокліностагічної проби у 29 % пацієнтів виявлено надмірне вегетативне забезпечення, про що свідчило достовірне збільшення показників діастолічного АТ і ЧСС.

У 16 % пацієнтів 1-ї групи, 25 % — 2-ї групи і 27 % — 3-ї групи відзначено підвищення вагусних впливів зі скаргами на гіпергідроз, брадикардію, гіперсалівацію, схильність до ортостатичної гіпотензії та стани непритомності, «корсетний синдром», сонливість, зниження фізичної активності, скарги астеничного характеру. Індекс Кердо становив у середньому $-33,25 \pm 1,41$, $-22,24 \pm 3,45$, $-23,15 \pm 1,68$ для пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї групи відповідно. Проведення ортокліностагічної проби виявило достовірне збільшення ЧСС у 43 % пацієнтів при незначному підвищенні або незмінених показниках діастолічного АТ, що свідчило про недостатнє вегетативне забезпечення, а також про стан дезадаптації.

Таким чином, у хворих усіх груп виявлено порушення вегетативного тонуусу і вегетативного забезпечення діяльності. Відзначено переважання симпатичного відділу автономної нервової системи, що було пов'язане з підвищеним рівнем тривожності та стресом і спричинило зниження адаптаційних можливостей організму.

Отримані результати свідчили про необхідність введення в комплексне лікування хворих вегетостабілізувальних, вазоактивних та ноотропних препаратів.

Як комплексний препарат з комбінованою дією ми обрали препарат Цефавора, який призначали пацієнтам усіх груп у дозі 20 крапель тричі на добу протягом 6 тиж.

Дані щодо динаміки об'єктивних неврологічних симптомів наведено на рисунку.

На тлі лікування Цефаворою відзначено позитивну динаміку в неврологічному статусі, про що свідчило зниження частоти субкортикальних рефлексів на 19 %, ністагму — на 17 %, анізорефлексії — на 14 %, вестибулярних розладів — на 49 %, патологічних рефлексів — на 10 %.

Час, витрачений на виконання коректурної проби, в 1-й групі становив у середньому 265 с (зменшився на 8 %), у 2-й групі — 297 с (зменшився на 6 %), у 3-й групі — 252 с (зменшився на 13 %). Се-

редня кількість помилок у групах суттєво не змінилася. Знизився рівень тривожності у пацієнтів: у 1-й групі — на 11 %, у 2-й — на 15 %, у 3-й — на 21 %.

Значущий терапевтичний ефект Цефавори спостерігали у вигляді позитивної динаміки за «Опитувальником для виявлення вегетативних порушень» (зменшення після лікування кількості балів в 1,8 разу в пацієнтів усіх груп) та зменшення соматовегетативних скарг. 48 % пацієнтів перестали турбувати головні болі, запаморочення, відчуття серцебиття, «завмирання» або «зупинки серця», відчуття нестачі повітря та прискорене дихання, шлунково-кишковий дискомфорт, «здуття» і біль у животі. На цьому тлі відзначено підвищення працездатності у 43 % хворих. Пацієнти швидше засинали, сон став глибшим, без частих нічних пробуджень, що в цілому свідчило про поліпшення якості нічного сну і сприяло відчуттю бадьорості при пробудженні вранці. Привертали увагу нормалізація АТ (зниження систолічного АТ на 15,7 %, діастолічного АТ — на 10,1 % у пацієнтів 1-ї групи, зменшення коливань АТ і його стабілізація у хворих 2-ї та 3-ї груп). У більшості пацієнтів зменшилися явища симпатикотонії: при проведенні ортокліностагічної проби відзначено достовірне зниження приросту ЧСС (на 12,3 та 17,6 % відповідно) порівняно з вихідними даними, що свідчило про зменшення напруження адаптаційних процесів у серцево-судинній системі.

Дані щодо динаміки показників РЕГ наведено в таблиці.

Таким чином, після лікування Цефаворою у хворих усіх груп достовірно поліпшилися показники пульсового кровонаповнення, зменшився тонус артерій малого діаметра та артеріол, поліпшився венозний відтік, найбільшу динаміку PI відзначено

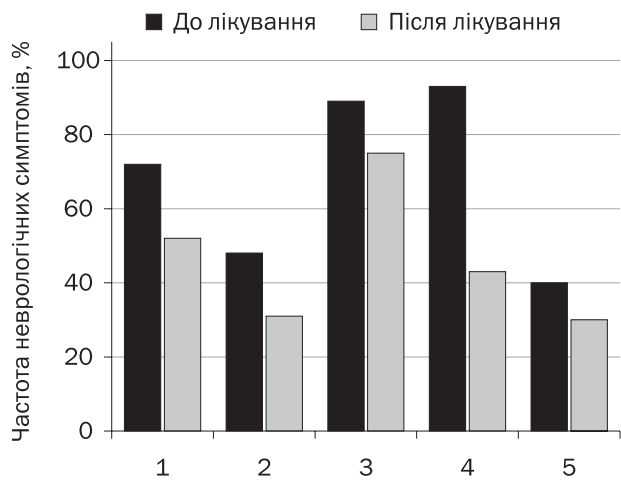


Рисунок. Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів у хворих до і після лікування препаратом Цефавора ($n = 42$): 1 — субкортикальні рефлексії; 2 — ністагм; 3 — сухожилкова анізорефлексія; 4 — вестибулярні розлади; 5 — патологічні рефлексії (кистеві та ступневі)

Т а б л и ц я

Показники реоенцефалограми до і після лікування препаратом Цефавора (М ± m)

Показник	Півкуля	1-ша група (n = 19)		2-га група (n = 12)		3-тя група (n = 11)		
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
PI	FM	Права	1,15 ± 0,09	1,38 ± 0,07*	1,07 ± 0,07	1,18 ± 0,10	1,12 ± 0,41	1,19 ± 0,12
		Ліва	1,22 ± 0,12	1,45 ± 0,03*	1,14 ± 0,09	1,36 ± 0,07*	1,16 ± 0,11	1,41 ± 0,08*
	OM	Права	0,87 ± 0,17	1,18 ± 0,05*	0,88 ± 0,12	1,09 ± 0,09	1,08 ± 0,04	1,09 ± 0,09
		Ліва	0,85 ± 0,11	1,15 ± 0,07*	0,97 ± 0,04	1,28 ± 0,05*	1,15 ± 0,10	1,25 ± 0,12
ДКІ, %	FM	Права	72,8 ± 1,7	66,1 ± 2,7*	71,4 ± 1,1	58,3 ± 2,8*	68,4 ± 2,1	58,9 ± 2,2*
		Ліва	67,2 ± 1,6	64,2 ± 2,2	76,2 ± 1,2	56,8 ± 2,4*	67,5 ± 1,3	56,1 ± 2,4*
	OM	Права	69,8 ± 1,2	67,1 ± 2,6	69,1 ± 1,1	68,3 ± 1,1	59,1 ± 2,2	56,4 ± 2,2
		Ліва	74,9 ± 2,1	69,25 ± 2,6	68,9 ± 1,1	66,8 ± 2,6	64,7 ± 1,2	55,8 ± 1,3*
ДСІ, %	FM	Права	61,1 ± 1,3	58,5 ± 1,2	78,9 ± 1,5	66,4 ± 3,2*	65,5 ± 1,2	59,1 ± 2,6
		Ліва	67,6 ± 1,7	59,8 ± 1,8*	82,7 ± 1,7	69,1 ± 2,6*	68,6 ± 1,3	56,4 ± 3,2*
	OM	Права	68,9 ± 1,2	59,1 ± 1,0*	68,5 ± 2,2	65,4 ± 3,6	71,9 ± 1,1	69,1 ± 2,8
		Ліва	64,3 ± 1,8	58,1 ± 1,2	62,8 ± 2,2	60,4 ± 3,4	68,3 ± 2,8	56,4 ± 2,2*

FM — фронто-мастоїдальне відведення; OM — окципіто-мастоїдальне відведення.

* Різниця щодо показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

у хворих з гіпертонічною ДЕ (збільшення показників в обох судинних басейнах в обох півкулях). Зміни ДКІ (зменшення тонуусу судин) відбулися у хворих усіх груп, переважано в басейні сонних артерій. Величина ДСІ також поліпшилася у хворих усіх груп, переважно в басейні сонних артерій, достовірно збільшився венозний відтік у лівій півкулі.

При порівнянні PI у всіх пацієнтів встановлено достовірне збільшення амплітуди РЕГ-хвиль у правій півкулі на 23,1%, у лівій — на 32,2% порівняно з вихідними даними.

Висновки

Застосування препарату Цефавора сприяє зменшенню частоти та вираженості скарг у хворих із психовегетативним синдромом, поліпшенню ува-

ги, зниженню рівня тривожності, поліпшенню мозкового кровообігу за даними РЕГ (пульсового кровонаповнення, венозного відтоку, тонуусу судин).

При порівнянні впливу комплексного препарату Цефавора на клінічний перебіг психовегетативного синдрому в пацієнтів з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією, гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією та запальними захворюваннями нервової системи встановлено більший вплив на показники церебральної гемодинаміки при гіпертонічній дисциркуляторній енцефалопатії.

Таким чином, отримані результати свідчать про доцільність застосування комплексного рослинного препарату Цефавора у пацієнтів із психовегетативним синдромом.

Література

1. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. — М.: Мед. информ. агентство, 1998. — 752 с.
2. Воробьева О. В., Акарачкова Е. С. Фитопрепараты в профилактике и терапии психовегетативных расстройств // Врач. Спец. вып. — 2007. — С. 57—58.
3. Воропай Н. Г., Доронина О. Б. Клинико-конституциональные особенности у пациентов с вегетативной дисфункцией и эмоциональными нарушениями // Бюл. сиб. мед. — 2009. — № 3(2). — С. 16—19.
4. Иванов Л. Б., Макаров В. А. Лекции по клинической реографии. — М.: Антидор, 2000. — 320 с.
5. Котова О. В., Максимова Л. Н. Пациент с психовегетативным синдромом: помогает врач общей практики // Фарматека. — 2012. — № 19. — С. 43—47.
6. Кунделев А. Г. Влияние транспортных заторов на психовегетативный статус водителей общественного транспорта с учетом возраста и стажа работы // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 12. — С. 82—85.
7. Мечетный Ю. Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Нарушения вегетативной регуляции и особенности патогенеза (клинико-параклиническая характеристика, методы коррекции): Дис. ... д-ра мед. наук: К., 2003. — 310 с.
8. Результаты многоцентрового исследования побочных эффектов комбинированного препарата Цефавора // Міжнар. неврол. журн. — 2011. — № 4(42). — С. 24—28.
9. Sansone R. A., Hendricks C. M., Gaither G. A. et al. Prevalence of anxiety symptoms among a sample of outpatients in an internal medicine clinic // Depression and Anxiety. — 2004. — N 19. — P. 133—136.

Н. В. ЛИТВИНЕНКО, В. М. ГЛАДКАЯ, Т. И. ПУРДЕНКО

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Ведение пациентов с психовегетативным синдромом

Цель — изучить эффективность использования препарата Цефавора у пациентов с психовегетативным синдромом.

Материалы и методы. Обследованы 42 пациента с психовегетативным синдромом в возрасте от 23 до 55 лет: 19 — с дисциркуляторной энцефалопатией I—II стадии на фоне артериальной гипертензии, 12 — с дисциркуляторной энцефалопатией I—II стадии на фоне церебрального атеросклероза, 11 — с хроническими воспалительными заболеваниями центральной нервной системы (энцефалит, арахноэнцефалит, энцефаломиелит). Диагностика психовегетативного синдрома основывалась на выявлении полисистемных вегетативных нарушений и исключении соматической патологии. Исследование вегетативной сферы предусматривало определение вегетативного тонуса с помощью опросника для выявления вегетативных нарушений А. М. Вейна и индекса Кердо и вегетативного обеспечения деятельности с помощью ортоклиностатической пробы. Также исследовали краткосрочную память (тест запоминания 10 слов) и способность к концентрации внимания (корректирующая проба). Состояние мозгового кровообращения оценивали с помощью компьютерной реоэнцефалографии.

Результаты. Использование препарата Цефавора способствовало позитивной динамике неврологического статуса, улучшению внимания, снижению уровня тревожности, нормализации состояния вегетативной нервной системы и улучшению мозгового кровообращения (пульсового кровенаполнения, венозного оттока, тонуса сосудов).

Выводы. Прием препарата Цефавора способствует уменьшению частоты и выраженности жалоб у больных с психовегетативным синдромом, улучшению внимания, снижению уровня тревожности, улучшению мозгового кровообращения.

Ключевые слова: психовегетативный синдром, церебральная гемодинамика, лечение, Цефавора.

N. V. LITVINENKO, V. M. GLADKA, T. Y. PURDENKO

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Clinical management of patients with psycho vegetative syndrome

Objective — to study the efficacy of combined homeopathic medication *Cefavora* on psycho vegetative syndrome course.

Methods and subjects. The study comprised 42 patients with psycho vegetative syndrome. Patients were selected into 3 groups: 1 group comprised patients with I—II stages dyscirculatory encefalopatia against the background of arterial hypertension; 2 group comprised patients with I—II stages dyscirculatory encefalopatia against the background of cerebral atherosclerosis; 3 group comprised patients with chronic inflammatory impairments of central nervous system (encephalitis, arachnoencephalitis, encephalomyelitis). Patients were aged 23—55 years. Psycho vegetative syndrome diagnostics was based on active investigations of polysystemic vegetative impairments and somatic pathology denial. Investigation of vegetative sphere included vegetative tonus determination (Vein's «Questionnaire for vegetative impairments detection», Kerdo's index) and activity vegetative provision (clinoorthostatic test). The short-termed memory (test to remember 10 words) and attention concentration ability (correction test) were studied. Cerebral blood flow state was assessed by means of computed rheoencephalography.

Results. *Cefavora* application demonstrated positive dynamics on neurological status, attention concentration ability, anxiety level decrease, vegetative nervous system normalization, improvement of cerebral blood flow (pulse blood filling, venous outflow, vessels tonus).

Conclusions. *Cefavora* has a positive effect on complains frequency and manifestations, attention concentration improvement, anxiety level decrease, improvement of cerebral blood flow.

Key words: psycho vegetative syndrome, cerebral hemodynamics, treatment, *Cefavora*.

□



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

Харьковский национальный медицинский университет

Современные подходы к терапии хронических ишемических нарушений головного мозга

Среди цереброваскулярных заболеваний особое внимание уделяется дисциркуляторной энцефалопатии из-за прогрессивно возрастающей распространенности. В настоящее время рассматривается мультидисциплинарный подход к ее лечению, учитывающий стадийность, тяжесть ишемических расстройств головного мозга. Препараты мелдония и бетагистина улучшают нейропротекторную фармакотерапию хронических нарушений мозгового кровообращения и прежде всего дисциркуляторной энцефалопатии. С учетом проблемного характера лечения данной патологии, трудностей с выбором стратегии и тактики ее терапии, появление упомянутых отечественных препаратов следует расценивать как обнадеживающую инновацию в ангионеврологии. Их можно рекомендовать к применению как эффективные и безопасные препараты для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, терапия, мелдоний, бетагистин.

Проблема профилактики, ранней диагностики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга имеет важное медико-социальное значение в Украине. Особое внимание уделяется дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) вследствие прогрессивно возрастающей распространенности. По данным МЗ Украины, в нашей стране ДЭ страдает около 5,6% населения, причем за последние 10 лет темпы роста практически удвоились, что связано как с истинным увеличением распространенности данной патологии, так и с гипердиагностикой заболевания [18]. В Харьковской области распространенность цереброваскулярных заболеваний в 2013 г. составила 9694,55 случая на 100 тыс. населения, из них 5179,91 случая гипертонической болезни и 686,1 случая атеросклероза. На диспансерном наблюдении находятся 549 612 человек с разными формами гипертонической болезни, из них 89 220 имеют цереброваскулярные заболевания, 11 925 — атеросклероз.

© I. A. Grigorenko, O. O. Teslenko, A. O. Grigorenko, 2015

Важность проблемы ДЭ обусловлена тем, что течение этой патологии у многих больных осложняется развитием острых цереброваскулярных заболеваний (преходящих нарушений мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака), мозговых инсультов), которые приводят к инвалидизации с нарастанием когнитивных нарушений вплоть до деменции. Согласно данным эпидемиологических исследований, проявления ДЭ участились у лиц 30—40-летнего возраста.

В отечественной и зарубежной литературе имеются отличия в терминологии. В Украине и странах СНГ для обозначения хронической ишемии мозга используют термин «дисциркуляторная энцефалопатия», предложенный Г. А. Максудовым и В. М. Коганом в 1957 г. Этот термин использован в классификации сосудистых заболеваний головного и спинного мозга, принятой в 1984 г. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра термин «дисциркуляторная энцефалопатия» отсутствует. В этой классификации имеются три рубрики, которые могут соответствовать опи-

санию ДЭ: І67.2 — церебральний атеросклероз, І67.3 — прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера), І67.4 — гипертензивная энцефалопатия. В нее введено понятие «ишемия мозга» (хроническая) — І67.8.

Понятие «дисциркуляторная энцефалопатия» сформировано, исходя из представлений о том, что прогрессирующие органические диффузные изменения мозговой ткани могут быть обусловлены постепенным нарастанием ухудшения кровоснабжения головного мозга, дисциркуляцией крови при разных сосудистых заболеваниях. В настоящее время под ДЭ принято понимать синдром многоочагового (диффузного) поражения головного мозга, который обусловлен хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения и характеризуется медленно прогрессирующим течением и развитием постепенно нарастающих дефектов функций мозга [10, 18].

Известно, что развитию ДЭ способствуют много факторов, прежде всего гипертоническая болезнь или артериальная гипертензия, атеросклеротические процессы магистральных артерий головы, суживающие просвет сосудов, питающих головной мозг, сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии, сахарный диабет, повторные эмболии артерий, питающих головной мозг (источником которых могут быть тромбы из полостей сердца или распадающиеся фрагменты атеросклеротических бляшек), нарушения системного кровообращения (вследствие артериальной гипотонии, сердечной аритмии, поражений экстра- и интракраниальных сосудов), местные (регионарные) расстройства мозгового кровообращения, которые встречаются при врожденных аномалиях развития мозговых сосудов, затруднениях оттока мозга венозной крови (у больных с легочно-сердечной недостаточностью), нарушения реологических свойств крови, проявляющиеся повышенным свертыванием и тромбообразованием, и другие причины [10].

ДЭ гетерогенна, что находит отражение в вариабельности клинических, нейровизуализационных и морфологических характеристик ее форм. Выделяют следующие варианты сосудистых энцефалопатий: 1) атеросклеротическая, 2) гипертоническая, 3) венозная, 4) смешанные формы. Особенности клинических проявлений ДЭ обусловлены мультифокальным характером поражения мозга. Симптоматика ДЭ формируется в результате нарушения связей между корой и подкорковыми структурами (феномен «разобщения»). Причина «разобщения» — диффузные изменения белого вещества головного мозга, коры, базальных ядер. При ДЭ в наибольшей степени страдают функция лобных долей и их связи с подкорковыми и стволовыми отделами. Это поясняет доминирующую роль когнитивных расстройств лобного типа и сложных нарушений двигательного контроля в клинической картине ДЭ. Ведущая роль

лобной дисфункции в структуре нейропсихологических нарушений проявляется сочетанием когнитивных и эмоционально-личностных нарушений. Следствием поражения пирамидных, экстрапирамидных и мозжечковых систем являются двигательные нарушения, которые чаще всего ограничиваются нарушениями ходьбы и равновесия или могут иметь комбинированный характер. Зачастую они являются первичными и свидетельствуют о нарушении функционирования сложных систем двигательного контроля, замыкающихся через лобную кору и включающих ее связи с подкорковыми и стволовыми структурами. Первичные нарушения ходьбы и равновесия в зависимости от локализации и обширности поражения могут быть представлены подкорковой (лобно-подкорковой) дисбазией, подкорковой или лобной астазией. Именно сложные нарушения двигательного контроля, наряду с псевдобульбарным синдромом и тазовыми нарушениями, коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений. Таким образом, неврологические, когнитивные и эмоциональные расстройства — это результат структурных изменений головного мозга при ДЭ. Они составляют ядро клинической картины этого заболевания [20]. Клинические изменения при ДЭ характеризуются стадийностью и без лечения имеют тенденцию к прогрессированию.

Нарушения в капиллярной части сосудистого русла прежде всего формируют ишемическое повреждение вещества мозга. Капиллярная часть сосудистого русла мозга имеет ряд уникальных структурных и функциональных характеристик, которые отличают капилляры мозга от сосудов других органов и тканей. Речь идет о тесной связи мозговых капилляров с функционированием нейронов и глиальных клеток (астроцитов, олигодендроглии и микроглии), что позволяет рассматривать их как единый структурно-функциональный комплекс — нейроваскулярную единицу. Адекватная работа нейроваскулярной единицы обеспечивает метаболическую оптимизацию функционирования отдельных групп нейронов для максимально эффективного использования их возможностей, что на уровне мозга позволяет решать сложные информационные задачи в условиях относительно ограниченного количества энергии и субстратов. Нарушение взаимодействий внутри нейроваскулярной единицы приводит к снижению эффективности функционирования мозга, при этом в наибольшей степени страдают энергетически затратные структуры, в частности кора и подкорковые ганглии, а также связи между ними.

Известно, что атеросклероз сопровождается поражением крупных магистральных сосудов с развитием стенозов, атеросклеротических бляшек, которые могут быть источником артерио-артериальных эмболий, приводить к развитию инсультов (атеротромботического и гемодинамического типа). Изменения сосудов при артериальной гипертензии (АГ) — причина возникновения мелких очагов в

мозге (лакун), а также ишемического повреждения белого вещества мозга. При неблагоприятном течении АГ повторные острые эпизоды нарушения мозгового кровообращения приводят к лакунарному состоянию мозга, что является морфологическим субстратом гипертонической энцефалопатии и сосудистой деменции [17, 21]. Наиболее частая причина упомянутой патологии — гипертоническая болезнь, а если учесть ее осложнения, в первую очередь инфаркт миокарда и инсульт, то можно говорить об этом заболевании как об одном из самых значимых для взрослого населения. Неконтролируемая или частично контролируемая артериальная гипертензия, помимо ускорения процессов атероматоза в стенках крупных и средних артерий и липогиалиноза перфорирующих артерий мозга, нарушает опосредованное эндотелием расслабление артериол и капилляров, что приводит к нарушению нейронглиально-перицитарного взаимодействия. В клинической картине это проявляется преимущественно нарушением когнитивных функций.

В отличие от атеросклеротической ДЭ дебют гипертонической ДЭ происходит обычно в молодом возрасте (30—40 лет), и клинические симптомы быстро прогрессируют, особенно в случае кризового течения гипертонической болезни. Она поражает наиболее трудоспособное население и является важным фактором инвалидизации. Новые неврологические симптомы часто возникают остро, во время кризов. При гипертонической ДЭ чаще, чем при атеросклеротической энцефалопатии, возможна расторможенность, склонность к аффективным реакциям [1], а в III стадии имеет место также выраженный атеросклероз. Развившаяся ДЭ дополняется признаками атеросклеротической энцефалопатии (в частности, нарастают проявления деменции).

Один из вариантов смешанной ДЭ (гипертензия и атеросклероз) — энцефалопатия Бинсвангера. Она чаще всего развивается как следствие гипертонической ДЭ. Для этой формы характерны нарушение функции перфорирующих сосудов мозга и наличие множественных лакунарных образований в белом веществе больших полушарий в виде подкорковой атеросклеротической энцефалопатии. В клинической картине доминируют нарушения памяти и двигательные нарушения по подкорковому типу. Хотя больные этой формой ДЭ обычно осознают утрату прежнего уровня своих интеллектуальных возможностей, явления деменции прогрессируют.

Венозная энцефалопатия — особая разновидность ДЭ. Она встречается при состояниях, приводящих к хроническому нарушению венозного оттока из полости черепа (первичные расстройства регуляции венозного тонуса — церебральные венозные дистонии, легочно-сердечная недостаточность, краниостеноз, сдавление вне- и внутричерепных вен патологическими процессами). Обычно возникает у больных с разными формами сердечной и

сердечно-легочной патологии, артериальной гипотензией. В веществе мозга развивается венозный застой с хроническим отеком. В клинической картине преобладает хронически-ремиттирующий гипертензионный синдром: тупые давящие головные боли, усиливающиеся при кашле, чихании, натуживании, часто — несистемное головокружение, вялость, апатия, бессонница, нередко симптомы рассеянного мелкоочагового поражения головного мозга, в тяжелых случаях — тошнота и рвота, застой на глазном дне, признаки внутричерепной гипертензии, менингеальные знаки [4, 5].

Диагностику ДЭ традиционно проводят врачи-неврологи. В международной медицинской практике используют следующий алгоритм диагностики:

1. Выделение основных синдромов ДЭ (наличие клинических признаков поражения головного мозга — неврологических, когнитивных, эмоционально-аффективных), подтвержденных психодиагностическими и психопатологическими методами.

2. Установление наличия факторов риска заболевания. Они могут быть неустраняемыми (возраст, неблагоприятная наследственность) и устраняемыми или корригируемыми (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, разные формы сердечной и сердечно-легочной патологии).

3. Идентификация сосудистого процесса, вызывающего ДЭ (по данным офтальмоскопии, доплерографии). Наличие структурных изменений головного мозга, по данным нейровизуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга).

4. Определение временной причинно-следственной связи нарушений гемодинамики с развитием клинической, неврологической, нейропсихологической и психиатрической симптоматики.

5. Исключение других (несосудистых) причин ДЭ и дифференциальный диагноз.

Учитывая многоочаговые ишемические изменения в веществе мозга, ожидаемыми эффектами патогенетической терапии ДЭ являются: увеличение мозгового кровотока как за счет расширения сосудов микроциркуляторного русла, так и в результате повышения текучести крови без эффекта «обкрадывания»; благоприятное воздействие на нейрональную пластичность и вследствие этого увеличение на фоне терапии темпа и степени восстановления неврологических функций; нейропротекторный эффект — увеличение на фоне терапии выживаемости нейронов при неблагоприятных воздействиях (ишемия, гипоксия, травматическое поражение, интоксикация и др.); ноотропный эффект — повышение показателей памяти, концентрации и умственной работоспособности. При этом ноотропный эффект патогенетической терапии не должен быть обусловлен дополнительными психотропными эффектами, которыми обладают некоторые препараты (психостимулирующий эффект и др.).

В настоящее время рассматривают мультитерапевтический подход, учитывающий стадийность, тяжесть ишемических расстройств головного мозга. Цели терапии при ДЭ: снижение темпа прогрессирования ДЭ; устранение или уменьшение выраженности неврологических и психических проявлений заболевания; предупреждение развития транзиторной ишемической атаки, первого или повторного инсульта, инфаркта миокарда; предотвращение заболеваний периферических артерий; улучшение и долгосрочная стабилизация когнитивных функций, то есть предотвращение развития и прогрессирования деменции. Этих целей достигают путем сочетания коррекции образа жизни и медикаментозной терапии.

Под изменением образа жизни понимают: снижение массы тела, увеличение физической активности, устранение вредных привычек (ограничение употребления алкоголя, прекращение курения), диету с низким содержанием жира и поваренной соли.

Принципы медикаментозного лечения больных с ДЭ: лечение должно быть постоянным, непрерывным, курсовым.

Наиболее эффективный способ предупреждения прогрессирования заболевания — воздействие на основной патологический фактор (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, ожирение, курение). Особое значение имеет адекватная гипотензивная терапия. Оптимальное сочетание антигипертензивных препаратов с диуретиками, статинами, адренергическими блокаторами, антиоксидантами дает положительные результаты. Реконструктивная сосудистая хирургия при стенозирующих процессах брахиоцефальных артерий, как правило, ассоциируется с благоприятным эффектом.

В связи с изложенным выше представляется важным поиск новых направлений воздействия на разные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга, а также расширение представлений о механизмах действия лекарственных препаратов. В течение последних десятилетий фармацевтическими компаниями предложено большое количество новых лекарственных препаратов для лечения сосудистых заболеваний ЦНС и коррекции связанных с ними расстройств. Поддержание оптимального уровня артериального давления (АД) в течение суток достигается приемом препаратов пролонгированного действия, одно- и двукратный прием которых обеспечивает равномерный терапевтический эффект в течение суток. Важную роль в профилактике мозгового инсульта и деменции играет коррекция нарушений липидного обмена, что позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снизить вязкость крови, а также предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца. Статины способствуют улучшению функции эндотелия, оказывая антитромбогенный и антиоксидантный эф-

фекты. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов можно обеспечить также с помощью препаратов, восстанавливающих функцию эндотелия (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с высокой тканевой специфичностью — периндоприл, статины), средств, улучшающих микроциркуляцию (например, пентоксифиллин), и мероприятиями, направленными на уменьшение вязкости крови (прекращение курения, коррекция гиперлипидемии или гиперфибриногенемии). Это способствовало коррекции нарушений на уровне нейроваскулярной единицы.

В контролируемых испытаниях не удалось подтвердить эффективность средств, предположительно поддерживающих метаболизм нейронов и оказывающих нейропротекторное действие. Несмотря на широкую популярность так называемых вазоактивных средств, их роль в лечении ДЭ окончательно не установлена. Их способность в долгосрочной перспективе улучшать перфузию мозга не доказана. Более того, учитывая раннее снижение реактивности мелких сосудов в пораженных зонах мозга, на фоне применения вазоактивных средств возможен эффект обкрадывания в пользу интактных участков мозга с сохранными системами регуляции кровотока. До настоящего времени не удалось подтвердить, что прием антиоксидантов (например, токоферола или др.) может сдерживать прогрессирование когнитивного дефекта у больных с прогрессирующим цереброваскулярным поражением. Для улучшения метаболизма головного мозга, уменьшения выраженности неврологических симптомов и синдромов, а также когнитивных нарушений используют метаболические препараты: ГАМК-эргические препараты (пирацетам и его производные), пептидергические препараты и аминокислоты, метаболиты (оказывают симптоматический ноотропный эффект, оптимизируя метаболические процессы и увеличивая пластичность нейронов головного мозга). Учитывая ключевую роль когнитивных нарушений в клинической структуре ДЭ, их коррекция имеет важное значение. Для улучшения когнитивных функций применяют широкий спектр ноотропных препаратов, однако в отношении большинства из них отсутствуют данные плацебоконтролируемых исследований, которые бы убедительно подтверждали их эффективность. Как показывают данные контролируемых исследований, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30—50 % больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжелой деменцией. На сегодняшний день у больных с уже развившейся сосудистой деменцией в контролируемых исследованиях показана эффективность ингибиторов холинэстеразы и модулятора глутаматных рецепторов. В среднем их эффективность следует расценивать как умеренную. У больных с более ранней стадией ДЭ (легкие и умеренные когнитивные нарушения) обнадеживающие результаты получены при приме-

нении пирибедила. При часто встречающихся тревожных невротических и невротоподобных проявлениях необходима рациональная психотерапия в сочетании с антидепрессантами и прерывистыми курсами седативных препаратов и бензодиазепинов в малых дозах. При выраженной депрессивной симптоматике показаны антидепрессанты, предпочтительнее не обладающие холинолитическим действием, например тианептин (Коаксил). При лобной дисбазии с выраженным нарушением начала ходьбы и застываниями эффективна лечебная гимнастика, иногда некоторую пользу приносят также препараты амантадина, леводопы. При насильственном смехе и плаче применяют антидепрессанты. При вестибулярной дисфункции показана лечебная гимнастика, тренирующая вестибулярный аппарат и способность поддерживать равновесие, в сочетании с медикаментозными средствами, например, бетагистином или никотиновой кислотой. При нарушении сна препаратами выбора являются агонисты бензодиазепиновых рецепторов, в резистентных случаях — малые дозы тразодона. Для коррекции когнитивных нарушений целесообразно использовать антагонист глутаматных N-метил-D-аспаратат-рецепторов (мемантин), действующий на оксидантный стресс и процессы эксайтотоксичности. У больных ДЭ III стадии, которые перенесли транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, для профилактики развития повторных мозговых инсультов показано назначение антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов и хирургическое лечение. Сегодня именно антитромбоцитарную терапию рассматривают в качестве основной составляющей вторичной профилактики атеротромботического, лакунарного или криптогенного ишемического инсульта.

Следует помнить, что ДЭ всегда вторична по отношению к основному заболеванию, поэтому лечение необходимо основывать на терапии первичных нарушений мозгового кровообращения. Комплексная терапия ДЭ — длительная и обычно пожизненная. Очень важно назначать препараты в терапевтически эффективных дозах курсами по 2—3 мес 1—2 раза в год [20]. Препараты, улучшающие мозговой кровоток и нейрональный метаболизм, потенциально более эффективны при назначении на ранних стадиях ДЭ. Часто приходится прибегать к полипрагмазии, поэтому при терапии ДЭ врач должен стремиться по возможности сократить количество назначаемых препаратов. В связи с этим вызывают интерес препараты комплексного поливалентного действия, которые наиболее предпочтительны для применения у пациентов с ДЭ.

Дисциркуляторные расстройства в вертебробазиллярной системе, которая кровоснабжает как периферический, так и ядерный уровень вестибулярного анализатора, играют важную роль в формировании вестибуло-атактического синдрома. В многочисленных исследованиях зарубежных и отечест-

венных авторов доказана эффективность бетагистина в лечении дисциркуляторных расстройств, особенно нарушений в вертебробазиллярном сосудистом бассейне, сопровождающихся головокружением. Среди эффектов бетагистина следует отметить его действие на постсинаптические H_1 -рецепторы (антагонистическая активность). Результатом является расширение краниальных сосудов, улучшение микроциркуляции, увеличение проницаемости капилляров. Эффекты бетагистина приводят к увеличению регионарного кровотока в задних и передних отделах полушарий головного мозга; улучшению кровообращения в сосудах вертебробазиллярного и каротидного бассейнов (двойные слепые исследования); уменьшению отека мозга в острый период инсульта (С. М. Віничук, Т. І. Ілляш, 2004). Влияние бетагистина на функциональное состояние ЦНС проявляется увеличением линейной систолической скорости кровотока в экстракраниальных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов и гармонизацией биоэлектрической активности мозга. Фармакодинамические особенности бетагистина, его способность увеличивать кровоток в кохлеарной зоне обеспечивает позитивный терапевтический эффект препарата и в вестибулярной системе. Действие бетагистина проявляется в улучшении памяти и внимания, на фоне уменьшения интенсивности и выраженности вестибуло-атактического синдрома, снижении симптомов головокружения и сопутствующих симптомов. Препарат устраняет вестибулярные нарушения, снижает патологические соматосенсорные симптомы, позитивно влияет на кохлеарные расстройства, улучшает слух. Бетагистин хорошо переносится больными. Таким образом сочетанная терапия антигипертензивными средствами и бетагистином является оправданной и целесообразной в лечении больных с АГ, которая сопровождается неврологической симптоматикой, венозной ДЭ с вестибуло-атактической дисфункцией.

В условиях прогрессирующей ишемии патогенетически обоснованным представляется применение фармакотерапии, обеспечивающей антигипоксический, антиоксидантный и вазопротекторный эффекты. Общность развития ишемического повреждения органов-мишеней и высокая коморбидная нагрузка у пациентов с болезнями системы кровообращения требуют универсального цитопротектора с выраженными нейро-, кардио- и ангиопротекторными эффектами, антиоксидантными свойствами и хорошей сочетаемостью с препаратами основной терапии. Одним из таких препаратов является мельдоний. Двадцатилетний опыт клинического применения мельдония свидетельствует о расширении спектра его терапевтического применения на основании результатов многочисленных клинических исследований, проведенных в исследовательских центрах Украины и стран ближнего и дальнего зарубежья. Аспекты

клинического применения мельдония и профиль его безопасности хорошо изучены. Клинические исследования продемонстрировали, что у больных пожилого возраста с разными формами хронической цереброваскулярной патологии мельдоний уменьшал периферическое сопротивление сосудов, устранял вазоспазм, улучшал когнитивные функции [2, 7, 11]. У лиц с сахарным диабетом 2 типа лечение мельдонием позволило снизить дозу липидо- и сахароснижающих препаратов [14]. По данным исследований, включавших пациентов с артериальной гипертензией, применение мельдония в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня АД, а также увеличению количества лиц с целевым уровнем АД [13, 15]. Положительное влияние мельдония на деятельность сердечно-сосудистой системы по карнитин-зависимому механизму благоприятно сказывается на мозговом кровообращении вследствие усиления деятельности сердца, снижении потребности сердца и скелетной мышцы в кислороде. Одновременно реализуются зависимые от оксида азота механизмы действия препарата и положительное влияние на функциональную способность гладкомышечных клеток стенки кровеносных сосудов, в том числе в мозге. Учитывая доказанное положительное влияние мельдония на сердечно-сосудистую систему, первые исследования возможности использования препарата в лечении заболеваний ЦНС были посвящены изучению его влияния на мозговое кровообращение. В течение последних лет накоплены данные об участии мельдония в процессах нейропротекции (предотвращение гибели нервных клеток в условиях воздействия вредных факторов или болезни) и нейропластичности (выздоровление, уменьшение или исчезновение признаков заболевания, восстановление или уменьшение последствий утраченных функций). Мельдоний — структурный аналог γ -бутиробетаина. Это средство с уникальным комплексным механизмом действия на нейрометаболические процессы в нейронах и регуляцию сосудистого тонуса, принципиально отличающимся от таких других препаратов нейропротекторного, ноотропного и вазотропного типа действия.

Целями фармакологического воздействия в условиях ишемии и гипоксии, являющихся патофизиологической основой развития ДЭ, является ограничение процессов окисления жирных кислот и переход энергообеспечения клеток на окисление глюкозы, так как данный процесс требует меньшего количества кислорода и может рассматриваться как максимально физиологический в состоянии гипоксии. Достижению этих целей способствует использование мельдония метоната. В отличие от подавляющего большинства нейропротекторов мельдония метонат в условиях ишемии характеризуется максимальной селективностью действия, регуляторным влиянием на функцию митохондрий,

максимальной физиологичностью действия на нейроны и ЦНС в целом, способствует профилактике развития митохондриальной дисфункции. Поэтому мельдония метонат имеет направленное нейрометаболическое действие, является нейрорегулятором и нейроадаптором в широком смысле этих терминов. Особо следует подчеркнуть наличие у него выраженного комплексного вазотропного эффекта, имеющего в ангионеврологии особое значение. Мельдония метонат влияет на мозговое кровообращение (уменьшение периферического сосудистого сопротивления, улучшение капиллярного кровообращения и микроциркуляции) и на реологические свойства крови (торможение агрегации тромбоцитов, повышение эластичности мембраны эритроцитов) [6, 12], то есть воздействует на основные звенья патогенеза ДЭ, что не свойственно большинству других нейропротекторных средств.

В ряде работ подтверждена клиническая эффективность мельдония при хронических формах нарушений мозгового кровообращения, которые протекают по типу нейродегенеративной сосудистой деменции с ионным дисбалансом, экзоцитозом, оксидантным стрессом, экспрессией патологических протеинов, нарушениями холинергической нейротрансмиссии и других механизмов. В исследовании Абеулова и соавт. (2004) изучена возможность улучшения высших функций ЦНС, нарушенных вследствие ДЭ. Внутривенное введение 250 мг препарата дважды в сутки снизило частоту головных болей, уменьшило тошноту и вестибулярные нарушения. Кроме того, у больных улучшились память, внимание, уменьшилась истощаемость и увеличилась подвижность нервных процессов. Мельдоний оказался эффективным при лечении ДЭ, осложненной инсулинонезависимым сахарным диабетом [19]. Проведенная оценка клинической и антиоксидантной эффективности милдроната у больных ДЭ выявила, что у большинства больных ДЭ II стадии на фоне лечения мельдонием (ежедневно в течение 20 дней внутривенно капельно в дозе 5 мл 10 % раствора (500 мг) в 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия) произошло улучшение как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, в наибольшей степени — кохлеовестибулярного, астеноневротического и цефалгического синдромов. Выявлено положительное его влияние на когнитивные функции больных ДЭ, по данным нейропсихологического исследования, что позволяет сделать вывод о нейротрофическом или нейропластическом действии препарата. Установлен комплексный поликомпонентный эффект мельдония в отношении патологических симптомов в рамках ДЭ, а именно ослабление проявлений когнитивных нарушений (улучшение оперативной памяти, внимания, концентрации), цефалгического и астенического синдромов, нормализация психоэмоционального баланса, реологи-

ческих свойств крови и гемодинамических параметров [8, 16, 19, 22]. Достаточно редким для препаратов нейропротекторного типа действия клиническим эффектом является уменьшение проявлений двигательных расстройств при ДЭ — улучшение показателей устойчивости и походки за счет улучшения взаимодействия кортико-субкортикально-стволовых механизмов.

Основные клинические преимущества мельдония при лечении ДЭ: комплексное влияние на когнитивную, психоэмоциональную и двигательную симптоматику, положительное действие в отношении цефалгических и астенических проявлений, высокий уровень безопасности; доступная цена [3].

Под нашим наблюдением находились 64 пациента (45 мужчин и 19 женщин) с ДЭ II стадии как проявлением атеросклероза прецеребральных и интрацеребральных артерий в сочетании с артериальной гипертензией. Длительность основного сосудистого процесса — гипертонической болезни — составляла (10 ± 2) года. У всех пациентов была исключена органическая неврологическая патология другого генеза. Клиническая картина пациентов была представлена следующими синдромами: цефалгическим, вестибулярным, атактическим, пирамидной недостаточности, астеническим и астенодепрессивным. Все пациенты принимали базисную терапию (согласно клиническим протоколам диагностики и лечения больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения), включающую антигипертензивные и липидоснижающие препараты, дезагреганты. Во время курса лечения исключалась терапия психотропными препаратами. Пациенты принимали мельдония метонат ежедневно в течение 7 дней внутривенно в дозе 5 мл (500 мг) и таблетки бетагистина дигидрохлорида по 24 мг дважды в сутки в течение 20 дней. Клиническую эффективность терапии оценивали на основании динамики показателей шкалы депрессии Бека; шкал самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина; шкалы астенического состояния.

В результате терапии у 80 % пациентов значительно уменьшились раздражительность, чувство тревожности, астенические проявления, улучшился фон настроения. Оценка качества жизни в динамике лечения показала улучшение всех показателей. Значительно улучшились оценки по следующим параметрам: физическое и психоэмоциональное благополучие, работоспособность, повысились удовлетворенность своей личностью и показатель духовной реализации. У больных отмечали признаки уменьшения расстройств мозгового кровообращения в виде нормализации вестибулярных нарушений, позитивного влияния на кохлеарные расстройства, улучшение слуха, уменьшение

патологических сомато-сенсорных расстройств, уменьшение выраженности головокружений, нистагма, атаксии, патологической глазодвигательной симптоматики. Также отмечено уменьшение вегетативной дисфункции, в том числе уменьшение вегетососудистых пароксизмов, улучшение сна. Лечение характеризовалось безопасностью и хорошей переносимостью. Также не отмечалось нежелательных взаимодействий с другими препаратами (антигипертензивными средствами и антиагрегантами).

Одним из наиболее перспективных с позиции доказательной медицины нейропротективных препаратов является цитиколин — единственный из нейропротекторов, который включен в европейские рекомендации по лечению инсульта (ESO). Он способствует повышению уровня мозговой деятельности, снижению уровня амнезии, улучшению состояния при когнитивных, сенситивных и моторных расстройствах, которые наблюдаются при ишемии мозга.

Для дальнейшего длительного лечения больным был назначен цитиколин, в виде удобного для применения орального раствора, который в объеме 1 мл содержит 104,5 мг цитиколина натрия. Биодоступность такой формы препарата при оральном применении практически соответствует его парентеральному введению. Рекомендованная доза составляла 5—10 мл (500—1000 мг) в сутки в течение 45 дней.

Таким образом, мельдоний и бетагистина дигидрохлорид улучшают нейропротекторную фармакотерапию хронических нарушений мозгового кровообращения, и прежде всего ДЭ. С учетом проблемного характера лечения данной патологии, трудностей в выборе стратегии и тактики ее терапии появление мельдония следует рассценивать как обнадеживающую инновацию в ангионеврологии. Бетагистина дигидрохлорид может быть рекомендован к медицинскому применению как эффективный и безопасный препарат для лечения головокружений вследствие хронической вертебробазилярной сосудистой недостаточности. Удобная для применения в домашних условиях форма современного хорошо известного нейропротектора цитиколина в виде орального раствора способствует эффективному, длительному и безопасному лечению хронических ишемических нарушений головного мозга. Своевременный и адекватный выбор терапевтической тактики при упомянутых видах поражения мозга позволит предупредить прогрессирование нейропсихологических нарушений и обеспечит положительную динамику нарушений в интеллектуально-мнестической, эмоционально-мотивационной и двигательной сфере.

Литература

1. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение // Справочник практического врача. — 2004. — Т.3. — С. 18—23.
2. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // Consilium Medicum. — 2004. — Т.6, №8. — С. 598—601.
3. Бурчинский С.Г. Нейрональные и сосудистые механизмы в стратегии нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения // Междунар. неврол. журн. — 2012. — №7 (53). — С. 15—19.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. Consilium medicum (спецвып. «Неврология»). — 2003. — С. 18—25.
6. Дамброва М., Дай Д., Лиепинш Э. и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса // Врач. дело. — 2004. — №2. — С. 34—38.
7. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. — 1999. — №4. — С. 4—11.
8. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // НейроNews. — 2012. — №2/1. — С. 50—54.
9. Дамулин И.В., Захаров В.В. Диагностика и лечение нарушений памяти и других высших мозговых функций у пожилых / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Универсум Паблишинг, 1997. — 254 с.
10. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2005. — 275 с.
11. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: Гэотар-Медиа, 2013. — 232 с.
12. Калвиньш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие // Terra Medica. — 2002. — №3. — С. 1—3.
13. Кузнецова С.М., Егорова М.С. Сердце и мозг: органы-мишени метаболической цитопротекции // Матер. междунар. научно-практ. конф. «Сердце и мозг». — Севастополь, 2012. — С. 46—53.
14. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С. Мультиמודальное влияние Вазопро на функциональное состояние сердца и мозга // Журн. неврол. им. Б.М. Маньковского. — 2013. — Т.1, N2. — С. 55—60.
15. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. — М.: Мед-практика, 2000. — 216 с.
16. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте // Рос. кардиол. журн. — 2009. — №4. — С. 54—61.
17. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией // Клини. медицина. — 2000. — №6. — С. 11—15.
18. Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // НейроNews. — 2008. — №3. — С. 76—77.
19. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната // Врач. — 2007. — №4. — С. 44—48.
20. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. — М.: Медицина, 1986. — 207 с.
21. Pantoni L., Garsia I. Pathogenesis of leukoaraiosis // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 652—659.
22. Stewart D.J. Clinical relevance of endothelial dysfunction in cardiovascular disorders // Agents & Action. — 1995. — Vol. 45. — P. 227—235.

I. A. ГРИГОРОВА, О. О. ТЕСЛЕНКО, А. О. ГРИГОРОВА

Харківський національний медичний університет

Сучасні підходи до терапії хронічних ішемічних порушень головного мозку

Серед цереброваскулярних захворювань особливу увагу приділяють дисциркуляторній енцефалопатії через прогресивне збільшення поширеності. Нині розглядають мультитерапевтичний підхід до її лікування з урахуванням стадії захворювання, тяжкості ішемічних розладів головного мозку. Препарати мельдонію та бетагістину поліпшують нейропротекторну фармакотерапію хронічних порушень мозкового кровообігу. З урахуванням проблемного характеру лікування цієї патології, труднощів з вибором стратегії і тактики її терапії появу зазначених вітчизняних препаратів слід розцінювати як обнадійливу інновацію в ангіоневрології. Вони можуть бути рекомендовані до застосування як ефективні та безпечні препарати для лікування хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, терапія, мельдоній, бетагістин.

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

Kharkiv National Medical University

Modern approaches for brain chronic ischemic disorders therapy

Discirculatory encephalopathy is placed high emphasis among cerebrovascular disorders due to its critical prevalence. Multitherapeutical approach is suggested taking into account the disease stage and ischemic attack severity. Meldonium and betahistinum improve neuroprotective pharmacotherapy of chronic brain circulation disorders. The introduction of the mentioned medicines is considered as an innovation for angioneurology taking into account the difficulties in treatment and strategy choice for the disorder. The medications may be recommended to administer as effective and safe medications for ischemic disorder treatment.

Key words: discirculatory encephalopathy, therapy, meldonium, betahistinum.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Кафедра неврології
Академія практикуючих неврологів
Медіамед

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ», яка відбудеться 24—25 вересня 2015 року в Києві.

До участі в конференції запрошуюються практичні лікарі — неврологи та нейрохірурги, сімейні лікарі, лікарі інших спеціальностей, наукові співробітники.

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ ПИТАНЬ НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Патогенез, клініка, діагностика та лікування гострого періоду інсульту
- Когнітивні та психоемоційні порушення при цереброваскулярній патології
- Критерії діагнозу, нові методи діагностики і лікування розсіяного склерозу
- Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань периферичної нервової системи
- Нейродегенеративні захворювання: хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера
- Епілепсія та неепілептичні пароксизмальні стани в неврології
- Фармакотерапія в неврології
- Якість життя та реабілітація пацієнтів із захворюваннями нервової системи

Місце проведення:

м. Київ, вул. Володимирська, 55 (великий конференц-зал Національної академії наук України).

Заявка на участь у науковій програмі до 1.06.2015 р.

Подання тез до 1.07.2015 р.

Реєстрація: на місці.

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ

01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17. Національний медичний університет, кафедра неврології.

E-mail: apn.neuro@gmail.com

Відповідальний секретар конференції

Довбонос Тетяна Анатоліївна

Тел. +38-091-902-61-08, +38-095-779-56-72; факс +380 (44) 224-58-61.

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;

- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

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 ті самі рубрики, за винятком вступу. 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, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрації 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 або JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок (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.). **Просимо обмежувати кількість джерел 40 працями.**

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 відповідей на запитання.

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

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

Статті надсилати на адресу:

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

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

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно 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) шля-
хом 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)