

ISSN 1998-4235

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

O. O. Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

№ 2 (39)  
2016

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 № 11 до наказу Міністерства освіти і науки України  
від 7 жовтня 2015 р. № 1021

Журнал зареєстровано в наукометричних  
системах РІНЦ та Google Scholar

Журнал внесено до загальнодержавної бази даних «Україніка наукова»,  
матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2016

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

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

# Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

---

## Редакційна рада

Ю. І. Головченко (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

---

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

І. А. Григорова (Харків)

О. А. Мяловицька (Київ)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

J. M. M. C. Ferro (Португалія)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

В. В. Кузнєцов (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 № 12-ВР від 27.05.2016 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. 13,25

Замовлення № 0216N

Наклад – 2000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 30.05.2016 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, 2016    © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2016

Передплатний індекс 96474

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

## ОГЛЯДИ

## 7 Клинический полиморфизм генетического дефицита энзимов цикла фолиевой кислоты

Д. В. МАЛЬЦЕВ, Л. В. НАТРУС, А. П. ЧУПРИКОВ, Ю. И. ГОЛОВЧЕНКО,  
Л. Г. КИРИЛЛОВА, Е. И. АСАУЛЕНКО, А. В. КЛИМЕНКО

*Clinical polymorphism of genetic enzymes deficiency of folic acid cycle*  
D. V. MALTSEV, L. V. NATRUS, A. P. CHUPRIKOV, Yu. I. GOLOVCHENKO,  
L. G. KIRILOVA, O. I. ASAULENKO, O. V. KLIMENKO

## ЛЕКЦІЇ

## 17 Актуальные проблемы в лечении пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом

Л. А. ДЗЯК, Е. С. ЦУРКАЛЕНКО

*Current problems of treatment patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*  
L. A. DZYAK, O. S. TSURKALENKO

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 27 Застосування уніфікованого алгоритму антигіпертензивної терапії для зниження ризику інсульту у хворих віком понад 55 років з імовірно резистентною артеріальною гіпертензією

К. М. АМОСОВА, Ю. В. РУДЕНКО

*Unified algorithm of antihypertensive therapy applying to reduce the risk of stroke in patients over 55 years with apparent treatment-resistant hypertension*  
K. M. AMOSOVA, Yu. V. RUDENKO

## 36 Оптимізація первинної профілактики хронічної ішемії мозку шляхом вивчення механізмів її розвитку

М. А. ТРИЩИНСЬКА

*Optimization of primary prevention of chronic cerebral ischemia by studying the mechanisms of its development*  
M. A. TRISCHINSKA

## 43 Комплексний підхід до оцінки помірних когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку

Л. Л. ЧЕБОТАРЬОВА, М. В. ГЛОБА, Л. М. СУЛІЙ, Г. К. ЧЕРВИЦЬ

*Comprehensive assessment of mild cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia*  
L. L. CHEBOTARIOVA, M. V. GLOBALA, L. M. SULIY, G. K. CHERVITS

## 50 Вплив імуномодулювальної терапії статинами на когнітивні функції та рівень С-реактивного білка в пацієнтів з фібриляцією передсердь

С. М. СТАДНИК

*The immunomodulatory affect of statin therapy on C-reactive protein and cognitive function in patients with atrial fibrillation*  
S. M. STADNIK

## 56 Гіпертензивні крововиливи в головний мозок

О. М. ГЕВ'ЯК

*Hypertensive intracerebral hemorrhages*  
O. M. HEVIK

## 62 Особливості когнітивного функціонування у хворих з наслідками черепно-мозкової травми

З. В. САЛІЙ, С. І. ШКРОБОТ

*Features of cognitive functioning in patients with cognitive consequences of brain injury*  
Z. V. SALII, S. I. SHKROBOT

## 67 Особливості ураження нервової системи при ревматоїдному артриті

О. В. ТКАЧЕНКО, Ю. Л. НАЙДЬОНОВА

*Features of the nervous system impairments in rheumatoid arthritis*  
O. V. TKACHENKO, Yu. L. NAIDENOVA

- 71 Клініко-нейровізуалізаційні предиктори прогресування інвалідизації при рецидивно-ремітивному розсіяному склерозі**  
Т. О. КОБИСЬ  
*Clinical and neuroimaging predictors of disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis*  
T. O. KOBYS
- 77 Лікування розладів сечовипускання у хворих на розсіяний склероз**  
З. І. ЗАВОДНОВА  
*Treatment of urination disorders in patients multiple sclerosis*  
Z. I. ZAVODNOVA
- 81 Сучасні аспекти лікування хворих на ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію**  
В. М. ЖДАНОВА, К. С. ЄГОРОВА, Л. В. ЗАДОЯНИЙ, А. О. ДЯДЕЧКО  
*Modern aspects of idiopathic intracranial hypertension patients management*  
V. M. ZHDANOVA, K. S. EGOROVA, L. V. ZADUYANYI, A. O. DIADECHKO
- 86 Стан загальноадаптивних та дезадаптивних реакцій при психосоматичних розладах у підлітків**  
О. І. МАСІК  
*The state of general-adaptive and maladaptive reactions in formation of psychosomatic disorders in adolescents*  
O. I. MASIK

## **ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ**

- 91 Ентеровірусний менінгіт — багатогранна проблема сучасної інфектології**  
А. Я. ОРФІН, А. М. ЗАДОРЖНИЙ, Н. М. ПРИКУДА  
*Enteroviral meningitis as a many-sided problem of modern Infectology*  
A. Ya. ORFIN, A. M. ZADOROZHNYI, N. M. PRYKUDA
- 96 Вибір оптимального методу оцінки больового синдрому в пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом**  
Л. С. МІЛЕВСЬКА-ВОВЧУК  
*Choice of optimal method for pain assessment in patients with chronic low back pain*  
L. S. MILEVSKA-VOVCHUK

## **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ**

- 101 Міофасціальний біль обличчя**  
М. М. ОРОС  
*Myofascial facial pain*  
M. M. OROS

## **ЦІКАВА НЕВРОЛОГІЯ**

- 106 Захоплююча неврологія: цікаві факти**  
ПІДГОТУВАЛИ Л. І. СОКОЛОВА, Т. І. ІЛЛЯШ  
*Exciting neurology: interesting facts*  
Prepared by L. I. SOKOLOVA, T. I. ILLIASH

## **З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ**

- 108 Друга конференція Європейської інсультної організації (10—12 травня 2016 р., Барселона, Іспанія)**  
ПІДГОТУВАЛА К. В. АНТОНЕНКО  
*2nd European Stroke Organisation Conference (10—12 May, Barcelona, Spain)*  
Prepared by K. V. ANTONENKO

**111 Оголошення**

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



Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, Л. В. НАТРУС<sup>1</sup>, А. П. ЧУПРИКОВ<sup>2</sup>,  
Ю. И. ГОЛОВЧЕНКО<sup>2</sup>, Л. Г. КИРИЛОВА<sup>3</sup>,  
Е. И. АСАУЛЕНКО<sup>2</sup>, А. В. КЛИМЕНКО<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования  
им. П. Л. Шупика, Киев

<sup>3</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев

## Клинический полиморфизм генетического дефицита энзимов цикла фолиевой кислоты

Генетический дефицит фолатного цикла — распространенная в популяции генетическая болезнь, связанная с широким клиническим фенотипом, охватывающим бесплодие у мужчин и женщин, пороки сердца и нервной системы во время внутриутробного развития, расстройства аутистического спектра у детей, аутоиммунные и аллергические заболевания в разные периоды онтогенеза, тяжелые нейродегенеративные и психические поражения, остеопороз у женщин в постменопаузальный период, атеросклероз и связанные с ним сосудистые катастрофы в третьей части жизни, а также онкологические осложнения. Велика доля неврологических и нейропсихических расстройств. Нарушения иммунитета могут быть недостающим звеном патогенетической связи между наличием генетической поломки и развитием ряда важных клинических проявлений при первичном дефиците фолатного цикла, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований в этом направлении.

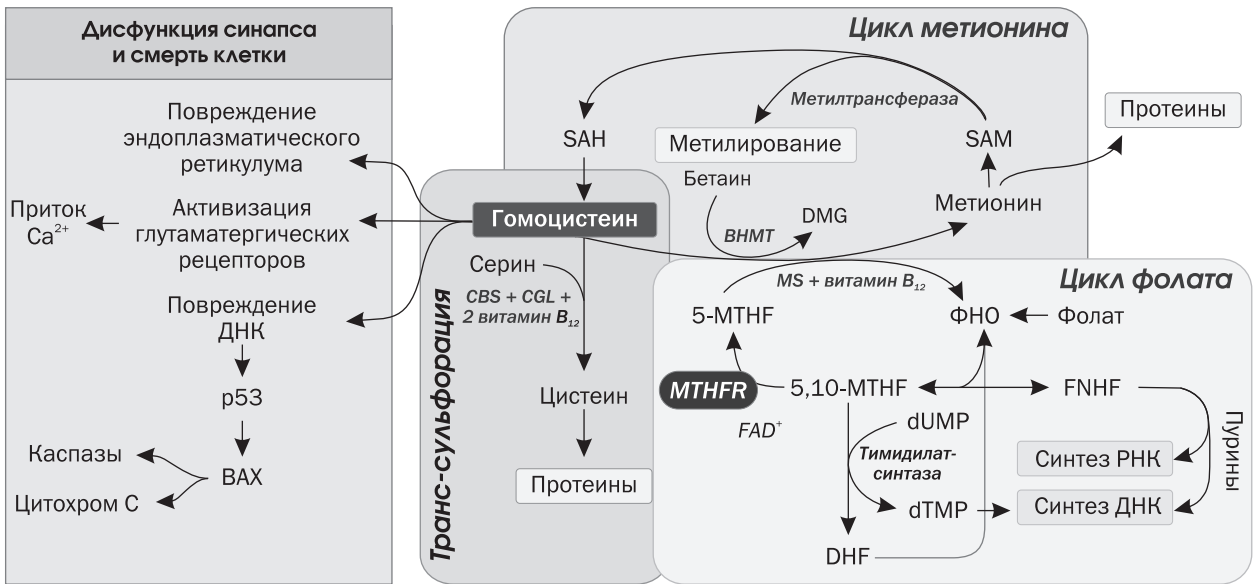
**Ключевые слова:** дефицит фолатного цикла, гипергомоцистеинемия, иммунодефицит.

Дефицит энзимов цикла фолиевой кислоты относится к когорте наиболее распространенных в популяции генетических болезней человека. Считают, что носителями хотя бы одного полиморфизма/мутации в генах фолатного цикла являются, по крайней мере, 30 % современного населения планеты. Контролируемые исследования, посвященные оценке клинической значимости генетического дефицита фолиевой кислоты, демонстрируют беспрецедентную гетерогенность проявлений — от пороков развития нервной системы во время внутриутробного периода до повышенного риска атеросклероза и связанных с этим цереброваскулярных событий в третьей части жизни. При дефиците фолатного цикла могут поражаться разные органы и системы, однако особенно велика доля неврологических и нейропсихических осложнений. Доказательная база указывает на необходимость рациональной диагностики первичного дефицита фолатного цикла в клинической практи-

ке. В Украине широко доступны соответствующие генетические тесты, которые можно выполнить в сжатые сроки и которые имеют низкую стоимость. Данный обзор посвящен всестороннему анализу клинико-генетических ассоциаций при первичном дефиците фолатного цикла, что, по нашему мнению, может помочь реализовать давно назревшую необходимость — внедрить генетическое тестирование в клиническую практику разных медицинских специалистов, включая неврологов и психиатров.

Как известно, цикл фолиевой кислоты реализуется благодаря функционированию трех ключевых ферментов: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR) и метионинсинтазы (MTR). Этот цикл функционирует в неразрывной связи с циклом метионина, в результате которого синтезируется гомоцистеин (рисунки). Показано, что этот метаболит оказывает токсическое воздействие на эндотелий сосудов, вызывая состояние эндотелиальной дисфункции, и нейроны ЦНС, индуцируя феномен синаптического дисбаланса и гибель нервных клеток. Нейротокси-

© Д. В. Мальцев, Л. В. Натрус, А. П. Чуприков, Ю. И. Головаченко,  
Л. Г. Кирилова, О. И. Асауленко, О. В. Клименко, 2016



**Рисунок.** Схематическое изображение взаимосвязанных биохимических циклов фолиевой кислоты и метионина в гомоцистеиновой теории

ческий эффект гомоцистеина связан с поражением нейронального эндоплазматического ретикулума, гиперактивацией глутаматных рецепторов с развитием эффекта глутаматергической эксайтотоксичности и повреждением молекул ДНК [2].

Известные замены нуклеотидов в генах ключевых энзимов фолатного цикла одними авторами обозначаются как мутации, другими — как полиморфизмы. В любом случае, при полиморфизмах/мутациях в генах ферментов фолатного цикла создаются условия для аномально повышенной выработки гомоцистеина — гипергомоцистеинемии, с которой связывают прогрессирование цереброваскулярной патологии в третьей части жизни [6] и нарушение развития нервной системы во время внутриутробного периода онтогенеза [32]. На данный момент описаны два основных полиморфизма в гене MTHFR, связанные с заменой цитозина на тимин в кодоне 677 (677 C > T; rs1801133) и аденина на цитозин в кодоне 1298 (1298 A > C; rs1801131). Недавно было заявлено о клинической значимости дополнительного полиморфизма MTHFR G1793A (rs2274976). Нарушения в гене MTHFR наиболее клинически значимы и приводят к наибольшему количеству неблагоприятных проявлений. В генах MTRR и MTR известны полиморфизмы, обусловленные заменой аденина на гуанозин (A > G) в кодонах 66 и 2756 соответственно. Недавно опубликованы данные про клиническую значимость дополнительного аллеля MTRR C524T.

Указанные полиморфизмы/мутации бывают гетеро- и гомозиготными. Гетерозиготные полиморфизмы обозначают как MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C, MTRR A/G и MTR A/G, а гомозиготные — как MTHFR 677 T/T, MTHFR 1298 C/C, MTRR G/G и MTR G/G. У одного человека в среднем может об-

наружиться от 1 до 4 полиморфизмов в генах фолатного цикла в разном состоянии. Метаболические нарушения чаще всего усугубляются по мере накопления генетических нарушений. Продемонстрированы кумулятивные эффекты полиморфизмов по отношению к клиническому фенотипу. В современных исследованиях изучают также значимость доминантной и рецессивной модели наследования полиморфизмов генов цикла фолиевой кислоты. Например, по отношению к замене MTHFR C677T доминантной моделью является система TT + T/C против CC, а рецессивной — соответственно CC + T/C против TT [10].

Согласно классическим представлениям патологии генов ферментов цикла фолиевой кислоты связывают с такими осложнениями, как гипергомоцистеинемия, атеросклероз, сердечно- и нервососудистые катастрофы [6], деменция в третьей части жизни [41], пороки развития плода, прежде всего нервной системы и сердца [32], патология беременности, в том числе множественные эпизоды спонтанных аборт [63], высокий риск развития некоторых опухолей, в частности рака толстой и прямой кишки [42], гепатоцеллюлярной карциномы [45], рака молочной железы [61], шейки матки [2, 64] и яичников [53], а также более тяжелое течение другой генетической патологии, включая синдром Дауна [55], в связи с нарушением метилирования ДНК (табл. 1).

В настоящее время благодаря стремительному накоплению новых доказательств значительно расширились взгляды на клиническую картину генетического дефицита фолатного цикла у людей.

Утвердились представления, что гипергомоцистеинемия, обусловленная генетическим дефицитом фолатного цикла, может приводить к наруше-

Таблиця 1

## Классические взгляды на разнообразие и клиническое значение полиморфизмов генов фолатного цикла у людей

Ген	Полиморфизм	Аллель нейтральный	Аллель риска	Проявления генотипа с аллелями риска
MTHFR	MTHFR: 677 C>T	C/C	C/T, T/T Частота — 30—40 %	Снижение функциональной активности фермента, 3-кратное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте, тромбоз, преэклампсия, отслойка плаценты. Антенатальная гибель плода, задержка и дефекты развития плода. Увеличение риска развития колоректальной аденомы в 3 раза при генотипе T/T. Риск развития рака молочной железы. Усиление побочных эффектов химиотерапии
	MTHFR: 1298 A>C	A/A	A/C, C/C Частота — 20—30 %	Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Повышение риска развития синдрома Дауна. Нарушение развития плода — незаращение нервной трубки
MTR	MTR: 2756 A>G	A/A	A/G, G/G Частота — 20—30 %	Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Повышение риска развития синдрома Дауна. Нарушение развития плода — незаращение нервной трубки
MTRR	MTRR: 66 A>G	A/A	A/A, G/G Частота — 20—30 %	Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Дефекты развития нервной трубки. Усиливает патологический эффект, ассоциированный с полиморфизмом гена MTHFR

нию развития головного мозга плода. Так, L. M. Marseglia и соавт. в клиническом контролируемом исследовании установили связь генотипов MTHFR A1298C и A1298C/C677T с аномалиями белого вещества полушарий большого мозга у новорожденных, а именно — перивентрикулярной демиелинизацией и утратой объема белого вещества вокруг желудочков с развитием викарной вентрикуломегалии [30].

Связь генетического дефицита фолатного цикла с гипергомоцистеинемией, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом сосудов и эссенциальной артериальной гипертензией получает новые доказательства. Y. Song и соавт. опубликовали результаты метаанализа данных 22 клинических исследований по типу случай — контроль, согласно которым генотип MTHFR C677T тесно ассоциирован с повышенным риском развития ишемического инсульта у людей в третьей части жизни [54].

Дефицит фолатного цикла влияет на развитие некоторых тяжелых нейродегенеративных заболеваний. V. Rai по результатам последнего метаанализа материалов 41 контролируемого клинического испытания выявил тесную ассоциацию генотипа MTHFR C677T и болезни Альцгеймера в третьей части жизни [46]. Результаты метаанализа данных 40 клинических исследований по типу случай — контроль Q. Peng и соавт. также демонстрируют явную связь генотипа MTHFR C677T и болезни Альцгеймера [41].

S. Garcia и соавт. в контролируемом исследовании с участием 140 пациентов (исследуемая группа) и 216 здоровых лиц (группа контроля) выявили тесную ассоциацию rs1801133 MTHFR со

спорадической формой болезни Паркинсона [16]. Y. Zhu и соавт. провели метаанализ результатов 15 контролируемых клинических исследований, продемонстрировав связь полиморфизма MTHFR C677T с болезнью Паркинсона среди европейцев, но не азиатов [68]. Результаты метаанализа L. Wu и соавт. (2013) свидетельствуют о тесной ассоциации генотипа MTHFR C677T и болезни Паркинсона как среди европейцев, так и азиатов [62]. Z. Todorović и соавт. продемонстрировали существенное возрастание сывороточной концентрации гомоцистеина у пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированной с генотипом MTHFR C677T, после назначения леводопы из-за негативного кумулятивного эффекта препарата и генетического нарушения [56]. M. Munisamy и соавт. в контролируемом исследовании установили, что при наличии аллеля MTHFR C677T применение антиконвульсантов разных фармакологических групп по поводу эпилептических синдромов приводит к резкому возрастанию уровня гомоцистеина в сыворотке крови, что ускоряет прогрессирование токсической энцефалопатии у пациентов с эпилепсиями [33].

A. Szaci и соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 437 пациентов (исследуемая группа) и 439 здоровых лиц (группа контроля) обнаружили тесную ассоциацию полиморфизмов MTHFR C677T и A1298C со спорадическим боковым амиотрофическим склерозом в гендер-зависимой манере, поскольку связь подтверждена только в женской популяции [52]. Результаты клинического испытания P. Kühnlein и соавт. указывают на ассоциацию генотипа MTHFR C677T и бокового амиотрофического склероза у немцев

без гендерных отличий [26]. Представляют интерес данные исследования С. Bellia и соавт., согласно которым полиморфизм MTHFR C677T связан с фенотипом латерального амиотрофического склероза, однако наличие указанного полиморфизма не коррелировало с феноменом повышенного содержания гомоцистеина в сыворотке крови и ликворе, что предполагает иной механизм повреждения нервных клеток при этой ассоциации [3]. Впервые о нарушенной активности ферментов, конвертирующих дериваты фолиевой кислоты, в ткани мозга при боковом амиотрофическом склерозе заявили Y. Yoshino и Y. Wakabayashi в 1983 г. [66].

Результаты последних клинических испытаний показывают, что генетический дефицит фолатного цикла — важный фактор риска ряда тяжелых психических расстройств у людей. А. Różycka и соавт. в исследовании по типу случай — контроль установили тесную ассоциацию полиморфизма MTHFR C677T и депрессии у женщин в постменопаузальный период в польской популяции [50]. V. L. Velichko и соавт. в контролируемом клиническом испытании выявили связь генотипа MTHFR C677T и униполярной депрессии среди украинцев [59]. А. Evinova и соавт. обнаружили ассоциацию генотипа MTHFR A1298C, но не C677T, и большой депрессии у словаков [14].

К. А. Roedklein и соавт. в контролируемом клиническом испытании показали отрицательную ассоциацию полиморфизма MTRR A66G и мигрени с аурой в американской популяции [49], что может объяснить снижение частоты и тяжести приступов головной боли в третьей части жизни, когда проявляется связь этого генетического нарушения с атеросклерозом и цереброваскулярными катастрофами.

Г. Nei и соавт. провели контролируемое клиническое исследование с участием 130 пациентов (исследуемая группа) и 80 здоровых лиц (группа контроля), продемонстрировав связь генотипа MTHFR C677T и ассоциированных с этим полиморфизмом низкой сывороточной концентрации фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии с шизофренией [19]. В другом контролируемом испытании М. А. El-Hadidy и соавт. установили ассоциацию генотипа MTHFR C677T с шизофренией и биполярным расстройством психики, причем наличие указанного полиморфизма было связано с более ранним клиническим дебютом биполярного расстройства [13]. Данные метаанализа, проведенного С. Y. Hu и соавт., подтверждают ассоциацию генотипа MTHFR C677T с шизофренией и биполярным расстройством в азиатской и африканской популяциях [20]. Метаанализ контролируемых клинических испытаний, подготовленный А. Nishi и соавт., указывает на тесную ассоциацию полиморфизма MTHFR C677T с шизофренией среди японцев [36]. Результаты контролируемого клинического исследования Y. Zhang и соавт. свидетельствуют о связи гено-

типа MTHFR C677T с повышенным риском развития шизофрении, нарушения функции эпизодической памяти и снижения плотности серого вещества головного мозга у китайцев [67]. В. Regland и соавт. выявили связь полиморфизма MTHFR C677T с шизофреноподобным психозом среди шведов [48], а J. Lochman и соавт. — с классической шизофренией в чешской популяции [29]. L. Kevege и соавт. идентифицировали ассоциацию генотипа MTHFR C677T с шизофренией, психотическими эпизодами и расстройствами настроения среди латышей [25]. О. Peerbooms и соавт. в контролируемом клиническом испытании установили, что наличие генотипа MTHFR C677T критически видоизменяет психотическую реакцию на экзогенные стрессовые факторы у носителей замены аминокислот Val158Met COMT [39]. Метаанализ результатов контролируемых клинических исследований, проведенный в 2011 г., подтверждает ассоциацию генотипа MTHFR C677T, но не A1298C, с шизофренией, биполярным расстройством и униполярной депрессией как среди азиатов, так и среди европейцев [40].

Результаты метаанализа D. Pu и соавт. 8 контролируемых клинических исследований по типу случай — контроль с участием 1672 пациентов свидетельствуют о тесной связи генотипа MTHFR C677T с расстройствами спектра аутизма у детей [43]. Результаты контролируемого клинического исследования N. S. Mohammad и соавт. с участием 138 психически больных детей демонстрируют, что аллель MTHFR C677T тесно ассоциирован с аутистическим спектром, а аллель MTHFR A1298C играет роль дополнительного отягощающего фактора. Авторы выявили, что полиморфизмы MTRR A66G и SHMT C1420T, напротив, имеют некоторое протективное значение [31]. S. P. Paşca и соавт. в контролируемом испытании установили, что аллель MTHFR C677T достоверно чаще выявляют у детей с аутизмом по сравнению с пациентами с нарушениями аутистического спектра, синдромом Аспергера, неклассифицированным и комплексным расстройствами психического развития. Также продемонстрированы типичные биохимические нарушения у психически больных детей с полиморфизмом MTHFR C677T [38]. Данные контролируемого клинического исследования T. Guo и соавт. с участием 186 детей (исследуемая группа) и 186 здоровых лиц (группа контроля) указывают на тесную ассоциацию расстройств спектра аутизма и полиморфизма MTHFR C677T, особенно варианта TT, в китайской популяции [18].

Известна связь генетического дефицита фолатного цикла со многими экстрацеребральными осложнениями. По результатам последнего дополненного метаанализа, генотип MTHFR C677T связан со сниженной плотностью костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости у европейцев в целом и особенно у женщин в постменопаузальный период, а также с

общим снижением плотности костной ткани среди лиц женского пола [28].

Продемонстрирована связь генетического дефицита фолатного цикла с некоторыми аутоиммунными болезнями человека, преимущественно с патологией, развивающейся по клеточному механизму согласно классификации Джелла и Кумбса. В. Cevik и соавт. в контролируемом клиническом испытании с участием 130 пациентов (исследуемая группа) и 150 здоровых лиц (группа контроля) установили тесную связь генотипа MTHFR C677T и рассеянного склероза среди турков [9]. N. Fekih Mrissa и соавт. выявили ассоциацию полиморфизма MTHFR A1298C, но не C677T, и рассеянного склероза в тунисской популяции [15]. В контролируемом исследовании с участием 180 пациентов (исследуемая группа) и 231 здорового лица (группа контроля) F. Naghibalhossaini и соавт. показали тесную ассоциацию полиморфизмов MTHFR C677T и A1298C с рассеянным склерозом, причем отмечен кумулятивный эффект накопления различных полиморфизмов в отношении риска развития аутоиммунного осложнения [34].

W. Boughrara и соавт. в исследовании по типу случай—контроль с участием 110 пациентов (исследуемая группа) и 110 здоровых лиц (группа контроля) установили тесную ассоциацию MTHFR A1298C с ревматоидным артритом [7]. S. Yigit и соавт. выявили связь полиморфизма MTHFR C677T с анкилозирующим спондилоартритом [65], а G. Kalkan и соавт. — с *alopecia areata* [24]. В контролируемом клиническом испытании с участием 106 пациентов (исследуемая группа) и 141 здорового лица (группа контроля) продемонстрирована ассоциация генотипа MTR A2756G с системной красной волчанкой в польской популяции. S. J. Carlus и соавт. в контролируемом исследовании выявили связь MTHFR C677T с ревмокардитом, сопровождающимся поражением сердечных клапанов [8].

Имеется доказательная база связи генетического дефицита фолатного цикла с аллергической патологией человека. T. Wang и соавт. провели метаанализ 26 контролируемых клинических исследований (16 когортных, 7 по типу случай—контроль и 3 перекрестно-секционных) и выявили ассоциацию генотипа MTHFR C677T и бронхиальной астмы [60]. L. L. Husemoen и соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали тесную связь генотипа MTHFR C677T с атопией у людей, причем уровень гомоцистеина не влиял напрямую на риск развития аллергических проявлений [21].

Генетический дефицит фолатного цикла негативно влияет на фертильность человека. H. Chen и соавт. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа 16 клинических исследований по типу случай—контроль с участием 1420 пациенток и 1408 лиц группы контроля, согласно

которым мутация MTHFR C677T связана с высоким риском спонтанных повторных прерываний беременности при доминантной (ТТ + СТ по сравнению с СС; отношение шансов (ОШ) 2,10; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,76—2,50), рецессивной (ТТ по сравнению с СС + СТ; ОШ 2,36; 95 % ДИ 1,92—2,90), гетерозиготной (СТ по сравнению с СС; ОШ 1,77; 95 % ДИ 1,32—2,37), гомозиготной (ТТ по сравнению с СС; ОШ 3,55; 95 % ДИ 2,76—4,56) и аддитивной (Т по сравнению с С; ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,64—2,05) моделях [10]. Q. Qi и соавт. в контролируемом клиническом исследовании выявили ассоциацию генотипа MTHFR C677T, но не A1298C, с синдромом поликистозных яичников у женщин, причем вариант ТТ оказался дополнительно связан с инсулинорезистентностью при синдроме поликистозных яичников [44]. Последний метаанализ результатов 26 контролируемых клинических испытаний свидетельствует о тесной связи генотипа MTHFR C677T с бесплодием у мужчин [17].

Укрепились представления о связи генетического дефицита фолатного цикла и канцерогенеза. Систематический обзор и метаанализ контролируемых клинических исследований, проведенные K. Yi и соавт. и охватывающие результаты 13 испытаний с изучением 677 случаев и 1191 контроль, показали ассоциацию MTHFR A1298C с цервикальным раком [64]. Результаты дополненного кумулятивного метаанализа Y. Wang и соавт. свидетельствуют о том, что генотипы MTHFR A1298C AC + CC связаны с развитием рака молочной железы в китайской популяции [61]. Метаанализ контролируемых клинических испытаний, проведенный C. Li и соавт., продемонстрировал ассоциацию MTHFR A1298C и хронического миелоцитарного лейкоза у людей [27]. L. Chen и соавт. по данным метаанализа клинических испытаний по типу случай—контроль, охватывающего 5757 случаев и 8501 контроль, установили, что генотип MTHFR C677T связан с раком желудка среди азиатов [11].

Дефицит фолатного цикла отягощает течение и повышает риск развития другой генетической патологии человека из-за нарушения процесса метилирования ДНК. Классическими считаются данные о связи дефицита ферментов цикла фолиевой кислоты и синдрома Дауна. Результаты последнего метаанализа 34 контролируемых клинических исследований подтверждают тесную ассоциацию полиморфизма MTHFR C677T и риска развития синдрома Дауна у людей [55]. M. F. Ismail и соавт. провели небольшое контролируемое испытание с участием 33 пациентов (исследуемая группа) и 15 здоровых лиц (группа контроля), результаты которого свидетельствуют о повышенном риске развития синдрома Тернера у детей, матери которых имеют генотип MTHFR A1298C [22] (табл. 2).

Чем объяснить широкий клинический фенотип генетического нарушения фолатного цикла, вклю-

Таблиця 2

## Ассоциация полиморфизмов генов цикла фолиевой кислоты и клинических проявлений

Полиморфизм	Клинический фенотип
MTHFR C677T	Атеросклероз сосудов, эссенциальная артериальная гипертензия, острые кардио- и цереброваскулярные события, нейродегенеративные и психические заболевания, включая аутистический спектр у детей и шизофрению у взрослых, а также многие аутоиммунные болезни, включая рассеянный склероз и ревматоидный артрит, а также остеопороз у женщин, бесплодие у мужчин и женщин, пороки развития нервной системы плода, повышенный риск синдрома Дауна, бронхиальная астма и атопия, онкологические осложнения, особенно рак толстой и прямой кишки, молочной железы, шейки матки, желудка, желчного пузыря и простаты, гепатоцеллюлярная карцинома, острый лимфобластный лейкоз, менингиомы и глиомы мозга, а также токсический эффект леводопы при болезни Паркинсона и антиконвульсантов при эпилептических синдромах
MTHFR A1298C	Отягощение полиморфизма MTHFR C677T, атеросклероз сосудов, эссенциальная артериальная гипертензия, острые цереброваскулярные события, некоторые аутоиммунные и онкологические осложнения (в том числе рак шейки матки и молочной железы, хронический миелолейкоз), повышенный риск синдрома Тернера, токсический эффект метотрексата при остром лимфобластном лейкозе
MTHFR G1793A	Болезнь Паркинсона, рак желчного пузыря и почки, неспецифический язвенный колит
MTRR A66G	Онкологические осложнения, особенно колоректальный рак, менингиома, рак молочной железы, а также атеросклероз сосудов, тромбоз глубоких вен, врожденные пороки развития сердца и нервной системы, повышенный риск синдрома Дауна, но снижение риска аутизма у детей, тяжести мигрени с аурой и ишемической болезни сердца в третьей части жизни
MTRR C524T	Врожденные пороки сердца
MTR A2756G	Онкологические осложнения, особенно ретинобластома, рак молочной железы, головы и шеи, желчного пузыря, множественная миелома, а также атеросклероз сосудов, бесплодие у мужчин, болезнь Паркинсона, системная красная волчанка, отягощение течения синдрома Дауна, но протективный эффект в отношении острого лимфобластного лейкоза у детей и колоректального рака у взрослых

чающий, на первый взгляд, не связанную между собой патологию, в том числе атеросклероз сосудов и цереброваскулярные катастрофы, нейродегенеративные процессы, психические заболевания, рассеянный склероз и другие аутоиммунные синдромы, аллергию, бесплодие и онкологические осложнения? Только метаболическим дефектом и связанной с этим гипергомоцистеинемией нельзя исчерпывающе объяснить гетерогенные проявления болезни. Нарушения иммунитета, ассоциированные с генетическим дефицитом фолатного цикла, могут быть недостающим звеном для объяснения широкого клинического фенотипа заболевания, поскольку в таком случае развивается преимущественно иммунозависимая патология. Хорошо известно, что атеросклероз и цереброваскулярные события тесно связаны с иммуновоспалительными процессами в организме человека. Церебральное локальное иммунное воспаление описано при нейродегенеративных болезнях и ключевых психических расстройствах человека. Аутоиммунные, аллергические и онкологические осложнения позиционируются как проявления первичных иммунодефицитов. Установлен ряд иммунозависимых форм бесплодия у людей, включая множественные эпизоды спонтанных аборт.

Известен первичный иммунодефицит, который обусловлен не менделевскими мутациями, а подобно дефициту фолатного цикла — накоплением генетических полиморфизмов. Речь идет о дефиците маннозосвязывающего белка, фенотип кото-

рого очень напоминает таковой нарушения фолатного цикла и включает, помимо инфекционного синдрома, быстрое прогрессирование атеросклероза и высокий риск сосудистых катастроф, множественные эпизоды спонтанных аборт, болезнь Альцгеймера и биполярное расстройство личности, ряд аутоиммунных проявлений, в том числе ревматоидный артрит, системную красную волчанку, ревмокардит и спондилоартрит, такие аллергические проявления, как бронхиальная астма и атопия, а также онкологические осложнения [5, 51] (табл. 3). Разительное сходство фенотипов первичного иммунодефицита и генетического метаболического расстройства может указывать на то, что при дефиците фолатного цикла формируется клинически значимая иммуносупрессия.

Наличие иммунодефицита при болезнях обмена веществ не является редкостью. Например, дефицит аденозиндезаминазы, пуриноклеозидфосфорилазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гликогеноз I типа. Имеется описание разнообразных нарушений иммунного статуса при дефиците фолиевой кислоты, которые могут быть в определенной степени экстраполированы на первичный дефицит фолатного цикла, для которого типична низкая концентрация или дисбаланс фолиевой кислоты в сыворотке крови. M. B. van der Weyden и соавт. выявили угнетение метаболизма лимфоцитов при фолатном дефиците, включающее нарушение дезоксирибонуклеотидного метаболизма и тимидилатного цикла [58]. C. Courtmanche и со-

Таблица 3

## Сравнительная характеристика фенотипов генетического дефицита фолатного цикла и первичного дефицита маннозосвязывающего белка

Признак	Дефицит фолатного цикла	Дефицит маннозосвязывающего белка
Инфекционный синдром	Сниженная резистентность к стрептококку [23], герпес-вирусам, вирусу кори и краснухи [35] у детей с аутизмом, ассоциированным с дефицитом фолатного цикла	Склонность к стрептококковой, нейссеральной, герпес-вирусной инфекции
Аутоиммунный синдром	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ревмокардит, спондилоартрит	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ревмокардит, спондилоартрит
Аллергический синдром	Бронхиальная астма, атопия	Бронхиальная астма, атопия
Психическая патология	Биполярное расстройство, депрессия, аутизм	Биполярное расстройство, панические атаки
Нейродегенеративная патология	Болезнь Альцгеймера	Болезнь Альцгеймера
Онкологический синдром	Острый лимфолейкоз, рак яичников, гепатоцеллюлярная карцинома и др.	Острый лимфолейкоз, рак яичников, гепатоцеллюлярная карцинома и др.
Иммуновоспалительные поражения	Неспецифический язвенный колит	Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона
Отягощение другой генетической патологии	Повышение риска развития и отягощение синдрома Дауна	Отягощение синдрома Дауна
Сосудистые поражения	Атеросклероз и связанные с этим осложнения	Атеросклероз и связанные с этим осложнения
Бесплодие	Множественные эпизоды спонтанных аборт	Множественные эпизоды спонтанных аборт
Гемокоагуляционные нарушения	Склонность к тромбозам	Склонность к тромбозам

авт. продемонстрировали, что фолатный дефицит приводит к угнетению пролиферации первичных CD8<sup>+</sup>-цитотоксических Т-лимфоцитов [12]. I. Abe и соавт. показали, что дефицит фолиевой кислоты приводит к уменьшению количества естественных киллеров, Т-лимфоцитов и В-клеток, но не базофилов и гранулоцитов [1]. А. М. Тгоен и соавт. установили, что неметаболизированная фолиевая кислота в сыворотке крови приводит к угнетению цитотоксичности естественных киллеров у женщин в постменопаузальный период [57]. N. Bhatnagar и соавт. описали панцитопению при тяжелом фолатном дефиците [4].

Кроме того, показано, что полиморфизмы/мутации генов фолатного цикла могут отягощать первичные иммунодефициты. С. Nucera и соавт. продемонстрировали, что именно гетерозиготные мутации MTHFR C677T и A1298C ответственны за развитие первичного антифосфолипидного синдрома при синдроме Ди Джорджи [37]. Поэтому представляется перспективным проведение специально спланированных исследований по оценке иммунного статуса при генетическом дефиците фолатного цикла.

Таким образом, первичный дефицит фолатного цикла — распространенная в популяции генетическая болезнь, которая оказывает выраженное негативное влияние на здоровье человека. Установ-

лен широкий клинический фенотип заболевания, охватывающий бесплодие у мужчин и женщин, пороки развития нервной системы плода, аутизм и расстройства аутистического спектра у детей, нейродегенеративные и психические поражения, аутоиммунную и аллергическую патологию во время разных этапов онтогенеза, остеопороз у женщин в постменопаузальный период, атеросклероз сосудов, эссенциальную артериальную гипертензию и связанные с этим острые кардио- и цереброваскулярные события в третьей части жизни, а также потенциально летальные онкологические осложнения. На характер клинической манифестации фолатного дефицита влияют природа генетического полиморфизма, кумулятивный эффект аллелей риска, возраст, пол, этническая принадлежность пациента, факторы внутренней и внешней среды, взаимодействие с другими генетическими поломками и медикаментозная терапия. Один и тот же полиморфизм может предрасполагать к одной патологии и защищать от развития другой. Некоторые ассоциированные болезни чаще встречаются среди азиатов, другие — среди европейцев. Украинская популяция — особенная в этом отношении, поскольку испытала влияние как европейского, так и азиатского генофонда. Поэтому представляет интерес проведение соответствующих популяционных исследований в Украине. Широкий клиниче-

ский фенотип болезни трудно объяснить исключительно метаболическим дефектом, причем результаты некоторых испытаний не подтверждают корреляцию установленной клинико-генетической ассоциации с уровнем гомоцистеина в биологических средах [3, 6]. Нарушения иммунитета могут

быть недостающим звеном патогенетической связи между наличием генетической поломки и развитием ряда важных клинических проявлений при первичном дефиците фолатного цикла, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований в этом направлении.

## Литература

1. Abe I., Shirato K., Hashizume Y. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats // *Environ. Health Prev. Med.* — 2013. — Vol. 18(1). — P. 78—84.
2. Badiga S., Johanning G. L., Macaluso M. et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN in the US post folic acid fortification era // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9(10) — e110093.
3. Bellia C., Bivona G., Caruso A. et al. MTHFR C677T allelic variant is not associated with plasma and cerebrospinal fluid homocysteine in amyotrophic lateral sclerosis // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2015. — Vol. 53(3). — e73—75.
4. Bhatnagar N., Wechalekar A., McNamara C. Pancytopenia due to severe folate deficiency // *Intern. Med. J.* — 2012. — Vol. 42(9). — P. 1063—1064.
5. Birbian N., Singh J., Jindal S. K. et al. Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population // *Dis. Markers.* — 2012. — Vol. 32(5). — P. 301—308.
6. Borges M. C., Hartwig F. P., Oliveira I. O., Horta B. L. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2016. — Vol. 103(1). — P. 39—49.
7. Boughrara W., Aberkane M., Fodil M. et al. Impact of MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in the West Algerian population: A case-control study // *Acta Reumatol. Port.* — 2015. — Vol. 40(4). — P. 363—371.
8. Carlus S. J., Abdallah A. M., Bhaskar L. V. et al. The MTHFR C677T polymorphism is associated with mitral valve rheumatic heart disease // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2016. — Vol. 20(1). — P. 109—114.
9. Cevik B., Yigit S., Karakus N. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with multiple sclerosis in Turkish patients // *J. Investig. Med.* — 2014. — Vol. 62(8). — P. 980—984.
10. Chen H., Yang X., Lu M. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 293(2). — P. 283—290.
11. Chen L., Lu N., Zhang B. H. et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism and gastric cancer susceptibility: A meta-analysis of 5,757 cases and 8,501 controls // *Oncol Lett.* — 2015. — Vol. 10(2). — P. 1159—1165.
12. Courtemanche C., Elson-Schwab I., Mashiyama S. T. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in vitro // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 173(5). — P. 3186—3192.
13. El-Hadidy M. A., Abdeen H. M., Abd El-Aziz S. M., Al-Harrass M. MTHFR gene polymorphism and age of onset of schizophrenia and bipolar disorder // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 318483.
14. Evinova A., Babusikova E., Straka S. et al. Analysis of genetic polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and methylenetetrahydrofolate reductase in depressed patients in a Slovak (Caucasian) population // *Gen. Physiol. Biophys.* — 2012. — Vol. 31(4). — P. 415—422.
15. Fekih Mrissa N., Mrad M., Klai S. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism but not of C677T with multiple sclerosis in Tunisian patients // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2013. — Vol. 115(9). — P. 1657—1660.
16. García S., Coral-Vázquez R., Gallegos-Arreola M. P. et al. Association of the rs1801133 variant in the MTHFR gene and sporadic Parkinson's disease // *Folia Neuropathol.* — 2015. — 53(1). — P. 24—28.
17. Gong M., Dong W., He T. et al. MTHFR 677C>T polymorphism increases the male infertility risk: a meta-analysis involving 26 studies // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10(3). — e0121147.
18. Guo T., Chen H., Liu B. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and risk of autism in the Chinese Han population // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* — 2012. — Vol. 16(8). — P. 968—973.
19. Hei G., Pang L., Chen X. et al. Association of serum folic acid and homocysteine levels and 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with schizophrenia // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2014. — Vol. 94(37). — P. 2897—2901.
20. Hu C. Y., Qian Z. Z., Gong F. F. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism susceptibility to schizophrenia and bipolar disorder: an updated meta-analysis // *J. Neural. Transm. (Vienna).* — 2015. — Vol. 122(2). — P. 307—320.
21. Husemoen L. L., Toft U., Fenger M. et al. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? // *Int. J. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 35(4). — P. 954—961.
22. Ismail M. F., Zarouk W. A., Ruby M. O. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in Egyptian Turner Syndrome patients // *Acta Biochim. Pol.* — 2015. — Vol. 62(3). — P. 529—532.
23. Jyonouchi H., Geng L., Streck D. L., Toruner G. A. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study // *J. Neuroinflammation.* — 2012. — Vol. 9. — P. 4.
24. Kalkan G., Yigit S., Karakuş N. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation in patients with alopecia areata in Turkish population // *Gene.* — 2013. — Vol. 530(1). — P. 109—112.
25. Kevere L., Purvina S., Bauze D. et al. Homocysteine and MTHFR C677T polymorphism in children and adolescents with psychotic and mood disorders // *Nord. J. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 68(2). — P. 129—136.
26. Kühnlein P., Jung H., Farkas M. et al. The thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase is a possible risk factor for amyotrophic lateral sclerosis // *Amyotroph. Lateral. Scler.* — 2011. — Vol. 12(2). — P. 136—139.
27. Li C., Yichao J., Jiabin L. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of chronic myelogenous leukemia: a meta-analysis // *J. BUON.* — 2015. — Vol. 20(6). — P. 1534—1545.
28. Li H. Z., Wang W., Liu Y. L., He X. F. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and bone mineral density: an updated meta-analysis // *Mol. Genet. Genomics.* — 2016. — Vol. 291(1). — P. 169—180.
29. Lochman J., Plesnik J., Janout V. et al. Interactive effect of MTHFR and ADRA2A gene polymorphisms on pathogenesis of schizophrenia // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2013. — Vol. 34(8). — P. 792—797.
30. Marseglia L. M., Nicotera A., Salpietro V. et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms as antenatal risk factors of white matter abnormalities in two cohorts of late preterm and full term newborns // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 543134.
31. Mohammad N. S., Jain J. M., Chintakindi K. P. et al. Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism // *Psychiatr. Genet.* — 2009. — Vol. 19(4). — P. 171—176.

32. Morales de Machín A., Méndez K., Solís E. et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in mothers of children affected with neural tube defects // *Invest. Clin.* — 2015. — Vol. 56(3). — P. 284—295.
33. Munisamy M., Al-Gahtany M., Tripathi M., Subbiah V. Impact of MTHFR (C677T) gene polymorphism on antiepileptic drug monotherapy in North Indian epileptic population // *Ann. Saudi. Med.* — 2015. — Vol. 35(1). — P. 51—57.
34. Naghibalhossaini F., Ehyakonandeh H., Nikseresht A., Kamali E. Association Between MTHFR Genetic Variants and Multiple Sclerosis in a Southern Iranian Population // *Int. J. Mol. Cell. Med.* — 2015. — Vol. 4(2). — P. 87—93.
35. Nicolson G. L., Gan R., Nicolson N. L., Haier J. Evidence for Mycoplasma spp., Chlamydia pneumoniae, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders // *J. Neurosci. Res.* — 2007. — Vol. 85(5). — P. 1143—1148.
36. Nishi A., Numata S., Tajima A. et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 2014. — Vol. 40(5). — P. 1154—1163.
37. Nucera C., Vaccaro M., Moleti M. et al. Antiphospholipid antibodies syndrome associated with hyperhomocysteinemia related to MTHFR Gene C677T and A1298C heterozygous mutations in a young man with idiopathic hypoparathyroidism (DiGeorge syndrome) // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91(6). — P. 2021—2026.
38. Paşca S. P., Dronca E., Kaucsár T. et al. One carbon metabolism disturbances and the C677T MTHFR gene polymorphism in children with autism spectrum disorders // *J. Cell. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 13(10). — P. 4229—4238.
39. Peerbooms O., Rutten B. P., Collip D. et al. Evidence that interactive effects of COMT and MTHFR moderate psychotic response to environmental stress // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2012. — Vol. 125(3). — P. 247—256.
40. Peerbooms O. L., van Os J., Drukker M. et al. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? // *Brain. Behav. Immun.* — 2011. — Vol. 25(8). — P. 1530—1543.
41. Peng Q., Lao X., Huang X. et al. The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's disease: evidence based on 40 case-control studies // *Neurosci. Lett.* — 2015. — Vol. 586. — P. 36—42.
42. Promthet S., Pientong C., Ekaklaksananan T. et al. Risk factors for rectal cancer and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in a population in Northeast Thailand // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13(8). — P. 4017—4023.
43. Pu D., Shen Y., Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis // *Autism Res.* — 2013. — Vol. 6(5). — P. 384—392.
44. Qi Q., Zhang H., Yu M., Wang X. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* — 2015. — Vol. 32(3). — P. 400—404.
45. Qi X., Sun X., Xu J. et al. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population // *Tumour. Biol.* — 2014. — Vol. 35(3). — P. 1757—1762.
46. Rai V. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphism and Alzheimer Disease Risk: a Meta-Analysis // *Mol. Neurobiol.* — 2016. Jan 28. [Epub ahead of print].
47. Rai V., Yadav U., Kumar P. et al. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and down syndrome risk: a meta-analysis from 34 studies // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9(9). — e108552.
48. Regland B., Germgård T., Gottfries C. G. et al. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis // *J. Neural. Transm. (Vienna).* — 1997. — Vol. 104(8—9). — P. 931—941.
49. Roeklein K. A., Scher A. I., Smith A. et al. Haplotype analysis of the folate-related genes MTHFR, MTRR, and MTR and migraine with aura // *Cephalalgia.* — 2013. — Vol. 33(7). — P. 469—482.
50. Różycka A., Słopeń R., Słopeń A. et al. The MAOA, COMT, MTHFR and ESR1 gene polymorphisms are associated with the risk of depression in menopausal women // *Maturitas.* — 2016. — Vol. 84. — P. 42—54.
51. Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Vikingsson A. et al. Low mannose binding lectin predicts poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis. A prospective study // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28(4). — P. 728—734.
52. Sazci A., Ozel M. D., Emel E., Idrisoglu H. A. Gender-specific association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with sporadic amyotrophic lateral sclerosis // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* — 2012. — Vol. 16(7). — P. 716—721.
53. Singh A., Pandey S., Pandey L. K., Saxena A. K. In human alleles specific variation of MTHFR C677T and A1298C associated «risk factor» for the development of ovarian cancer // *J. Exp. Ther. Oncol.* — 2015. — Vol. 11(1). — P. 67—70.
54. Song Y., Li B., Wang C., Wang P. et al. Association between 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-analysis // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2016. — Vol. 25(3). — P. 679—687.
55. Sukla K. K., Jaiswal S. K., Rai A. K. et al. Role of folate-homocysteine pathway gene polymorphisms and nutritional cofactors in Down syndrome: A triad study // *Hum. Reprod.* — 2015. — Vol. 30(8). — P. 1982—1993.
56. Todorović Z., Džoljić E., Novaković I. et al. Homocysteine serum levels and MTHFR C677T genotype in patients with Parkinson's disease, with and without levodopa therapy // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 248(1—2). — P. 56—61.
57. Troen A. M., Mitchell B., Sorensen B. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women // *J. Nutr.* — 2006. — Vol. 136(1). — P. 189—194.
58. Van der Weyden M. B., Hayman R. J. et al. Folate-deficient human lymphoblasts: changes in deoxynucleotide metabolism and thymidylate cycle activities // *Eur. J. Haematol.* — 1991. — Vol. 47(2). — P. 109—114.
59. Velichko V. L., Kudlach O. I., Shelepina O. A. A study of occurrence frequency of c677t polymorphism of the gene mthfr and plasma folate levels in patients with unipolar depression // *Lik. Sprava.* — 2015. — Vol. (1—2). — P. 156—157.
60. Wang T., Zhang H. P., Zhang X. et al. Is Folate Status a Risk Factor for Asthma or Other Allergic Diseases? // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2015. — Vol. 7(6). — P. 538—546.
61. Wang Y., Yang H., Duan G. et al. MTHFR gene A1298C polymorphisms are associated with breast cancer risk among Chinese population: evidence based on an updated cumulative meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8(11). — P. 20146—20156.
62. Wu Y. L., Ding X. X., Sun Y. H. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis // *J. Neurol. Sci.* — 2013. — Vol. 335(1—2). — P. 14—21.
63. Yang Y., Luo Y., Yuan J. et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2015. [Epub ahead of print].
64. Yi K., Yang L., Lan Z., Xi M. The association between MTHFR polymorphisms and cervical cancer risk: a system review and meta analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. Feb 15. [Epub ahead of print].
65. Yigit S., Inanir A., Tural S. et al. The effect of IL-4 and MTHFR gene variants in ankylosing spondylitis // *Z. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 74(1). — P. 60—66.
66. Yoshino Y., Wakabayashi Y. Activities of folate-derivative converting enzymes in the brain of patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Rinsho Shinkeigaku.* — 1983. — Vol. 23(7). — P. 563—569.
67. Zhang Y., Yan H., Tian L. et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with schizophrenia and its effect on episodic memory and gray matter density in patients // *Behav. Brain. Res.* — 2013. — Vol. 243. — P. 146—152.
68. Zhu Y., Zhu R. X., He Z. Y. et al. Association of MTHFR C677T with total homocysteine plasma levels and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis // *Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 36(6). — P. 945—951.

Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, Л. В. НАТРУС<sup>1</sup>, А. П. ЧУПРИКОВ<sup>2</sup>, Ю. І. ГОЛОВЧЕНКО<sup>2</sup>,  
Л. Г. КИРИЛОВА<sup>3</sup>, О. І. АСАУЛЕНКО<sup>2</sup>, О. В. КЛИМЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

<sup>3</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Київ

## Клінічний поліморфізм генетичного дефіциту ензимів циклу фолієвої кислоти

Генетичний дефіцит фолатного циклу — поширене в популяції генетичне захворювання, пов'язане з широким клінічним фенотипом, який охоплює безпліддя у чоловіків і жінок, вади серця та нервової системи під час внутрішньоутробного розвитку, розлади аутистичного спектра в дітей, аутоімунні та алергійні захворювання в різні періоди онтогенезу, тяжкі нейродегенеративні та психічні ураження, остеопороз у жінок у постменопаузальний період, атеросклероз і пов'язані з ним судинні катастрофи в третій частині життя, а також онкологічні ускладнення. Великою є частка неврологічних і нейропсихічних розладів. Порушення імунітету можуть бути невідомою ланкою патогенетичного зв'язку між наявністю генетичної поломки і розвитком низки важливих клінічних виявів при первинному дефіциті фолатного циклу, що обґрунтовує необхідність проведення додаткових досліджень у цьому напрямі.

**Ключові слова:** дефіцит фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемія, імунодефіцит.

D. V. MALTSEV<sup>1</sup>, L. V. NATRUS<sup>1</sup>, A. P. CHUPRIKOV<sup>2</sup>, Yu. I. GOLOVCHENKO<sup>2</sup>,  
L. G. KIRILOVA<sup>3</sup>, O. I. ASAULENKO<sup>2</sup>, O. V. KLIMENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

<sup>3</sup> Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine, Kyiv

## Clinical polymorphism of genetic enzymes deficiency of folic acid cycle

The genetic deficiency of folate cycle is common in the population genetic disease associated with a wide clinical phenotype, which covers infertility in men and women, heart and nervous system abnormalities during fetal development, autism spectrum disorders in children, autoimmune and allergic diseases in different periods of ontogeny, severe neurodegenerative and psychiatric injury, osteoporosis in postmenopausal women, atherosclerosis and associated cardio- and cerebrovascular catastrophes in the third part of life, as well as — oncological complications. It causes the large proportion of neurological and neuropsychiatric disorders. Violations of immunity may be the missing link of pathogenetic association between genetic damage and the development of a number of important clinical manifestations of primary deficiency of folate cycle, which justifies the need for further research in this direction.

**Key words:** deficiency of folate cycle, hyperhomocysteinemia, immunodeficiency.



Л. А. ДЗЯК, Е. С. ЦУРКАЛЕНКО

ГУ «Днепропетровская медицинская академия  
МЗ Украины», Днепр

## Актуальные проблемы в лечении пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом

Представлены современные взгляды на диагностику и лечение обострений рассеянного склероза с позиции доказательной медицины. При верификации у пациента релапса введение кортикостероидов следует начинать как можно раньше, что позволяет минимизировать остаточную инвалидизацию после релапса. Доказано, что длительность и тяжесть обострения, выраженность остаточных неврологических нарушений напрямую зависят от своевременности проведения курса кортикостероидов в адекватных дозировках. Короткие курсы высокодозированных кортикостероидов наиболее эффективны для лечения релапсов. Выбирая тактику ведения релапса, врач должен учитывать наличие противопоказаний к применению кортикостероидов. Альтернативные методы лечения должны быть рассмотрены у пациентов, которые ранее имели выраженные побочные эффекты либо являются резистентными к терапии кортикостероидами.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, релапс, кортикостероиды, пульс-терапия.

Рассеянный склероз (РС) — болезнь с высокой степенью гетерогенности [5], в связи с чем обострения заболевания (релапсы) могут возникать с разной частотой и обуславливать разную степень нарастания неврологической дисфункции [1, 10, 22]. Степень регресса симптоматики после релапса также существенно отличается. У одних пациентов могут развиваться значимые неврологические нарушения в течение первых лет после постановки диагноза (вследствие частых и/или тяжелых релапсов), у других инвалидизация может оставаться незначительной на протяжении нескольких десятков лет [4, 27, 35]. Прогностические факторы, связанные с прогрессированием инвалидизации, включают высокую частоту релапсов и неполное восстановление после них [7]. Болезнь-модифицирующая терапия (БМТ) снижает частоту обострений и уменьшает возникновение новых очагов, обнаруживаемых на магнитно-резонансной томограмме [18]. Многочисленные клинические исследова-

ния показали, что рано начатая БМТ отсрочивает развитие инвалидизации [25]. Однако даже применение длительной адекватной БМТ не гарантирует 100 % профилактики обострений [3, 14, 28, 39], поэтому правильное распознавание релапсов и их ведение являются актуальной проблемой современной неврологии.

Острый релапс (экзацербация, обострение, атака или flare-up) — спонтанное возникновение новых или ухудшение ранее стабильных неврологических симптомов, приводящее к повышению оценки по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала оценки степени инвалидизации) как минимум на 0,5 балла и продолжающееся более 24 ч [8, 14,]. При обследовании должны быть исключены другие причины данного ухудшения (инфекционный процесс, особенно мочеполовой системы, повышение температуры тела, метаболические изменения, стресс).

Релапсы обычно возникают и разворачиваются в течение нескольких дней, средняя их продолжительность составляет от одной недели до одно-

© Л. А. Дзяк, О. С. Цуркаленко, 2016

го месяца. На ранних стадиях РС неврологические нарушения, связанные с нетяжелым обострением заболевания, могут полностью регрессировать без специального лечения [26]. Однако, как правило, без назначения своевременной специфической терапии сохраняется остаточная неврологическая симптоматика, приводящая к накоплению инвалидизации. Частота обострений — высоковариабельный показатель, однако в течение первых лет заболевания она в среднем составляет один эпизод в год [6]. С увеличением длительности заболевания и возраста пациента частота релапсов обычно уменьшается [30, 38].

Рецидивирующе-ремиттирующий РС (PPPC) — наиболее частая форма заболевания, для которой характерно чередование обострений с периодами клинической стабильности. Хотя релапсы чаще всего отмечают у пациентов с PPPC, они также могут встречаться как при первично-прогрессирующем, так и при вторично-прогрессирующем РС [32, 35]. При этих формах релапсы развиваются на фоне прогрессирующей инвалидизации, которая определяет прогрессирующие формы.

#### **Дифференциальная диагностика релапса и псевдорелапса**

Учитывая огромное разнообразие симптомов, разную их выраженность и тяжесть течения, а также необходимость своевременной патогенетической терапии, правильная верификация релапсов РС у пациентов имеет большое значение [16]. Клиницист должен четко дифференцировать псевдорелапс от истинной атаки. Систематические обзоры показали, что у 55 из 285 пациентов с РС, которые обратились в больницу за неотложной помощью, изначально диагностировано обострение заболевания, 40 % из этих пациентов не имели остро́го релапса и были неправильно диагностированы [9, 12, 17, 33, 40]. У большинства из них имела место инфекция мочевыводящих путей. Псевдорелапс (или псевдоэкзацербация) — это временное нарастание неврологического дефицита в результате метаболических или физиологических факторов, таких как реакция на тепло (феномен Ухтофа) или высокую температуру тела, воспаление в результате инфекции [32, 36]. Как только провоцирующие факторы будут устранены, неврологический статус пациента вернется к исходному. В идеале клиницист в первую очередь должен выполнить скрининг на инфекцию, если патоген идентифицирован, то необходимо проведение этиопатогенетической терапии и наблюдение за состоянием пациента в динамике, пока инфекция не разрешится, после чего проводят повторную оценку неврологического статуса. Гипертермия должна быть откорректирована при помощи антипиретических агентов. Типично псевдорелапс проявляется реактивацией ранее существовавших симптомов вследствие метаболиче-

ского или инфекционного стресса, приводящего к персеверации воспаления и локальному отеку, начинают клинически проявляться очаги, существовавшие ранее, но находившиеся в неактивном состоянии, в результате чего возобновляется и усугубляется прежняя неврологическая симптоматика [13, 24]. Иногда возникают новые неврологические симптомы (очаги, обуславливающие их возникновение, существовали ранее, однако не проявлялись клинически). Многие хронические симптомы РС, такие как депрессия, слабость и хроническая боль, могут транзиторно ухудшаться время от времени, однако такие ухудшения не считаются релапсом [16]. Возникновение общей слабости при отсутствии другой симптоматики также не может свидетельствовать о развитии обострения заболевания [34].

Сложность дифференциальной диагностики релапса и псевдорелапса заключается в том, что инфекция может быть триггером развития истинного релапса. В таком случае неврологические симптомы не уменьшаются, а сохраняются и даже нарастают при контроле гипертермии и после разрешения инфекции [8, 32].

Неправильная диагностика релапса негативно влияет на результаты лечения. Например, кортикостероиды — стандартная терапия, используемая для лечения релапсов, обладают противовоспалительными и умеренными иммуносупрессивными свойствами, что может вызывать развитие побочных явлений, в частности, ухудшение существующей инфекции вплоть до генерализации и развития фатальной инфекции [19, 26]. Для профилактики таких осложнений клиницист должен тщательно верифицировать релапс и оставаться настороженным в отношении наличия инфекционного процесса.

#### **Выявление и документирование остро́го релапса**

Клиницист должен объяснить пациенту важность своевременной верификации релапсов и необходимость немедленно сообщать лечащему врачу о любых новых симптомах или изменениях самочувствия. Высокая частота релапсов в первые несколько лет заболевания является независимым фактором риска быстрой инактивации [19, 21, 32]. Осведомленность об этом как пациента, так и клинициста позволит своевременно начать адекватную БМТ и выбрать оптимальную стратегию лечения в будущем.

Кроме того, очень важно мониторировать частоту релапсов для оценки эффективности БМТ и при необходимости изменить ее [15, 35]. Решение о коррекции превентивной терапии (замене препарата БМТ) должно основываться на комплексной оценке данных как клинических, так и магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая количество релапсов (которое не изменилось или

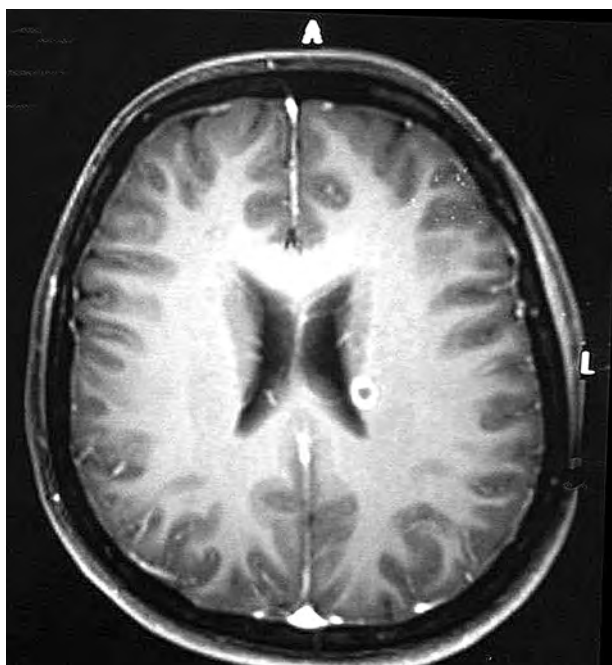
даже увеличилось после начала БМТ), высокую частоту релапсов (два или более в год), наличие тяжелых релапсов (сопровождающихся грубой остаточной инвалидизацией), признаки активности заболевания по данным МРТ (наличие новых или увеличение старых очагов, накапливающих контраст (рисунок), T2-гиперденсивные очаги, T1-гиподенсивные очаги); а также прогрессирование инвалидизации [11, 23, 35].

Необходимо оценивать данные МРТ в начале БМТ, через 6 и 12 мес. Также рекомендовано проведение МРТ после тяжелых релапсов для установления количества новых очагов. Выявление активных очагов на томограмме при отсутствии ухудшения клинической симптоматики (радиологически изолированный синдром) не может считаться обострением заболевания и не требует назначения специального лечения.

Очень важно документировать релапсы, их тяжесть и частоту, потому что эта информация необходима для принятия решения о тактике дальнейшего ведения пациента.

#### Терапевтические возможности лечения острых релапсов

В начале XX века терапией выбора острого релапса был постельный режим, так как считалось, что такая тактика приводит к скорейшему восстановлению утраченных функций и сокращению длительности атак. Первым препаратом для лечения обострений РС на основании результатов контролируемых исследований был адренокортикотропный гормон (АКТГ). Вторым препаратом, который до сих пор является золотым стандартом и



**Рисунок.** Перивентрикулярный очаг слева с кольцевидным накоплением контраста

остается последним, одобренным FDA для лечения рецидива РС, был внутривенный (в/в) метилпреднизолон (МП). Его эффективность по сравнению как с плацебо, так и с АКТГ, доказана во многих клинических исследованиях.

В исследовании G. Abbruzzese и соавт. [1], опубликованном в 1983 г., 60 пациентов были рандомизированы в две группы. Первая группа получала синтетический АКТГ в дозе 1 мг/сут в течение 15 сут, вторая — в/в МП в дозе 20 мг/кг массы тела в сутки первые 3 суток, затем в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки с 4-х по 7-е сутки, 5 мг/кг массы тела в сутки — с 8-х по 10-е сутки, 1 мг/кг массы тела в сутки — с 11-х по 15-е сутки. Не выявлено достоверных отличий между пациентами, получавшими АКТГ и МП. В ряде исследований сравнивали эффективность в/в МП в дозе 1 г/сут в течение 7 сут и внутримышечного (в/м) АКТГ в дозе 80, 60, 40, а затем 20 ЕД/сут в течение 7 сут. Установлено, что в/в МП ассоциировался с более быстрым темпом восстановления в первые несколько дней, однако на 28-е сутки эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой [1, 40]. Другие исследования также подтвердили эти выводы — эффективность и безопасность АКТГ (в/м в течение 14 сут) по сравнению с в/в МП (1 г/сут в течение 3 сут) для лечения острых рецидивов РС не имели существенного преимущества. На основании результатов этих исследований сделан вывод о том, что МП является перспективной альтернативой АКТГ при ведении обострений РС.

#### Кортикостероиды. Механизм действия

Механизм, посредством которого кортикостероиды приводят к ускоренному восстановлению, изучен не полностью, однако считают, что в основном он реализуется за счет иммунологических и противовоспалительных свойств. Основными эффектами кортикостероидов являются:

- уменьшение продукции медиаторов воспаления и выраженности локального отека, что способствует стабилизации проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повреждение которого происходит во время рецидивов (вследствие чего отмечается накопление контраста в очагах) [35];
- снижение активности клеточных и гуморальных аутоиммунных реакций, что уменьшает продукцию  $\gamma$ -интерферона, активность киллерных клеток и продукцию иммуноглобулина G;
- подавление продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов;
- снижение способности Т-клеток мигрировать в центральную нервную систему;
- активация избирательного апоптоза активированных иммунных клеток, которая приводит к элиминации патогенного клона эффекторных клеток, снижению хелперной активности и выраженности эффекторных реакций;

- снижение уровня активированных В-лимфоцитов с последующим уменьшением синтеза иммуноглобулина G в центральной нервной системе.

Учитывая тот факт, что олигодендроциты имеют кортикостероидные рецепторы, кортикостероиды также могут способствовать делению олигодендроцитов и ремиелинизации аксонов [37].

Во многих исследованиях доказано, что лечение кортикостероидами способствует более быстрому восстановлению [11, 20, 29]. Хотя используемые дозировки отличались в этих исследованиях, короткие курсы высокодозированных кортикостероидов (1 г/сут МП в течение 3—7 сут — пульс-терапия) показали наибольшую эффективность для лечения релапсов. В основном рекомендуется назначение МП, который отличается от преднизолона наличием метильной группы, что ускоряет его связывание с рецепторами и воздействие на клетки-мишени и обуславливает менее выраженное минералокортикоидное воздействие по сравнению с глюкокортикоидным, что способствует снижению частоты побочных явлений. МП способен проникать через ГЭБ, благодаря чему он оказывает как общее, так и местное противоотечное и противовоспалительное действие.

В двойном слепом исследовании, проведенном M. Fabian и соавт. [12], пациенты с PPPC были рандомизированы в группу плацебо или в/в МП с постепенным снижением дозы в течение 15 сут, начиная с дозы 15 мг/кг массы тела в сутки в 1—3-й день с ежедневным снижением до достижения дозы 1 мг/кг массы тела в сутки в 13—15-й день. После окончания слепой фазы исследования пациенты в группе плацебо также получали высокодозированный МП по той же схеме. После парентерального МП пациенты обеих групп получали пероральный преднизолон, начиная со 100 мг/сут, с постепенным снижением дозы в течение 120 сут. В этом исследовании высокодозированный МП ассоциировался с более быстрым восстановлением. У достоверно большего количества пациентов, получавших МП, отмечено улучшение по шкале EDSS по сравнению с группой плацебо в течение 10 сут. У этих пациентов также зафиксировали более короткие релапсы.

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективность 500 мг в/в МП сравнивали с плацебо у пациентов (n = 50) с рецидивами PPPC и у пациентов с атаками, накладывающимися на прогрессирующий РС [26]. Значительное улучшение отмечено в группе пациентов с PPPC, получавших в/в МП, по сравнению с плацебо в 1-ю и 4-ю неделю терапии. У пациентов с прогрессирующим РС также наблюдали значительное улучшение на 4-й неделе терапии по сравнению с плацебо [26].

Ускоренное восстановление после релапсов также отмечено при использовании высоких доз перорального (ПО) МП. В рандомизированном

двойном слепом исследовании, проведенном F. Sellebjerg и соавт. [31], пациенты, которые перенесли обострение в течение 28 сут или меньше (n = 26) получали ПО МП в дозе 500 мг/сут в течение 5 сут со снижением дозы в течение 10 сут или плацебо (n = 25). У пациентов, получавших высокие дозы ПО МП, отмечено значительное улучшение неврологического статуса по сравнению с исходным в отличие от группы плацебо, по визуальной аналоговой шкале и шкале EDSS через 1, 3 и 8 нед терапии. Промежуточные и низкие дозы кортикостероидов не продемонстрировали эффективности и не ассоциировались с ускорением восстановления [31, 32].

### **Пути введения кортикостероидов: внутривенно или перорально?**

Доказанной является необходимость использования высоких доз кортикостероидов, но продолжают дискуссии об оптимальном способе их введения.

Рандомизированное исследование высоких доз ПО МП по сравнению с в/в МП проведено V. M. Martinelli и соавт. в 2009 г. [25]. Сорок пациентов были рандомизированы в две группы. Одна группа получала ПО МП в дозе 1 г/сут в течение 5 сут, другая — в/в МП в дозе 1 г/сут также в течение 5 сут. Оба препарата продемонстрировали статистически значимое влияние на уменьшение инвалидности и очагов, накапливающих гадовист, по данным МРТ, в течение долгого времени (как в 1-ю, так и на 4-ю неделю). Установлен сопоставимый уровень безопасности и профиль переносимости. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что ПО МП так же эффективен, как и в/в МП, для купирования релапсов РС. J.M. Burton и соавт. провели кокрановский обзор, оценивая эффективность в/в МП по сравнению с ПО преднизолоном для лечения острых рецидивов РС [7]. Этот анализ включал 4 исследования с участием в общей сложности 169 пациентов. Не выявлено статистически значимых различий в конечных точках исследований в зависимости от пути введения кортикостероидов. Высокие дозы преднизолона (1250 мг) были биоэквивалентными 1 г в/в МП. Однако из-за разных методологических подходов, недостаточного количества пациентов в исследованиях и отсутствия детальной информации (например, только в одном исследовании подробно описаны нежелательные явления), в кокрановском обзоре не сделаны окончательные выводы об оптимальном пути введения [7].

Нежелательные явления, связанные с кортикостероидами, выявлены во всех клинических исследованиях. Чаще всего это были бессонница [16, 25, 27, 31, 34], психические нарушения [25, 31] и желудочно-кишечные осложнения. Другие побочные эффекты включали задержку жидкости/отеки, повышенный уровень глюкозы в крови, по-

вышение артериального давления, головные боли, акне, сердцебиение, гипокалиемию, некроз головки бедренной кости. Знание побочных эффектов кортикостероидов имеет большое значение, так как индивидуальная чувствительность пациентов и переносимость пульс-терапии часто связаны с сопутствующими заболеваниями. Назначение кортикостероидов противопоказано, если пациенты имеют неконтролируемые сопутствующие заболевания, которые повышают вероятность развития побочных явлений. В связи с этим перед назначением пульс-терапии необходимо провести дополнительное обследование. Введение препаратов можно проводить в амбулаторных условиях, однако под обязательным ежедневным контролем клинициста.

### Адренкортикотропный гормон

Исследования последних лет показали, что АКТГ оказывает прямой противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект, реализуемый путем активации центральных и периферических меланокортиновых (МК) рецепторов, дополняющий его способность стимулировать высвобождение эндогенных кортикостероидов. АКТГ — агонист МК-рецепторов, связывается со всеми их типами. Связь с одним из них приводит к стимуляции стероидогенеза надпочечниками. МК<sub>1</sub>-рецепторы представлены в меланоцитах кожи, эпителиальных клетках, моноцитах, нейтрофилах, лимфоцитах, подоцитах почек, периакведуктальном сером веществе ЦНС, микроваскулярных эндотелиальных клетках, астроцитах и Шванновских клетках. МК<sub>2</sub>-рецепторы — это рецепторы надпочечниковых желез, посредством которых осуществляется стимуляция стероидогенеза. Они также расположены в остеобластах и коже. МК<sub>3</sub>- и МК<sub>4</sub>-рецепторы обнаружены в ЦНС: МК<sub>3</sub>-рецепторы — преимущественно в гипоталамусе и лимбической системе, МК<sub>4</sub>-рецепторы, одни из наиболее распространенных рецепторов ЦНС, — в коре, таламусе, гипоталамусе, стволе мозга, спинном мозге и астроцитах. МК<sub>5</sub>-рецепторы чаще всего выявляют в экзокринных железах и лимфоцитах [3, 33]. Очевидно, что система МК выполняет много регуляторных функций в организме человека, в том числе регулирует меланогенез и синтез глюкокортикоидов, контролирует потребление пищи, расход энергии, половую функцию, поведенческие реакции, внимание, память, обучение, и, что особенно важно для РС, обеспечивает нейропротекцию, иммунную модуляцию и противовоспалительные эффекты [33, 40]. Эти данные объясняют причину возобновления интереса к АКТГ в настоящее время. Появление относительно недорогих и достаточно эффективных кортикостероидов объясняет угасший интерес к этому препарату. Результаты проведенных в последнее время исследований свидетельствуют о перспективности и потенциал-

ной значимости агонистов меланокортиновой системы (таких как АКТГ) для лечения РС.

Плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали способность АКТГ ускорять восстановление после релапсов РС. Пациенты с релапсом РС (n = 197) получали АКТГ в течение 14 сут с уменьшением дозы (40 ЕД дважды в сутки в течение 7 сут с постепенным снижением дозы до минимальной (20 ЕД/сут) с 12-х по 14-е сутки). Выявлено ускоренное восстановление после релапсов по сравнению с плацебо. В метаанализе 12 исследований с участием 1714 пациентов оценили эффективность кортикостероидов и АКТГ. Применение обоих препаратов способствовало улучшению неврологических функций как на 8-е, так и на 30-е сутки после начала лечения, по сравнению с плацебо [3, 33].

В США FDA одобрило применение геля с медленным высвобождением АКТГ для лечения острых рецидивов РС. Гель можно вводить как в/м, так и подкожно, в дозе от 80 до 120 ЕД в течение 14—21 сут [15, 27]. Хотя данные клинических исследований не продемонстрировали явного преимущества геля, содержащего АКТГ, перед кортикостероидами в лечении релапсов РС [19, 22], существуют единичные сообщения об эффективности АКТГ у пациентов, устойчивых к кортикостероидам. Учитывая более широкий механизм действия АКТГ, возможно, в будущем будут получены более весомые доказательства этого факта. Преимуществом АКТГ является возможность его использования у пациентов с непереносимостью кортикостероидов [23, 24]. С этой точки зрения важным остается вопрос о потенциальных различиях в безопасности геля, содержащего АКТГ, и кортикостероидов. В целом АКТГ имеет сходный профиль нежелательных реакций, но не приводит к асептическому некрозу бедренной кости и даже снижает риск его развития за счет активации MC2Rs-рецепторов, локализованных в остеобластах, что способствует их созреванию и выживанию, повышая остеопroteкцию [40]. Однако эти данные получены в экспериментальных исследованиях и нуждаются в клиническом подтверждении. Представляет интерес изучение того, как эффекты АКТГ влияют на секрецию нейротрансмиттеров (норадреналина, ацетилхолина, дофамина), что может улучшить результаты лечения и, возможно, повлиять на течение прогрессирующих форм РС [31, 37].

На сегодняшний день пульс-терапия кортикостероидами остается золотым стандартом лечения релапсов РС [32]. Недостатком такой терапии является то, что стоимость геля, содержащего АКТГ, значительно дороже, чем стероидов. Потенциальные выгоды могут быть связаны с возможной эффективностью у пациентов, которые не реагируют на кортикостероиды либо не переносят их, и с положительным воздействием на кости посредством стимуляции дегидроэпиандростерона и минералокортикоидов.

### **Терапія другої лінії для пацієнтів з обостреннями розсіяного склероза, не чутливих до кортикостероїдів і адренкортикотропного гормону**

У деяких пацієнтів релапс РС не вдається купувати ні кортикостероїдами, ні АКТГ. В клінічних дослідженнях вивчено декілька альтернативних методів лікування, включаючи плазмаферез, циклофосфамід, внутривенний імуноглобулін G і наталізумаб. Доказальна база ефективності існує тільки для плазмафереза. В останньому керівництві Американської академії неврології, опублікованому в січні 2011 г., рекомендується використовувати плазмаферез як терапію другої лінії для лікування важких релапсів і релапсів, резистентних до терапії кортикостероїдами [8, 32].

#### **Плазмаферез**

Плазмаферез — процедура, в ході якої від цельної крові відокремлюють плазму і заміняють її донорською плазмою або розчином альбуміну, а також іншими компонентами (в основному еритроцитами і тромбоцитами), після чого повертають пацієнту [9, 20].

В дослідженні В. G. Weinschenker і співавт. [39] продемонстрували ефективність плазмаферезу у пацієнтів з РС, не піддаються лікуванню кортикостероїдами. Проведено сім процедур (54 мл/кг маси тіла) впродовж 2 тижнів. Після плазмаферезу у 42 % пацієнтів відзначено покращення порівняно з 5,9 % з групи плацебо. Ограниченням цього дослідження була неоднорідність вибірки.

Ефективність плазмаферезу продемонстрована також в інших дослідженнях, хоча багато з них були не плацебоконтрольованими. В одне з досліджень були включені стероїдо-резистентні пацієнти (n = 153), яким проведено плазмаферез. Через 6 міс після лікування у 59 % цих хворих відзначено зменшення неврологічного дефіциту [23]. Проведена ретроспективна оцінка результатів лікування пацієнтів з демієлінізуючими захворюваннями (рецидивуюче-ремітуючим і вторично-прогресуючим розсіяним склерозом), яким спочатку давали в/в МП, після чого їм було проведено плазмаферез. У 63 % пацієнтів спостерігали покращення за шкалою EDSS або збільшення гостроти зору [37].

Проведення плазмаферезу вимагає госпіталізації. Часто відзначаються небажані явища — гепарин-зв'язана тромбоцитопенія (9 %), карбункули (5 %), рідше зустрічаються анемія, гіпотензія, парестезії, гематоми [20, 23, 29].

#### **Внутривенні імуноглобуліни**

Хоча в/в імуноглобуліни (ІГ) одобрено FDA для лікування різних імунних порушень [11, 35],

они в даний час не затверджені для лікування гострих рецидивів РС. Незважаючи на те, що в літературі існують окремі повідомлення про ефективність лікування релапсів РС в/в ІГ, проведені дослідження не показали статистички значимого покращення після введення в/в ІГ, а також після додаткового лікування в/в ІГ після курсу в/в МП. Причина суперечок, пов'язаних з використанням в/в ІГ, може полягати в тому, що в більшості досліджень в/в ІГ вводили після проведення кортикостероїдної пульс-терапії, в результаті чого можливі відстрочені ефекти в/в МП могли перекривати або приховувати чисті ефекти в/в ІГ. В декількох дослідженнях [5, 35] отримані дані про перевагах комбінованого введення в/в ІГ з в/в МП порівняно з ізоляційним в/в МП у пацієнтів з оптикомієлітом, резистентним до кортикостероїдів. Внутривенний ІГ вводили в дозу 0,4 г/кг маси тіла впродовж 5 днів, потім щомісячно по 0,4 г/кг маси тіла впродовж 5 міс. Гострота зору відновилася достовірно краще у пацієнтів, яким давали в/в ІГ, порівняно з тими, яким давали тільки в/в МП. Небажані явища, пов'язані з в/в ІГ, включали головний біль і інфекції в місці введення. Внутривенний ІГ може бути альтернативним лікуванням релапсів тільки в тому випадку, якщо стероїди і плазмаферез протипоказані (в дозі 2 г/кг маси тіла впродовж 5—7 днів), але необхідно проведення масштабних плацебоконтрольованих досліджень, що оцінюють ефективність в/в ІГ [11].

#### **Вибір терапії**

Вибір тактики ведення релапсу, лікар в першу чергу повинен оцінити наявність протипоказань до застосування кортикостероїдів. К супутньому захворюванню, перебіг якого буде погіршуватися під впливом кортикостероїдів, відносять артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, язвенну хворобу, психічні розлади [6]. Необхідний індивідуальний підхід, щоб зменшити побічні ефекти, пов'язані з кортикостероїдами. Профілактичне лікування може запобігти деяким побічним ефектам. Пацієнтам рекомендують дотримуватися дієти з низьким вмістом натрію і високим — калію в час лікування стероїдами. Пацієнтам з цукровим діабетом в час пульс-терапії іноді потрібна корекція дози інсуліну або сахароснижуючих препаратів, яку проводять під контролем рівня глюкози в крові. Враховуючи те, що реакція пацієнтів на введення високих доз кортикостероїдів сильно варіює, тому її складно передбачити, а також високу частоту ускладнень з боку шлунка, всім пацієнтам в якості профілактики рекомендують призначати антациди або інгібітори протонної помпи, іноді — їх комбінацію [15, 31, 32]. Введення препара-

тов следует начать за день-два до начала пульс-терапии и продолжать в течение 10 сут после ее окончания. В случае возникновения бессонницы показано проведение симптоматической терапии в виде назначения снотворных препаратов. Перед началом введения кортикостероидов необходимо провести тест на беременность, так как их применения рекомендуют избегать во время первого триместра беременности и с осторожностью назначать в последующие триместры [35].

Альтернативные методы лечения должны быть рассмотрены у пациентов, которые ранее имели выраженные побочные эффекты либо являются резистентными к терапии кортикостероидами [40]. При введении достаточной дозы МП существенное уменьшение клинических проявлений отмечается уже после 2—4 инфузий, однако эффект пульс-терапии кортикостероидами может быть отсроченным, в связи с чем необходимо выждать 2 нед после последней дозы для верификации резистентности релапса к кортикостероидам. Таким пациентам может быть предложено лечение гелем, содержащим АКТГ, вводимым в/м или подкожно в дозе 80 ЕД/сут в течение 5—15 сут в зависимости от выраженности неврологической симптоматики [2, 13, 33]. В случае наличия у пациента риска развития асептического некроза бедренной кости также рекомендуется сделать выбор в пользу АКТГ из-за его механизма действия на остеобласты [25, 35]. Плазмаферез является эффективным для ведения релапсов, устойчивых к кортикостероидам. Рекомендуется проведение от 5 до 10 процедур через день [3]. Внутривенный ИГ можно рассматривать как препарат третьей линии для пациентов с релапсами, которым противопоказаны стероиды, АКТГ и плазмаферез [11].

При верификации у пациента релапса введение кортикостероидов следует начинать как можно раньше (максимум — в течение недели после возникновения первых симптомов обострения), что позволяет минимизировать остаточную инвалидизацию после релапса. Доказано, что длительность и тяжесть обострения, выраженность остаточных неврологических нарушений напрямую зависят от своевременности проведения курса кортикостероидов в адекватных дозировках.

Нет единого мнения относительно минимальной эффективной дозы, длительности лечения и пути введения системных кортикостероидов при релапсе РС. Обычно рекомендуют использовать в качестве терапии первой линии в/в МП в дозе 1 г/сут на 400 мл физиологического раствора в течение 5 сут (возможно введение 1000 мг однократно или по 500 мг МП дважды в сутки — утром и в обед). Также возможно использование коротких курсов дексаметазона в/м, обладающего эффектами, сходными с МП. Введение начинают с высокой дозы, которую постепенно снижают (1—2-е сутки — 32 мг, 3-и—4-е сутки — 16 мг, 5—7-е сутки — 8 мг). По

данным некоторых авторов, противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты у дексаметазона даже более выражены, чем у МП. При тяжелых релапсах возможно продление курса лечения до 7 сут. Как показано в исследованиях последних лет, отсутствует необходимость в обратной титрации дозы с применением пероральных препаратов, поскольку такая схема не повышает эффективности лечения, но увеличивает частоту нежелательных реакций [31]. Также можно назначать высокие дозы ПО МП (1000—1250 мг/сут) в течение 5—7 сут без обратной титрации.

Если у пациента отмечается тяжелое обострение с нарастанием инвалидизации на 2 балла и более по шкале EDSS или восстановление после пульс-терапии является недостаточным (сохраняются неврологические нарушения, нарушающие повседневную активность), то при хорошей переносимости возможно проведение повторной пульс-терапии через 2 нед в/в МП в дозе 1 г/сут в течение 5 сут [8].

Часто возникает вопрос, нужно ли применять пульс-терапию кортикостероидами при выявлении клинически изолированного синдрома. В этом случае тактика ведения пациентов зависит от степени регресса неврологического дефицита на момент верификации диагноза. Если восстановление еще неполное или влияет на трудоспособность, то необходимо немедленно начать терапию высокодозированными кортикостероидами.

В одном из клинических исследований показано с уровнем доказательств класса II, что регулярное применение пульс-терапии в/в МП (1 г/сут в течение 5 сут каждые 6 мес в течение 3 лет, при необходимости — также лечение релапсов по той же схеме) позволило уменьшить степень инвалидизации по сравнению с пациентами, у которых пульс-терапию применяли только для лечения обострений, хотя общая частота релапсов была сопоставимой в обеих группах [33].

Одним из дискутируемых вопросов является необходимость проведения пульс-терапии при выявлении на магнитно-резонансной томограмме накапливающих контраст очагов. В этом случае подход должен быть индивидуальным: если пациент обратился с жалобами на нарастание неврологической симптоматики и был направлен на МРТ, то выявленные очаги лишь являются морфологической верификацией возникшего релапса и необходимо проводить пульс-терапию. В случае, если МРТ выполнена при плановом посещении, без ухудшения состояния пациента, обнаружение на сканах новых или персистирующих старых Gd-активных очагов свидетельствует в пользу активного процесса в головном мозге, однако не может быть подтверждением релапса. Соответственно, такие пациенты не нуждаются в проведении пульс-терапии. Однако необходимо изучить вопрос о назначении или замене БМТ.

**Клинические задачи**

1. *Случай 1.* Женщина 52 лет с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом поступила в приемный покой с жалобами на невозможность ходить из-за двухсторонней слабости в ногах, которая развилась около 12 ч назад. Она также жалуется на императивные позывы к мочеиспусканию. Обычно при ходьбе она использует костыль с тройной опорой, иногда — ходунки. Последний релапс рассеянного склероза отмечен 2 года назад. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Выполнить анализ мочи и посев на стерильность.
- Б. Госпитализировать для проведения пульс-терапии в/в МП.
- В. Не предпринимать никаких действий.
- Г. Провести МРТ головного мозга.

2. *Случай 1 (продолжение).* По лабораторным данным у пациентки диагностирована острая инфекция мочевыводящих путей, по поводу которой было проведено адекватное лечение (с учетом чувствительности флоры). Однако при оценке неврологического статуса после окончания антибиотикотерапии выявлена сохраняющаяся слабость в ногах. Пациентка способна пройти лишь несколько шагов с двухсторонней поддержкой. Во время проведения последней пульс-терапии в/в МП развилась тяжелая крапивница. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Продолжить антибиотикотерапию до полного регресса неврологической симптоматики.
- Б. Начать 5-дневный курс в/в МП.
- В. Начать введение в/в ИГ.
- Г. Назначить гель, содержащий АКТГ, в/м.

3. *Случай 2.* Женщина 30 лет с РРРС получает БМТ глатирамера ацетатом. Диагноз поставлен 6 лет назад. Сообщила, что в последние два дня у нее появилась парестезия в левой ноге. Слабости и измененной чувствительности в ноге нет, ходьба не нарушена. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Нет необходимости в немедленном начале лечения, так как недостаточно симптомов для подтверждения релапса.
- Б. Госпитализировать для проведения пульс-терапии в/в МП.
- В. Провести плазмаферез.
- Г. Провести МРТ головного мозга.

4. *Случай 2 (продолжение).* На следующий день пациентка сообщила о возникновении слабости в левой ноге, которая ограничивает дистанцию возможной ходьбы до 200 м. При осмотре выявлено снижение силы в левой ноге, сухожильные рефлексы с ног  $S > D$ , снижение поверхностной чувствительности с уровня T4. Лабораторные тесты в норме. При МРТ выявлен новый активный спинальный очаг демиелинизации. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Наблюдение за динамикой неврологического статуса.
- Б. Немедленное начало пульс-терапии в/в МП.
- В. Постепенное увеличение дозы ПО преднизолона.
- Г. Назначение плазмафереза в связи с тяжестью обострения.

5. *Случай 2 (продолжение).* Пациентка осмотрена через 2 нед после последней инфузии в/в МП. Сохраняется снижение силы в левой ноге до 3 баллов. Дистанция ходьбы ограничена 150 м. На томограмме сохраняется накопление контраста новым спинальным очагом, при проведении повторной МРТ головного мозга выявлено 3 новых активных очага. Какой наиболее рациональный подход к ведению этой пациентки?

- А. Нет необходимости в назначении дополнительной терапии.
- Б. Проведение повторного курса пульс-терапии в/в МП.
- В. Назначение в/в ИГ.
- Г. Госпитализация для проведения плазмафереза.

6. *Случай 3.* Пациенту с подтвержденным релапсом РС назначен 5-дневный курс в/в МП. На третьи сутки появились жалобы на нарушение сна, тревожность в ночное время, общую слабость днем. Какой наиболее рациональный подход к ведению этого пациента?

- А. Прервать пульс-терапию и возобновить ее после исчезновения жалоб.
- Б. Полностью прекратить пульс-терапию, ограничившись 3 инфузиями.
- В. Назначить снотворные препараты.
- Г. Снизить дозу МП.

**Правильные ответы**

1. А. 2. Г. 3. А. 4. Б. 5. Б. 6. В.

## Литература

1. Abbruzzese G., Gandolfo C., Loeb C. «Bolus» methylprednisolone versus ACTH in the treatment of multiple sclerosis // *Ital. J. Neurol. Sci.* — 1983. — Vol. 2. — P. 169—172.
2. Alcauskas M., Krieger S., Oynhausen S. et al. Diagnostic accuracy of the emergency department in the multiple sclerosis population (data from the Mount Sinai Resource Utilization in MS Project [RESUMS]). Poster presented at the 62nd American Academy of Neurology Annual Meeting (April 10—17, 2010, Toronto, Ontario, Canada).
3. Arnason B. G., Berkovich R., Catania A. et al. Mechanisms of action of adrenocorticotropic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2012. [Epub ahead of print]
4. Barnes D., Hughes R. A., Morris R. W. et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 902.
5. Benjamins J., Nedelkoska L., Bealmear B., Lisak R. ACTH 1—39 protects oligodendroglial progenitor cells from excitotoxic and inflammation-related damage and promotes their proliferation and differentiation. Poster presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (October 10—13, 2012, Lyon, France).
6. Brusaferrri F., Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *J. Neurol.* — 2000. — Vol. 247. — P. 435—442.
7. Burton J. M., O'Connor P. W., Hohol M., Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 12. — CD006921.
8. Clinical Review — Relapse in multiple sclerosis // *BMJ.* — 2015. — *Moda access:* <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1765> (Published 14 April 2015)
9. Cortese I., Chaudhry V., So Y. T. et al. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurol.* — 2011. — Vol. 76. — P. 294—300.
10. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations // *Neurotherapeutics.* — 2007. — Vol. 4, N 4. — P. 618—626.
11. Elovaara I., Kuusisto H., Wu X. et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse // *Clin. Neuropharmacol.* — 2011. — Vol. 34. — P. 84—89.
12. Fabian M., Lublin F., Wolinsky J. and the PROMISE Trial Study Group. Evaluation of progressive relapsing MS patients in the PROMISE trial. Poster presented at the 63rd American Academy of Neurology Annual Meeting (April 9—16, 2011, Honolulu). Poster P07.
13. Filippini G., Brusaferrri F., Sibley W. A. et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — CD001331.
14. Fox R. J., Cutter G., Chan A. et al. Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis // *Value Health.* — 2015. — Vol. 18. — P. A750.
15. Freedman M. S., Patry D. G., Grand'Maison F. et al. Treatment optimization in multiple sclerosis // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 31. — P. 157—168.
16. Frohman E. M., Shah A., Eggenberger E. et al. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations // *Neurotherapeutics.* — 2007. — Vol. 4. — P. 618—616.
17. Kalb R. The emotional and psychological impact of multiple sclerosis relapses // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 256. — P. S29-S33.
18. Kappos L., Freedman M. S., Polman C. H. et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 389—397.
19. Karussis D., Biermann L. D., Bohlega S. et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 61—71.
20. Llufriu S., Castillo J., Blanco Y. et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months // *Neurology.* — 2009. — Vol. 73. — P. 949—953.
21. Leray E., Yaouanq J., Le Page E. et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis // *Brain.* — 2010. — Vol. 133. — P. 1900—1913.
22. Lublin F. D., Baier M., Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis // *Neurology.* — 2003. — Vol. 61. — P. 1528—1532.
23. Magaña S. M., Keegan B. M., Weishenker B. G. et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination // *Arch. Neurol.* — 2011. — Vol. 68. — P. 870—878.
24. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis // *Ann. Ind. Acad. Neurol.* — 2009. — Vol. 12 (4). — P. 264—272.
25. Martinelli V. M., Rocca M. A., Annovazzi P. et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS // *Neurology.* — 2009. — Vol. 73. — P. 1842—1848.
26. Morrow S. A., Stoian C. A., Dmitrovic J. et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63. — P. 1079—1080.
27. Perumal J. S., Caon C., Hreha S. et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis // *Eur. J. Neurol.* — 2008. — Vol. 7. — P. 677—680.
28. Rakusa M., Murphy O., McIntyre L. et al. Testing for urinary tract colonisation before high-dose corticosteroid treatment in acute multiple sclerosis relapses: prospective algorithm validation // *Eur. J. Neurol.* — 2012. [Epub ahead of print]
29. Ramo C., Grau L., Giner P. et al. A multicentric, double blind randomized clinical and MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. Poster presented at the 65th American Academy of Neurology Annual Meeting (April 21—28, 2012, New Orleans, Louisiana). Poster P01.128.
30. Repovic P., Lublin F. D. Treatment of multiple sclerosis exacerbations // *Neurol. Clin.* — 2011. — Vol. 29. — P. 389—400.
31. Sellebjerg F., Frederiksen J. L., Nielsen P. M., Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS // *Neurol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 529—534.
32. Sellebjerg F., Barnes D., Filippini G. et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses // *Eur. J. Neurol.* — 2005. — Vol. 12 (12). — P. 939—946.
33. Simsarian J. P., Saunders C., Smith D. M. Five-day regimen of intramuscular or subcutaneous self-administered adrenocorticotropic hormone gel for acute exacerbations of multiple sclerosis: a prospective, randomized, open-label pilot trial // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2011. — Vol. 5. — P. 381—389.
34. Thrower B. W. Relapse management in multiple sclerosis // *Neurologist.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1—5.
35. Tramacere I., Del Giovane C., Salanti G. et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 9. — CD011381.
36. Treatment of relapses of multiple sclerosis (a review) // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S. S. Korsakova.* — 2013. — Vol. 113 (10 Pt 2). — P. 69—77.
37. Trebst C., Reising A., Kielstein J. T. et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis // *Blood Purif.* — 2009. — Vol. 28. — P. 108—115.
38. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 256. — P. S5-S13.
39. Weishenker B. G. Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system // *J. Clin. Apher.* — 2001. — Vol. 16. — P. 39—42.
40. Zaidi M., Sun L., Robinson L. J. et al. ACTH protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of bone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107. — P. 8782—8787.

Л. А. ДЗЯК, О. С. ЦУРКАЛЕНКО

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

## Актуальні проблеми в лікуванні пацієнтів з рецидивно-ремітивним розсіяним склерозом

Представлено сучасні погляди на діагностику та лікування загострень розсіяного склерозу з позиції доказової медицини. При верифікації у пацієнта релапсу введення кортикостероїдів слід розпочати якомога раніше, що дає змогу мінімізувати залишкову інвалідизацію після релапсу. Доведено, що тривалість і тяжкість загострення, вираженість залишкових неврологічних порушень безпосередньо залежать від своєчасності проведення курсу кортикостероїдів в адекватних дозах. Короткі курси високодозованих кортикостероїдів найбільш ефективні при лікуванні релапсів. Обираючи тактику ведення релапсу, лікар має врахувати наявність протипоказань до застосування кортикостероїдів. Альтернативні методи лікування мають бути розглянуті у пацієнтів, в яких раніше спостерігали виражені побічні ефекти або які резистентні до терапії кортикостероїдами.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, релапс, кортикостероїди, пульс-терапія.

L. A. DZYAK, O. S. TSURKALENKO

Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnipro

## Current problems of treatment patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

The current observations of the diagnosis and treatment of the multiple sclerosis exacerbation from the point of evidence-based medicine are described in the article. When exacerbation of multiple sclerosis is confirmed, corticosteroids therapy should be initiated as early as possible to minimize the residual disability after relapse. It is evidenced that the duration and severity of exacerbation, severity of residual neurological disorders are in direct dependence of the timeliness of the corticosteroids course in adequate doses. Short courses of corticosteroids in high-dose showed the greatest efficacy in the treatment of exacerbation. However, choosing method of exacerbation treatment, the doctor should first assess the presence of corticosteroids therapy contraindications. Alternative therapies should be considered in patients who have previously had significant side effects or are resistant to treatment with corticosteroids.

**Key words:** multiple sclerosis, exacerbation, corticosteroids, pulse-therapy.



К. М. АМОСОВА, Ю. В. РУДЕНКО

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

## Застосування уніфікованого алгоритму антигіпертензивної терапії для зниження ризику інсульту у хворих віком понад 55 років з імовірно резистентною артеріальною гіпертензією

**Мета** — визначити ефективність спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного і «нормального» (< 135/85 мм рт.ст.) домашнього артеріального тиску (АТ), зниження ризику розвитку інсульту і підвищення прихильності до лікування хворих віком понад 55 років з імовірно резистентною до лікування артеріальною гіпертензією (АГ) порівняно із пацієнтами з неконтрольованим АТ, попри призначення 1—2 антигіпертензивних засобів, у загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

**Матеріали і методи.** Кількість осіб віком понад 55 років із 407 пацієнтів, залучених у дослідження, становила 284 (69,8%). Пацієнтів розподілили на дві групи. У 1-шу залучено 84 (29,6%) особи з імовірно резистентною до лікування АГ, тобто таких, у кого офісний АТ перевищував цільовий рівень призначення 3 препаратів та більше, у 2-гу — 200 (70,4%) хворих, в яких він не був досягнутий при лікуванні 1—2 антигіпертензивними засобами. Під час 1-го візиту хворим призначали фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну в дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг за вибором лікаря (1-й крок). Офісний та домашній АТ визначали за допомогою осцилометричних автоматичних приладів. Перед кожним наступним візитом (через 7 днів, 1, 2, 3, та 6 міс) хворий 7 днів двічі на добу самостійно вимірював АТ. У разі недосягнення цільового офісного АТ під час подальших візитів підвищували дозу фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну до максимально переносної (2-й крок) і послідовно призначали індапамід-ретард у дозі 1,5 мг 1 раз на добу (3-й крок), спіронолактон у дозі 50 мг/добу (4-й крок), моксонідин у дозі 0,2—0,6 мг/добу або доксазозин у дозі 4—8 мг/добу (5-й крок). На початковому та завершальному етапі дослідження визначали ризик розвитку інсульту упродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою.

**Результати.** Через 6 міс середній офісний систолічний АТ знизився у 1-й та 2-й групах з (166,7 ± 15,1) та (166,4 ± 15,2) до (132,8 ± 9,4) та (131,2 ± 9,7) мм рт.ст., діастолічний — з (97,0 ± 11,3) та (94,9 ± 10,2) до (79,3 ± 7,3) та (79,8 ± 7,0) мм рт.ст. (усі  $p < 0,0001$ ). Офісного АТ < 140/90 мм рт.ст. досягнуто у 74,7 та 82,5% хворих відповідно, що супроводжувалося нормалізацією домашнього АТ — в 68 та 69,4% випадків відповідно (усі  $p > 0,05$ ). Призначення 3 препаратів та більше потребували 46,7 та 29,5%, максимальної дози фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну — 57,4 та 39,3% хворих відповідно ( $p < 0,01$ ). Десятирічний ризик розвитку інсульту зменшився з 34,3 ± 17,6 до 20,9 ± 12,2 ( $p < 0,01$ ) та з 26,9 ± 16,1 до 16,7 ± 11,3 ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Застосування покрокового алгоритму лікування у хворих з неускладненою неконтрольованою АГ віком понад 55 років дало змогу досягти через 6 міс цільового офісного АТ у 74,7% пацієнтів з імовірно резистентною АГ та 82,5% пацієнтів з порівняним вихідним рівнем АТ, антигіпертензивна терапія в яких до початку алгоритмізованого лікування передбачала застосування 1—2 медикаментозних засобів, та знизити середній 10-річний ризик розвитку інсульту за Фремінгемською шкалою на 39,1 та 37,9% відповідно, а частку хворих з високим рівнем ризику — на 32,5 і 32,6%. Через 6 міс уніфікованого покрокового алгоритмізованого лікування пацієнтів віком понад 55 років ймовірно резистентна до лікування АГ асоціювалася з вищим на 18,7% ризиком розвитку інсульту впродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою порівняно з пацієнтами, котрим початково було призначено 1—2 антигіпертензивних засоби.

**Ключові слова:** есенціальна артеріальна гіпертензія, резистентна артеріальна гіпертензія, порушення мозкового кровообігу, периндоприл, амлодипін, фіксована низькодозова комбінація, прихильність до лікування.

© К. М. Амосова, Ю. В. Руденко, 2016

Захворюваність і смертність від цереброваскулярних захворювань в Україні значно перевищують такі в розвинених країнах [19]. Мозковий інсульт щорічно вражає від 100 до 110 тис. населення нашої країни, до 40 тис. з яких помирають [1]. Найкращий метод первинної профілактики порушень мозкового кровообігу (ПМК) — корекція чинників ризику їх розвитку, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), котра передуює виникненню інсульту в 60—80 % пацієнтів [1, 19].

З огляду на значне поширення АГ у світі і в нашій країні зокрема актуальним є завдання визначення груп високого ризику щодо розвитку цереброваскулярних ускладнень для пошуку шляхів їх ефективної профілактики. Такою групою вважають пацієнтів із артеріальним тиском (АТ), вищим за цільовий рівень попри антигіпертензивне лікування, оскільки рівень ризику щодо виникнення фатальних серцево-судинних подій у них є порівнянним із таким у хворих, яким терапію не призначали взагалі. Кількість таких пацієнтів постійно збільшується [6, 14]. Так, у США частка пацієнтів з так званою АГ, ймовірно, резистентною до лікування, тобто з незадовільним контролем АТ попри призначення трьох та більше медикаментозних засобів, становить близько 30 % [9]. На думку дослідників, до цієї групи належать хворі як зі справжньою резистентною, так і з псевдорезистентною гіпертензією, причинами якої вважають погану прихильність до терапії, терапевтичну інерцію (застосування недостатньої кількості медикаментозних засобів або їх некоректне дозування в пацієнтів із підвищеним АТ), недотримання методики визначення АТ або застосування невалідних пристроїв для його вимірювання, а також вплив так званого ефекту білого халата [5, 9, 13].

На нашу думку, ефективним шляхом подолання зазначених проблем може стати впровадження у клінічну практику покровокового алгоритму лікування АГ на основі фіксованої медикаментозної комбінації антигіпертензивних засобів у поєднанні із залученням пацієнтів до самостійного моніторингу АТ [11]. Економічну ефективність мультидисциплінарних програм з профілактики інсульту шляхом оптимізації контролю АТ у осіб похилого віку з неконтрольованою АГ та високим ризиком цереброваскулярних ускладнень доведено групою австрійських дослідників [4].

**Мета роботи** — визначити ефективність спрощеного покровокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного і «нормального» (< 135/85 мм рт. ст.) домашнього АТ, зниження ризику розвитку інсульту та підвищення прихильності до лікування хворих віком понад 55 років з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно із пацієнтами з неконтрольованим АТ, попри призначення 1—2 антигіпертензивних засобів, у загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

## Матеріали і методи

У відкрите проспективне дослідження, проведене впродовж березня—травня 2012 р. 54 амбулаторними кардіологами лікувальних установ м. Києва, було залучено 407 осіб віком від 35 до 75 років із неконтрольованою есенціальною АГ, які амбулаторно отримували антигіпертензивну терапію впродовж принаймні 1 міс перед тим за призначенням кардіологів лікувальних установ м. Києва, були здатні самостійно вимірювати АТ осцилометричним приладом та дали письмову поінформовану згоду на участь у дослідженні. Неконтрольованим АТ вважали систолічний АТ (САТ)  $\geq 140$  мм рт. ст. та діастолічний АТ (ДАТ)  $\geq 90$  мм рт. ст.

Критеріями вилучення з дослідження вважали АТ, який перевищував 200/120 мм рт. ст., інфаркт міокарда та/або інсульт у анамнезі, стабільну стенокардію III—IV функціонального класу (ФК), серцеву недостатність III—IV ФК за NYHA, цукровий діабет (ЦД) у стадії декомпенсації (фастингова глікемія понад 11 ммоль/л) або такий, який потребує застосування інсулінотерапії, вторинну АГ, хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) за MDRD, порушення серцевого ритму та провідності, частоту серцевих скорочень (ЧСС) < 55 за 1 хв, захворювання клапанів серця, хронічне обструктивне захворювання легень у стадії загострення, захворювання щитоподібної залози, які супроводжувалися гіпо- або гіпертиреозом, клінічно значуще порушення функції печінки (підвищення рівня амінотрансфераз більш ніж утричі), вагітність або лактацію, індивідуальну непереносність препаратів. Протокол дослідження затверджений Центральною комісією з питань етики Міністерства охорони здоров'я України.

Під час 1-го візиту пацієнтам проводили загальноклінічне та лабораторне обстеження із визначенням ШКФ за MDRD, вмісту загального холестерину, глюкози в крові натще, зросту, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії та плеча, а також вимірювали ЧСС та АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою. Лікар надавав хворому усні і надруковані інструкції щодо модифікації способу життя і самостійного вимірювання АТ відповідно до сучасних рекомендацій [17, 20] та перевіряв засвоєння навичок.

Хворі за допомогою стандартизованого осцилометричного приладу Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифікованого для самостійного використання в домашніх умовах, визначали АТ двічі на добу — перед сніданком та перед сном упродовж 7 днів поспіль перед візитом до лікаря із фіксацією результатів вимірювань у щоденнику [7].

Під час кожного з наступних візитів (через тиждень, 1, 2, 3 та 6 міс) лікар двічі вимірював офісний АТ та ЧСС у стані спокою, визначав середній до-

машній АТ за даними щоденника, оцінював скарги хворого, переносність призначених препаратів та регулярність їх прийому. У разі недосягнення цільового офісного АТ (< 140/90 мм рт. ст.) під час подальших візитів підвищували дозу Бі-Престаріуму до максимально переносної (крок 2) і за потреби послідовно призначали індапамід-ретард (Арифон-ретард, «Серв'є», Франція) у дозі 1,5 мг/добу (крок 3), спіронолактон у дозі 50 мг/добу (крок 4), моксонідин у дозі 0,2—0,6 мг/добу або доксазозин у дозі 4—8 мг/добу (крок 5).

На початковому та завершальному етапі дослідження визначали ризик розвитку ПМК упродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою, котра дає змогу оцінити ймовірність розвитку ПМК в осіб віком 55—84 років, які не мали його в анамнезі, з урахуванням віку, статі, рівня САТ, призначення або непризначення антигіпертензивної терапії, наявності ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань, фібриляції передсердь, гіпертрофії лівого шлуночка та звички куріння. Ризик ПМК вважали високим у разі його ймовірності  $\geq 20\%$ , помірним — у разі 10—20%, низьким — у разі < 10% (<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/stroke/stroke.php>) [8].

Прихильність хворих до антигіпертензивного лікування визначали під час 1-го та 6-го візиту за даними анкети, розробленої X. Girerd та співавт. (2001) [12]. У разі 3 позитивних відповідей на питання анкети та більше ( $\geq 3$  бали) прихильність вважали низькою, у разі 1—2 позитивних відповідей (1—2 бали) — помірною, у разі негативних відповідей на всі запитання (0 балів) — високою.

Первинними кінцевими точками дослідження вважали частку хворих із цільовим рівнем офісного АТ через 6 міс лікування та частку хворих з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. [17], вторинною кінцевою точкою — зміни у прихильності до лікування.

Для порівняння категорійних змінних використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Для порівняння середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці застосовували парний та непарний t-критерій Стюдента, у разі ненормального розподілу даних у вибірці — непараметричні критерії Вілкоксона для зв'язаних сукупностей, критерії Манна — Уїтні для незалежних сукупностей. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частку, кількісні — у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ).

## Результати

Виявлено 407 хворих з неконтрольованою АГ (172 (42,3%) чоловіки та 235 (57,7%) жінок). Середній вік пацієнтів — (59,3  $\pm$  8,9) року, середній офісний САТ — (165,9  $\pm$  14,8) мм рт. ст., середній офісний ДАТ — (96,5  $\pm$  10,1) мм рт. ст. Кількість осіб віком понад 55 років серед пацієнтів — 284 (69,8%). Пацієнтів розподілили на дві групи. У 1-шу залучено 84 (29,6%) особи з імовірно резистент-

ною до лікування АГ, тобто тих, у кого офісний АТ перевищував цільовий рівень попри призначення 3 препаратів та більше, у 2-гу — 200 (70,4%) хворих, в яких офісний АТ не був досягнутий при лікуванні 1 або 2 антигіпертензивними засобами.

Обидві групи були порівнянні за співвідношенням статей, величиною вихідних САТ, ДАТ та ЧСС у стані спокою, частотою виявлення гіпертрофії лівого шлуночка, величиною ІМТ, рівнем загального холестерину (ЗХС) у сироватці крові, ШКФ та кількістю курців (усі  $p > 0,05$ , табл. 1). Пацієнти з імовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими з неконтрольованим АГ попри призначення 1—2 антигіпертензивних засобів, були старші за віком, частіше страждали на стабільну стенокардію I—II ФК, ЦД 2 типу та мали обтяжений щодо серцево-судинних захворювань сімейний анамнез (усі  $p < 0,05$ ; див. табл. 1).

Кількість пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, дані яких щодо величини офісного і домашнього АТ були доступні під час 2-го візиту, становила відповідно 80 (95,2%) та 194 (97%), під час 3-го — 77 (91,7%) та 186 (93%), під час 4-го — 76 (90,5%) та 183 (91,5%), під час 5-го — 76 (90,5%) та 187 (93,5%), під час 6-го — 75 (89,3%) та 183 (91,5%). Різниця щодо

Таблиця 1  
Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою неконтрольованою АГ віком понад 55 років залежно від кількості призначених антигіпертензивних засобів

Показник	1-ша група (n = 84)	2-га група (n = 200)
Середній вік, роки	65,1 $\pm$ 5,5*	63,3 $\pm$ 5,2
Чоловіки	29 (34,5%)	80 (40%)
Жінки	55 (65,5%)	120 (60%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,2 $\pm$ 4,9	30,3 $\pm$ 4,1
ЧСС у стані спокою, за 1 хв	74,5 $\pm$ 10,3	74,3 $\pm$ 9,3
Середній САТ, мм рт. ст.	166,7 $\pm$ 15,1	166,4 $\pm$ 15,2
Середній ДАТ, мм рт. ст.	97,0 $\pm$ 11,3	94,9 $\pm$ 10,2
АГ 3-го ступеня	26 (31%)	44 (22%)
Стабільна стенокардія I—II ФК	43 (51,2%)*	74 (37%)
ЦД 2 типу	25 (29,8%)**	34 (17%)
Гіпертрофія лівого шлуночка	77 (91,7%)	170 (85%)
Куріння	13 (15,5%)	29 (14,5%)
Обтяжений сімейний анамнез	31 (36,9%)*	47 (23,5%)
ЗХС, ммоль/л	6,2 $\pm$ 1,4	5,9 $\pm$ 1,2
ЗХС > 4,5 ммоль/л	73 (86,9%)	169 (84,5%)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,7 $\pm$ 1,2*	5,3 $\pm$ 1,1
ШКФ, мл/(хв $\cdot$ 1,73 м <sup>2</sup> )	83,5 $\pm$ 22,1	85,7 $\pm$ 19,6

Різниця щодо 2-ї групи статистично значуща:

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

частки пацієнтів у цій самій групі на початку дослідження була статистично незначущою ( $p > 0,05$ ).

До залучення у дослідження 71 (84,5 %) пацієнта 1-ї групи лікували 3, а 13 (15,5 %) — 4 медикаментозними засобами. Оптимальну антигіпертензивну терапію, тобто 3 препарати та більше, зокрема діуретик, у дозах 50 % та більше від максимальної рекомендованої кожен застосовували в 23 (27,4 %) випадках (8,1 % від 284 пацієнтів, залучених у дослідження). У 2-й групі монотерапію було призначено 65 (32,5 %), 2 препарати — 135 (67,5 %) хворим.

Вихідний рівень середніх офісного та домашнього САТ і ДАТ, а також їх величини впродовж усього терміну спостереження в пацієнтів обох груп були порівнянними (усі  $p < 0,05$ ; табл. 2, 3). У хворих обох груп вірогідне зниження середніх офісних САТ та ДАТ (усі  $p < 0,0001$ ) порівняно із початковим рівнем відбулося вже за тиждень ( $p < 0,001$ ), ЧСС у 1-й групі — через 2 міс, у 2-й — через 1 міс алгоритмізованого антигіпертензивного лікування ( $p < 0,05$ ; див. табл. 2).

Середні офісні САТ і ДАТ знижувалися під час кожного візиту щодо їх попередньої величини протягом перших 3 міс лікування та наприкінці дослідження становили ( $132,0 \pm 9,2$ ) та ( $130,9 \pm 9,5$ ) мм рт. ст. і

( $78,5 \pm 6,9$ ) та ( $79,0 \pm 6,6$ ) мм рт. ст. у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відповідно ( $p > 0,05$ ). Середній домашній САТ наприкінці дослідження порівняно зі значенням перед 2-м візитом знизився (див. табл. 3).

Хворі обох груп не відрізнялися за вихідною величиною ЧСС у стані спокою. За час спостереження вона вірогідно зменшилася в пацієнтів з імовірно резистентною АГ — з ( $74,5 \pm 10,3$ ) до ( $69,8 \pm 5,7$ ) за 1 хв ( $p < 0,01$ ), у хворих, в яких початкова антигіпертензивна терапія передбачала застосування 1—2 препаратів, — з ( $74,3 \pm 9,3$ ) до ( $70,5 \pm 6,9$ ) за 1 хв ( $p < 0,001$ ; див. табл. 2).

Частки хворих з цільовим рівнем офісного і з «нормальним» домашнім АТ були порівнянними в обох групах упродовж усього дослідження і на його завершальному етапі сягали 74,7 % проти 82,5 % і 68 % проти 69,4 % відповідно (усі  $p > 0,05$ ; табл. 4, 5).

Одночасного контролю офісного та домашнього АТ наприкінці терміну лікування в учасників дослідження досягнуто в 61,3 % хворих 1-ї та 63,9 % 2-ї групи ( $p > 0,05$ ). Частка хворих, в яких офісний тиск перевищував 140/90 мм рт. ст., а домашній — 135/85 мм рт. ст., становила 18,7 і 12 % відповідно ( $p > 0,05$ , табл. 6). Обидві групи не відрізнялися за частотою виявлення маскованої гіпертензії та гіпертензії «білого халата» (усі  $p > 0,05$ ; див. табл. 6).

Таблиця 2

## Динаміка офісного артеріального тиску і частоти серцевих скорочень за 6 міс спостереження

Візит	1-ша група			2-га група		
	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, за 1 хв	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, за 1 хв
1-й (початок дослідження)	166,7 ± 15,1	97,0 ± 11,3	74,5 ± 10,3	166,4 ± 15,2	94,9 ± 10,2	74,3 ± 9,3
2-й (через 7 діб)	151,4 ± 16,8*	88,7 ± 9,8*	74,1 ± 8,2	151,9 ± 15,6*	88,3 ± 10,3*	73,7 ± 8,4
3-й (через 1 міс)	143,2 ± 15,7**	84,0 ± 9,6**	71,8 ± 7,1	142,5 ± 14,0*	83,0 ± 8,6*	71,9 ± 7,1
4-й (через 2 міс)	138,4 ± 12,0***	81,7 ± 8,7***	70,7 ± 6,2	136,1 ± 12,1**	80,9 ± 8,1***	71,6 ± 6,8
5-й (через 3 міс)	133,5 ± 10,0***	78,7 ± 7,1***	70,1 ± 5,4	133,0 ± 10,2	79,3 ± 7,3***	70,9 ± 6,7
6-й (через 6 міс)	132,0 ± 9,2#	78,5 ± 6,9#	69,8 ± 5,7##	130,9 ± 9,5#	79,0 ± 6,6#	70,5 ± 6,9##

Різниця щодо попереднього візиту статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

Різниця щодо 1-го візиту статистично значуща: #  $p < 0,001$ ; ##  $p < 0,01$ .

Таблиця 3

## Динаміка домашнього систолічного та діастолічного артеріального тиску за 6 міс спостереження

Візит	1-ша група		2-га група	
	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
2-й (через 7 діб)	150,2 ± 16,9	86,9 ± 10,8	149,6 ± 15,6	86,9 ± 10,4
3-й (через 1 міс)	139,9 ± 15,3**	82,8 ± 9,2***	139,2 ± 13,7*	81,6 ± 9,3*
4-й (через 2 міс)	136,0 ± 12,5	80,3 ± 8,8	134,5 ± 11**	79,8 ± 8,8
5-й (через 3 міс)	131,5 ± 11,2***	77,8 ± 7,8	131,5 ± 9,9***	78,3 ± 7,6
6-й (через 6 міс)	129,9 ± 8,8#	77,5 ± 7,7#	128,8 ± 7,8#	77,2 ± 6,6#

Різниця щодо попереднього візиту статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

Різниця щодо 2-го візиту статистично значуща: #  $p < 0,01$ .

Таблиця 4

Частка хворих з цільовим рівнем офісного артеріального тиску залежно від вихідної кількості призначених препаратів у динаміці спостереження

Візит	1-ша група	2-га група
2-й (через 7 діб)	16 (20,0%)	34 (17,5%)
3-й (через 1 міс)	32 (41,6%)**	80 (43%)*
4-й (через 2 міс)	38 (50,0%)	110 (60,1%)**
5-й (через 3 міс)	54 (71,1%)**	134 (71,7%)
6-й (через 6 міс)	56 (74,7%)#	151 (82,5%)**#

Різниця щодо частки хворих під час попереднього візиту статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Різниця щодо частки хворих під час 2-го візиту статистично значуща: #  $p < 0,0001$ .

На завершальному етапі дослідження лише фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну застосовували в 53,3% пацієнтів з імовірно резистентною до лікування АГ та в 70,5% хворих, яким до залучення у дослідження було призначено 1 або 2 медикаментозних засоби ( $p < 0,01$ ). Пацієнтів 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї частіше лікували 3 ( $p < 0,01$ ) або 4 препаратами ( $p < 0,05$ ; табл. 7). Наприкінці дослідження максимальну дозу фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну в обох групах призначали більшій кількості хворих, ніж мінімальну, але для лікування пацієнтів 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї її застосовували частіше — у 55,6 та 38,1% випадків відповідно ( $p < 0,01$ ; див. табл. 7).

У пацієнтів з неконтрольованою АГ обох груп на початку дослідження виявлено дуже високий ризик розвитку ПМК. За 6 міс застосування покрокового алгоритмізованого антигіпертензивного лікування його середній рівень вдалося зменшити на 39,1% в 1-й і на 37,9% у 2-й групі (табл. 8). Як його середня величина, так і частка осіб, у котрих ризик перевищував 20%, на початковому і завершальному етапах були вірогідно більшими у пацієнтів з імовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими з неконтрольованим АТ попри призначення 1—2 медикаментозних засобів.

Упродовж усього періоду спостереження хворі обох груп були порівнянні за прихильністю до лікування, яка на початку дослідження була низькою у 147 (51,7%) пацієнтів (табл. 9). Через 6 міс застосування покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії та програми підвищення прихильності до лікування частка осіб з високим і помірним рівнем комплаєнсу вірогідно збільшилася в обох групах та становила 88 та 93,4% відповідно ( $p > 0,05$ ; див. табл. 9).

### Обговорення

У світі за останні 40 років частота виникнення інсульту в країнах з високим валовим національ-

Таблиця 5

Частка хворих з домашнім артеріальним тиском  $< 135/85$  мм рт. ст. залежно від вихідної кількості призначених препаратів у динаміці спостереження

Візит	1-ша група	2-га група
2-й (через 7 діб)	10 (12,5%)	26 (13,4%)
3-й (через 1 міс)	18 (23,4%)	66 (35,5%)*
4-й (через 2 міс)	35 (46,1%)**	79 (43,2%)
5-й (через 3 міс)	41 (53,9%)	106 (56,7%)**#
6-й (через 6 міс)	51 (68,0%)#	127 (69,4%)#

Різниця щодо частки хворих під час попереднього візиту статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

Різниця щодо частки хворих під час 2-го візиту статистично значуща: #  $p < 0,0001$ .

Таблиця 6

Розподіл хворих за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного та «нормального» домашнього артеріального тиску через 6 міс залежно від вихідної кількості призначених препаратів

Офісний АТ, мм рт. ст.	Домашній АТ, мм рт. ст.	1-ша група	2-га група
$< 140/90$	$< 135/85$	46 (61,3%)	117 (63,9%)
$< 140/90$	$\geq 135/85$	10 (13,3%)	34 (18,6%)
$\geq 140/90$	$< 135/85$	5 (6,7%)	10 (5,5%)
$\geq 140/90$	$\geq 135/85$	14 (18,7%)	22 (12%)

Різниця за всіма показниками між групами статистично незначуща ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 7

Кількість призначених медикаментозних засобів та доза фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на завершальному етапі дослідження залежно від вихідного режиму антигіпертензивної терапії

Кількість та дозування препаратів	1-ша група (n = 75)	2-га група (n = 183)
Два	40 (53,3%)*	129 (70,5%)
Три та більше	35 (46,7%)*	54 (29,5%)
Чотири	13 (17,3%)**	13 (7,1%)
Доза фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, мг		
5/5	4 (5,3%)*	42 (23,0%)
5/10	3 (4,0%)	12 (6,6%)
10/5	25 (33,3%)	57 (31,1%)
10/10	43 (57,4%)**#	72 (39,3%)##

Різниця щодо 2-ї групи статистично значуща:

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

Різниця щодо частки хворих тієї самої групи, яким було призначено дозу фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну 5/5 мг, статистично значуща: #  $p < 0,001$ ; ##  $p < 0,01$ .

Таблиця 8

Ризик порушень мозкового кровообігу в пацієнтів віком понад 55 років з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією на початковому і завершальному етапах дослідження

Рівень ризику	1-ша група		2-га група	
	Початок дослідження (n = 84)	Закінчення дослідження (n = 75)	Початок дослідження (n = 200)	Закінчення дослідження (n = 183)
Середнє значення	34,3 ± 17,6*	20,9 ± 12,2***	26,9 ± 16,1	16,7 ± 11,3#
Низький	3 (3,6%)	14 (18,7%)##	20 (10,0%)	56 (30,6%)#
Помірний	19 (22,6%)	30 (40,0%)###	59 (29,5%)	76 (41,5%)###
Високий	62 (73,8%)**	31 (41,3%)*	121 (60,5%)	51 (27,9%)#

Різниця щодо рівня ризику в 2-й групі статистично значуща: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .

Різниця щодо початкового рівня ризику статистично значуща: #  $p < 0,001$ ; ##  $p < 0,01$ ; ###  $p < 0,05$ .

Таблиця 9

Динаміка прихильності до лікування хворих віком понад 55 років з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	Початок дослідження (n = 84)	Закінчення дослідження (n = 75)	Початок дослідження (n = 200)	Закінчення дослідження (n = 183)
Висока	16 (21,0%)	29 (38,7%)*	41 (20,5%)	84 (45,9%)*
Помірна	22 (26,2%)	37 (49,3%)**	56 (28,0%)	87 (47,5%)**
Низька	46 (54,8%)	9 (12,0%)*	101 (51,5%)	12 (6,6%)*
Висока + помірна	38 (47,2%)	66 (88%)*	97 (48,5%)	171 (93,4%)*

Різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$ .

ним продуктом зменшилася на 42%, а в країнах з низьким — зросла вдвічі [18]. Ефективною стратегією економії та водночас раціонального використання матеріальних ресурсів може стати розробка комплексних програм, які об'єднують низку профілактичних і лікувальних заходів, та визначення груп пацієнтів для їх цілеспрямованого застосування. Такою групою, на нашу думку, є пацієнти з неконтрольованим попри призначення 3 антигіпертензивних засобів АТ, тобто з імовірно резистентною до лікування АГ. Частка останніх серед пацієнтів з неускладненою АГ віком понад 55 років, яких лікували від АГ в амбулаторних умовах у м. Києві, становила майже 30%. Даних щодо поширення ймовірно резистентної до лікування АГ серед хворих старшої вікової групи немає. V. J. Howard та співавт. (2014) виявили її в 15,6% пацієнтів віком понад 45 років без інсульту в анамнезі порівняно з 22,1% в осіб, котрі перенесли ПМК у минулому [15]. Серед майже 17 тис. хворих, залучених у дослідження REGARDS, її виявили в 66% з тих, кому було призначено 3 антигіпертензивних засоби та більше [16]. На думку групи дослідників на чолі з В. М. Egan (2013), частота резистентної до лікування АГ становить від 28 до 30% серед хворих з неконтрольованою АГ у США [10]. Отже, йдеться про кожного третього хворого з неефективними результатами антигіпертензивного лікування. За нашими даними, ці хворі попри відсутність у них тяжкої коморбідної патології

відрізняються надзвичайно високим рівнем ризику ПМК. Загроза його розвитку в найближчі 10 років у майже 75% з них перевищує 20% (див. табл. 8). Саме в таких хворих віком 55—84 років з неконтрольованою АГ або такою, яку не лікували раніше, з абсолютним ризиком інсульту понад 15% його профілактика за допомогою мультидисциплінарних програм, спрямованих на оптимізацію контролю АТ, — найефективніша [4].

Аналіз режимів антигіпертензивної терапії пацієнтів до залучення у дослідження виявив, що у більшості з них АГ не є дійсно резистентною. Так, лише 8,1% з них було призначено оптимальну терапію, тобто 3 медикаментозних засоби та більше, зокрема діуретик, у дозах понад 50% від максимальних рекомендованих, а монотерапію застосовували в третини хворих. Субоптимальний контроль АТ можна пояснити не лише високим рівнем терапевтичної інерції, а і низькою прихильністю до лікування більш ніж у половини пацієнтів (див. табл. 9).

Програма, яку ми пропонуємо, поєднує спрощений покроковий алгоритм лікування АГ відповідно до сучасних рекомендацій [17], який передбачає призначення низькодозової фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, додавання за потребою діуретичного та інших медикаментозних засобів та коректний контроль домашнього АТ за допомогою осцилометричного приладу з індивідуально підбраною манжетою. Останнє разом із освітньою

програмою для пацієнтів дає змогу значно підвищити їх прихильність до лікування.

Застосування комплексу зазначених лікувальних та організаційних заходів дало змогу за 6 міс досягти цільового рівня офісного АТ у 74,7 % пацієнтів, в яких до залучення у дослідження антигіпертензивна терапія (3 медикаментозних засоби та більше) була неефективною, та у 82,5 % хворих з підвищеним АТ попри призначення 1—2 препаратів ( $p > 0,05$ ; див. табл. 4). Зменшити рівень домашнього АТ нижче 135/85 мм рт. ст. удалося в 68 та 69,4 % хворих відповідно ( $p > 0,05$ ; див. табл. 5). За даними одночасного контролю офісного та домашнього АТ упродовж усього періоду спостереження частка пацієнтів із маскованою гіпертензією та частота виявлення ефекту «білого халата» були порівнянними в обох групах.

Алгоритмізоване лікування за 6 міс виявилось ефективним інструментом зниження ризику ПМК в обох групах пацієнтів та дало змогу зменшити частку осіб з його високим рівнем більш ніж на 30 %, а його середнє значення — на 39,1 та 37,9 % відповідно (див. табл. 8). Однак попри досягнення терапевтичних цілей у більшості пацієнтів рівень ризику в пацієнтів з групи ймовірно резистентної до лікування АГ на завершальному етапі дослідження залишився вищим, ніж у хворих 2-ї групи.

Попри порівнянні вихідні рівні АТ та результати лікування впродовж усього періоду дослідження в обох групах, пацієнти з ймовірно резистентною до лікування АГ віком понад 55 років частіше потребували призначення 3 антигіпертензивних засобів та більше і максимальної дози фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну (див. табл. 7).

Заходи щодо підвищення прихильності до лікування, насамперед самостійне вимірювання АТ [2] та використання фіксованої низькодозової комбінації периндоприлу та амлодипіну [3], сприяли досягненню високого і середнього рівня прихильності в 237 (91,8 %) з 258 хворих, котрі завершили дослідження (див. табл. 9), що збігається з даними літератури щодо комплаєнсу у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ [16].

Результати нашого дослідження свідчать, що алгоритмізоване лікування на основі фіксованої медикаментозної комбінації разом із самостійним контролем АТ у домашніх умовах — ефективний

інструмент для зниження ризику інсульту у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ, оскільки дає змогу досягти цільового рівня АТ у більшості з них. Однак для забезпечення терапевтичної мети такі пацієнти потребують застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, яка часто має поєднувати 3 медикаментозних засоби та більше.

### Висновки

Покроковий алгоритм лікування разом з контролем домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією віком понад 55 років дали змогу досягти через 6 міс офісного артеріального тиску  $< 140/90$  мм рт. ст. у 74,7 % пацієнтів з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією та в 82,5 % пацієнтів з порівнянним вихідним рівнем АТ, антигіпертензивна терапія в яких до початку алгоритмізованого лікування передбачала застосування 1—2 медикаментозних засобів (домашній артеріальний тиск  $\leq 135/85$  мм рт. ст. у 68 та 69,4 % випадків відповідно). Однак пацієнти з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією вірогідно частіше потребували застосування трьох антигіпертензивних засобів і більше, а також максимальної дози фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну.

Покроковий алгоритм лікування на основі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну у хворих віком понад 55 років з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією дає змогу за 6 міс знизити середній 10-річний ризик розвитку інсульту за Фремінгемською шкалою в пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою артеріальною гіпертензією на 39,1 %, у пацієнтів, котрим початково було призначено 1—2 антигіпертензивних засоби, — на 37,9 %, а частку хворих з високим рівнем ризику — на 32,5 і 32,6 % відповідно.

Через 6 міс застосування уніфікованого покрокового алгоритмізованого лікування у пацієнтів віком понад 55 років ймовірно резистентна до лікування артеріальна гіпертензія асоціюється з вищим на 18,7 % ризиком розвитку інсульту впродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою порівняно з пацієнтами, котрим початково було призначено 1—2 антигіпертензивних засоби.

### Література

1. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблем: Аналітично-статистичний посібник / За ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — К., 2014. — С. 162.
2. Agarwal R., Bills J. E., Hecht T. J. W., Light R. P. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: A systematic review and meta-analysis // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57. — P. 29—38.
3. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120. — P. 713–719.
4. Cadilhac D. A., Carter R., Thrift A. G., Dewey H. M. Organized blood pressure control programs to prevent stroke in australia would they be cost-effective? // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43. — P. 1370—1375.
5. Calhoun D. A., Jones D., Textor S. et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a Scientific Statement from the

- American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — P. 1403—1419.
6. Chobanian A. V. The hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 878—887.
  7. Cuckson A. C., Reinders A., Shabeeh H., Shennan A. H. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol // Blood Press. Monit. — 2002. — Vol. 7. — P. 319—324.
  8. D'Agostino R. B., Vasan R. S., Pencina M. J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care The Framingham Heart Study // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 743—753.
  9. Egan B. M., Zhao Y., Axon R. N. et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 1046—1058.
  10. Egan B. M., Zhao Y., Li J. et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network // Hypertension. — 2013. — Vol. 62. — P. 691—697.
  11. Feldman R. D., Zou G. Y., Vandervoort M. K. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial // Hypertension. — 2009. — Vol. 53. — P. 646—653.
  12. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 74.
  13. Glynn L. G., Murphy A. W., Smith S. M. et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension // Cochrane Database of Syst. Rev. — 2010, Iss. 3. — CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.
  14. Gu Q., Dillon C. F., Burt V. L., Gillum R. F. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension // Am. J. Hypertens. — 2010. — Vol. 38—45.
  15. Howard V. J., Tanner R. M., Irvin M. R. et al. Prevalence and predictors of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with a history of physician-diagnosed stroke or TIA // Stroke. — 2014. — Vol. 45. — P. A92.
  16. Irvin M. R., Shimbo D., Mann D. M. et al. Prevalence and correlates of low medication adherence in apparent treatment-resistant hypertension // J. Clin. Hypertens. — 2012. — Vol. 14. — P. 694—700.
  17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31. — P. 1281—1357.
  18. Meschia J. F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. — 2014. — Vol. 45. — P. 3754—3832.
  19. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update. A report from the American Heart Association // Circulation. — 2015. — Vol. 131. — P. e29—e322.
  20. Niiranen T. J., Hanninen M. R., Johansson J. et al. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home Study // Hypertension. — 2010. — Vol. 55. — P. 1346—1351.

Е. Н. АМОСОВА, Ю. В. РУДЕНКО

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

## Использование унифицированного алгоритма антигипертензивной терапии для снижения риска инсульта у пациентов старше 55 лет с вероятно резистентной артериальной гипертензией

**Цель** — определить эффективность упрощенного пошагового алгоритма антигипертензивного лечения относительно достижения целевого офисного и «нормального» (< 135/85 мм рт. ст.) домашнего артериального давления (АД), снижения риска развития инсульта и повышения приверженности к лечению больных старше 55 лет с вероятно резистентной к лечению артериальной гипертензией (АГ) по сравнению с пациентами с неконтролируемым АД, несмотря на назначение 1—2 антигипертензивных средств, в общей амбулаторной практике врача-кардиолога.

**Материалы и методы.** Количество лиц старше 55 лет из 407 пациентов, включенных в исследование, составило 284 (69,8%). Больных распределили на две группы. В 1-ю вошли 84 (29,6%) лица с вероятно резистентной к лечению АГ, то есть с офисным АД, превышающим целевой уровень, несмотря на назначение 3 препаратов и более, во 2-ю — 200 (70,4%) больных, у которых он не был достигнут при лечении 1—2 антигипертензивными средствами. Во время 1-го визита больным назначали фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина в дозе 5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг по выбору врача (1-й шаг). Офисное и домашнее АД определяли с помощью осциллометрических автоматических приборов. Перед каждым последующим визитом (через 7 дней, 1, 2, 3, и 6 мес) больной в течение 7 дней подряд дважды в сутки самостоятельно измерял АД. В случае недостижения целевого офисного АД на последующих визитах повышали дозу фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина до максимально переносимой (2-й шаг) и последовательно назначали индапамид-ретард в дозе 1,5 мг 1 раз в сутки (3-й шаг), спиронолактон в дозе 50 мг/сут (4-й шаг), моксонидин в дозе 0,2—0,6 мг/сут или доксазозин в дозе 4—8 мг/сут (5-й шаг). На начальном и завершающем этапе исследования определяли риск развития инсульта в течение следующих 10 лет по Фремингемской шкале.

**Результаты.** Через 6 мес среднее офисное систолическое АД снизилось в 1-й и 2-й группах с (166,7 ± 15,1) и (166,4 ± 15,2) до (132,8 ± 9,4) и (131,2 ± 9,7) мм рт. ст., диастолическое — с (97,0 ± 11,3) и (94,9 ± 10,2) до (79,3 ± 7,3) и (79,8 ± 7,0) мм рт. ст. соответственно (все  $p < 0,0001$ ). Офисное АД < 140/90 мм рт. ст. достигнуто у 74,7 и 82,5% больных соответственно, что сопровождалось нормализацией домашнего АД — в 68 и 69,4% случаев соответственно (все  $p < 0,05$ ). Назначение 3 препаратов и более потребовалось 46,7 и 29,5%, максимальной дозы фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина — 57,4 и 39,3% больным соответственно ( $p < 0,01$ ). Десятилетний риск развития инсульта уменьшился с 34,3 ± 17,6 до 20,9 ± 12,2 ( $p < 0,01$ ) и с 26,9 ± 16,1 до 16,7 ± 11,3 ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Применение пошагового алгоритма лечения у больных старше 55 лет с неосложненной неконтролируемой АГ позволило достичь через 6 мес целевого офисного АД у 74,7% пациентов с вероятно резистентной АГ и 82,5% пациентов с сопоставимым исходным уровнем АД, антигипертензивная терапия у которых к началу алгоритмизированного лечения включала 1—2 медикаментозных средства, и снизить средний 10-летний риск развития инсульта по Фремингемской шкале — на 39,1 и 37,9%, долю больных с высоким уровнем риска — на 32,5 и 32,6% соответственно. Через 6 мес унифицированного пошагового алгоритмизированного лечения пациентов старше 55 лет вероятно резистентная к лечению АГ ассоциировалась с на 18,7% более высоким риском развития инсульта в течение следующих 10 лет по Фремингемской шкале по сравнению с пациентами, которым изначально назначали 1—2 антигипертензивных средства.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, периндоприл, амлодипин, фиксированная низкодозовая комбинация, приверженность к лечению.

K. M. AMOSOVA, Yu. V. RUDENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Unified algorithm of antihypertensive therapy applying to reduce the risk of stroke in patients over 55 years with apparent treatment-resistant hypertension

**Objective** — to determine the efficiency of a unified simplified stepped algorithm of antihypertensive therapy for achieving target office and «normal» home (< 135/85 mmHg) blood pressure (BP), reducing the risk of stroke, and improving adherence to treatment in patients with apparent treatment-resistant hypertension (aTRH) over 55 years compared with patients with blood pressure uncontrolled despite the appointment of 1—2 antihypertensive agents in general practice.

**Methods and subjects.** The proportion of patients over 55 years among 407 patients included in the study was 284 (69.8%). Patients were scheduled into two groups. The first one comprised 84 (29.6%) patients with TRH who were initially administered 3 agents and more. The second group comprised 200 (70.4%) patients who were initially administered 1—2 agents. On the 1st visit patients received a fixed dose combination of perindopril and amlodipine of 5/5, 5/10, 10/5 or 10/10 mg on physician choice (1st step). Office and home BP was measured by automatic oscillometric devices. Before each subsequent visit (7 days, 1, 2, 3, and 6 months) patients measured BP during 7 days, twice a day. If target office BP was not attained on subsequent visits, the dose of the fixed combination of perindopril and amlodipine was increased to the maximum tolerated (2nd step) and subsequently indapamide-retard was administered 1.5 mg 1 time per day (3rd step), spironolactone 50 mg per day (4th step), moxonidine 0.2—0.6 mg of doxazosin per day, or 4—8 mg per day (step 5). At the initial and final stage of the study the risk of stroke developing was determined over the next 10 years with the Framingham scale.

**Results.** After 6 months, the mean systolic office blood pressure decreased from  $166.7 \pm 15.1$  and  $166.4 \pm 15.2$  to  $132.8 \pm 9.4$  and  $131.2 \pm 9.7$  mm Hg, diastolic — from  $97.0 \pm 11.3$  and  $94.9 \pm 10.2$  to  $79.3 \pm 7.3$  and  $79.8 \pm 7.0$  mm Hg respectively (all  $p < 0.0001$ ). Office BP < 140/90 mm Hg was achieved in 74.7% and 82.5% patients, respectively, which was accompanied by normalization of home BP — 68% and 69.4%, respectively (all  $p < 0.05$ ). Appointment of 3 agents was made for 46.7% and 29.5%, a maximum dose of the fixed combination of perindopril and amlodipine — 57.4% and 39.3% of patients, respectively ( $p < 0.01$ ). 10-year-old risk of stroke development decreased from  $34.3 \pm 17.6$  to  $20.9 \pm 12.2$  ( $p < 0.01$ ) and from  $26.9 \pm 16.1$  to  $16.7 \pm 11.3$  ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Unified simplified stepped algorithm of antihypertensive therapy in patients with uncomplicated uncontrolled hypertension over 55 years has allowed to reach the target office BP by 6 months in 74.7% of patients with aTRH and in 82.5% of patients initially scheduled 1—2 agents, and to reduce the average 10-year risk of stroke by the Framingham scale — by 39.1% and 37.9%, and the proportion of patients with high risk at 32.5 and 32.6%, respectively. After 6 months of a unified algorithmic step treatment for patients older than 55 years, TRH is associated with a 18.7% higher risk of stroke over the next 10 years by the Framingham scale, compared to patients initially scheduled 1—2 agents.

**Key words:** essential hypertension, apparent treatment-resistant hypertension, stroke, perindopril, amlodipine, fixed low-dose combination, adherence to treatment.



М. А. ТРИЩИНСЬКА

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

## Оптимізація первинної профілактики хронічної ішемії мозку шляхом вивчення механізмів її розвитку

**Мета** — вивчити та оцінити значення показників структурного ураження (опосередковано через вміст автоантитіл (автоАТ) до компонентів клітин крові, міокарда та судин) у пацієнтів з початковими виявами хронічної ішемії мозку (ХІМ).

**Матеріали і методи.** Обстежено 55 осіб (17 (30,9%) чоловіків та 38 (69,1%) жінок, середній вік —  $(51,3 \pm 7,0)$  року) з початковими виявами ХІМ та 15 здорових добровольців (контрольна група). Осіб із судинними чинниками ризику та відповідними клінічними виявами без ознак ураження головного мозку судинного генезу за даними нейровізуалізації розподілено у групу 1, пацієнтів з наявністю на магнітно-резонансній томограмі головного мозку дрібних вогнищ, ймовірно, судинного генезу нетяжкого ступеня без ознак церебральної атрофії — у групу 2А, хворих з ознаками нетяжкої церебральної атрофії — у групу 2Б. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальне та клініко-лабораторне обстеження. Рівень автоАТ до антигенів тромбоцитів, кардіоміоцитів і ендотелію судин у сироватці крові визначали за методикою О.Б. Полетаєва.

**Результати.** Установлено, що з віком пацієнтів корелювала низка показників аутоімунореактивності: середній індивідуальний рівень імунореактивності (СІРІ) ( $r_s = -0,413$ ;  $p = 0,002$ ), рівень автоАТ до де-ДНК (маркера активації процесу апоптозу) ( $r_s = -0,338$ ;  $p = 0,012$ ), антигена мембран міокарда (СоМ-02) ( $r_s = +0,414$ ;  $p = 0,002$ ), кардіоміозину ( $r_s = +0,357$ ;  $p = 0,008$ ), антигена мембран ендотелію (с-ANCA) ( $r_s = +0,371$ ;  $p = 0,005$ ), плазміногену/ангіостатину ( $r_s = -0,404$ ;  $p = 0,002$ ), білка РАРР-А ( $r_s = -0,338$ ;  $p = 0,012$ ). Пацієнти з початковими виявами ХІМ статистично значущо відрізнялися від осіб контрольної групи за СІРІ, рівнем автоАТ до с-ANCA, СоМ-02, колагену,  $\beta_1$ -адренорецепторів, ревматоїдного фактора ( $\beta_2$ -GP) та де-ДНК. Ступінь структурного ураження головного мозку, ймовірно, судинного генезу при початкових виявах ХІМ значущо асоціювався з відхиленням показника СІРІ ( $\chi^2_{(3)} = 22,7$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,591$ ;  $p = 0,000$ ), рівнем автоАТ до ДНК ( $\chi^2_{(3)} = 9,0$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,37$ ;  $p = 0,029$ ), СоМ-02 ( $\chi^2_{(3)} = 13,6$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,454$ ;  $p = 0,004$ ),  $\beta_1$ -адренорецепторів ( $\chi^2_{(3)} = 12,4$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,433$ ;  $p = 0,006$ ).

**Висновки.** У пацієнтів з початковими виявами ХІМ у міру прогресування структурного ураження головного мозку спостерігали зміни антигенної специфічності окремих структурних компонентів серцево-судинної системи, тенденцію до зниження регуляторних симпатичних впливів на міокард, ймовірно, в межах компенсаторно-захисних реакцій, як і зміни активності апоптозу та кардіодистрофічних процесів.

**Ключові слова:** хронічна ішемія мозку, початкові вияви, аутоімунореактивність, серцево-судинна патологія.

Ураження судин, а згодом і речовини головного мозку під впливом численних судинних чинників ризику (СЧР) призводить до порушення функції і структури центральної нервової системи [7, 8]. Універсальним механізмом ушкодження органів-мішеней під впливом більшості СЧР вважають

оксидативний стрес [2, 5]. Ураження будь-якого органа-мішені починається з порушення функції і структури судини відповідного басейну (органа), що пов'язано з ендотеліальною дисфункцією [6, 10]. Отже, основною мішенню для СЧР є ендотелій судин, що спричиняє зниження біодоступності оксиду азоту і розвиток дисфункції ендотеліальних і гладеньком'язових клітин, тобто порушується тонус

© М. А. Трищинська, 2016

судин, відбувається проліферація гладеньком'язових клітин, запалення, ремоделювання, порушуються фібриноліз, агрегація тромбоцитів тощо [4, 6, 11]. Кінцевим результатом функціональних та структурних змін у судинах є судинні події — інсульт, інфаркт міокарда тощо [9].

Процес ураження судинної системи під впливом СЧР тривалий час має асимптомний перебіг [3, 7]. Клінічні вияви процесу ураження судин головного мозку як на функціональному, так і на структурному рівні називаються хронічною ішемією мозку (ХІМ). Якщо виявляти пацієнтів на стадії зворотних функціональних змін, то є більше шансів вплинути на патологічний процес дифузного функціонально-морфологічного ураження головного мозку [3, 7, 8].

Таким чином, раннє виявлення патологічного процесу в судинній стінці — найбільш перспективний підхід для оптимізації первинної профілактики та превентивної терапії з метою запобігання та гальмування ураження органів-мішеней, зокрема головного мозку, внаслідок впливу СЧР [8, 12].

**Мета роботи** — вивчити та оцінити значення показників структурного ураження (опосередкованого через вміст аутоантитіл (автоАТ) до компонентів клітин крові, міокарда та судин) у пацієнтів з початковими виявами ХІМ.

### Матеріали і методи

Обстежено 55 осіб (17 (30,9%) чоловіків та 38 (69,1%) жінок, середній вік —  $(51,3 \pm 7,0)$  року (медіана (Ме) — 52,0,  $Q_1 = 46,0$ ;  $Q_3 = 56,0$ ) з початковими виявами ХІМ.

Осіб із СЧР та відповідними клінічними виявами без ознак ураження головного мозку судинного генезу за даними нейровізуалізації розподілено у групу 1 ( $n = 29$ ), пацієнтів з наявністю змін на магнітно-резонансній томограмі (МРТ) головного мозку нетяжкого ступеня (дрібні (діаметром менше ніж 15 мм) поодинокі (до 5) вогнища у білій речовині півкуль, імовірно, судинного походження, криблюри (діаметром менше ніж 3 мм), локальний лейкоареоз) без ознак церебральної атрофії — у групу 2А ( $n = 19$ ), хворих з ознаками нетяжкої кіркової та/або внутрішньої церебральної атрофії (зменшення маси мозку) — у групу 2Б ( $n = 7$ ). У групу контролю залучено 15 осіб без ознак соматичних, неврологічних, ендокринних, інфекційних та запальних захворювань.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальне та клініко-лабораторне обстеження. У дослідження залучали осіб без змін на МРТ головного мозку, а також пацієнтів з криблюрами, поодинокими вогнищами, ймовірно, судинного походження, діаметром до 15 мм (лакуни), без ураження базальних гангліїв. Допускалася наявність локального лейкоареозу навколо передніх рогів і тіл бічних шлуночків та легкий ступінь церебральної і кіркової атрофії.

Рівень автоАТ до антигенів тромбоцитів, кардіоміоцитів та ендотелію судин у сироватці крові пацієнтів визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за методикою О. Б. Полетаєва [1] з використанням діагностичних наборів «Ели-Анкор-Тест» (Росія). Стійкі зміни вмісту в сироватці крові автоАТ свідчили про наявність патологічних змін у структурі компонентів серцево-судинної системи або могли бути їх наслідком.

Визначали відносний вміст автоАТ до таких антигенів: TrM-03 — слабкоаніонний компонент мембран тромбоцитів, антиген c-ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) — сильноаніонний компонент цитоплазми нейтрофілів і клітин ендотелію судин, нітридоксидази (NOS), яка бере участь у регуляції тонуусу судин за рахунок синтезу NO, плазміноген/ангіостатин, котрі беруть участь у фібринолізі, регуляції судинного тонуусу, білок PAPP-A, колаген, антиген CoM-02 — слабкоаніонний компонент мембран клітин міокарда; антиген CoS-05 — сильноаніонний компонент цитоплазми клітин міокарда,  $\beta_1$ -адренорецептор ( $\beta_1$ -AR), білок кардіоміозин-1 (ізоформа міозину кардіоміоцитів), Fc-фрагмент IgG (ревматоїдний фактор ( $\beta_2$ -GP)) та дДНК — ознака активації процесів апоптозу.

Зазначений напівкількісний метод дав змогу оцінити вміст у сироватці крові автоАТ класу IgG до представлених у наборі антигенів у діапазоні від  $-90\%$  до  $+400\%$  від значень імунореактивності контрольної сироватки. Верхня межа фізіологічного рівня антитіл до антигенів не повинна перевищувати  $+10\%$  від значень контрольної сироватки, нижня межа — мінус  $20\%$ .

Розраховували величину середнього індивідуального рівня імунореактивності (CIP), зумовленого вмістом у сироватці крові дорослих осіб (після пубертату) автоАТ. Оптимальне значення CIP (порівняно з контролем) обраховували за відповідною формулою. В нормі діапазон величини CIP становить від  $-20\%$  до  $+10\%$  від середнього рівня контрольної сироватки з використаними антигенами.

Імунореактивність зразків сироватки крові з кожним із антигенів розраховували відносно внутрішнього стандарту: імунореактивність вища за реакцію внутрішнього стандарту мала знак «+», нижча — знак «-». Як внутрішній стандарт використовували сироватку клінічно здорових осіб без ознак соматичних, неврологічних, ендокринних, інфекційних та запальних захворювань.

Підвищення відносного вмісту (імунореактивності) автоАТ понад  $20\%$  від CIP розглядали як маркер порушень, які є або формуються. Стійкий або аномально високий підйом продукції специфічних автоАТ свідчив про активацію процесів апоптозу спеціалізованих клітин або розпаду субклітинних структур. Ці зміни вважають ознакою початкових патологічних структурних змін, які через декілька місяців або навіть років можуть досягнути стадії характерних біохімічних змін.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми SPSS 20.0. Використо-

ували непараметричні методи статистики, оскільки розподіл отриманих даних відрізнявся від нормального. Критерій U Манна — Уїтні застосовували для порівняння двох незалежних груп за кількісними показниками, критерій Краскела — Уолліса — для порівняння трьох незалежних груп. Силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом парних кореляцій Спірмена. Різницю між групами вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

В осіб з початковими виявами ХІМ встановлено статистично значущу асоціацію між віковими категоріями (відповідно до класифікації ВООЗ) та відхиленням за межі нормативних значень (як підвищення, так і зниження утворення автоАТ) показників автоімунореактивності (АІР) до таких антигенів, як де-ДНК ( $\chi^2_{(2)} = 6,9$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,354$ ;  $p = 0,032$ ), СоМ-02 ( $\chi^2_{(2)} = 10,3$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,433$ ;  $p = 0,006$ ),  $\beta_1$ -адренорецептори ( $\chi^2_{(2)} = 9,9$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,299$ ;  $p = 0,043$ ), NOS ( $\chi^2_{(2)} = 6,7$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,35$ ;  $p = 0,034$ ), а також СІРІ ( $\chi^2_{(2)} = 11,0$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,447$ ;  $p = 0,004$ ), що могло свідчити про значущість віку для порушення імунологічних характеристик основних структурних компонентів серцево-судинної системи, зокрема про їх функціональну і структурну перебудову.

З віком пацієнтів корелювала низка показників АІР: СІРІ ( $r_s = -0,413$ ;  $p = 0,002$ ), рівень автоАТ до ДНК ( $r_s = +0,338$ ;  $p = 0,012$ ), СоМ-02 ( $r_s = +0,414$ ;  $p = 0,002$ ), кардіоміозину ( $r_s = +0,357$ ;  $p = 0,008$ ),

c-ANCA ( $r_s = +0,371$ ;  $p = 0,005$ ), плазміногену/ангіостатину ( $r_s = -0,404$ ;  $p = 0,002$ ), білка РАРР-А ( $r_s = -0,338$ ;  $p = 0,012$ ). Отже, у міру збільшення віку пацієнтів з початковими виявами ХІМ спостерігали зниження середньої імунореактивності, зменшення регуляторних впливів на ліпідний та вуглеводний обмін, активності апоптозу, порушення механізмів тромбоемболоутворення, тенденцію до ендотеліальної дисфункції і порушення метаболізму в міокарді. Сила кореляції свідчила про значущий вплив на зазначений зв'язок зовнішніх чинників і можливість як збільшити, так і зменшити швидкість розвитку ХІМ.

У табл. 1 наведено дані щодо показників АІР у пацієнтів з початковими виявами ХІМ. Пацієнти з початковими виявами ХІМ статистично значущо відрізнялися від осіб контрольної групи за такими показниками АІР, як: СІРІ та рівень автоАТ до антигенів ендотелію судин (c-ANCA), мембран кардіоміоцитів СоМ-02, колагену,  $\beta_1$ -АР,  $\beta_2$ -GP та де-ДНК (маркера активації процесу апоптозу). Отже, у пацієнтів спостерігали зниження імунореактивності до структурних компонентів серцево-судинної системи, що могло бути пов'язане зі структурною перебудовою елементів системи. Крім того, у пацієнтів основної клінічної групи виявлено зменшення регуляторних симпатичних впливів на серце, активацію процесів апоптозу, запалення, кардіодистрофічних процесів та схильність до ендотеліальної дисфункції.

Т а б л и ц я 1

#### Показники автоімунореактивності у пацієнтів з початковими виявами хронічної ішемії мозку

Показник	Пацієнти з початковими виявами хронічної ішемії мозку (n = 55)			Контрольна група (n = 15)		
	Me	Q <sub>1</sub> ...Q <sub>3</sub>	Min...max	Me	Q <sub>1</sub> ...Q <sub>3</sub>	Min...max
СІРІ	-33,0*	-37,0...-22,5	-61,0...+9,0	-2,5	-12,3...+10,0	-17,0...+12,0
c-ANCA	5,0*	+2,0...+8,0	-5,0...+19,0	-9,0	-11,3...+3,3	-17,0...+4,0
NOS	-2,0	-6,0...+3,0	-11,0...+12,0	+2,5	-6,5...+6,0	-13,0...+7,0
РАРР-А	-8,0	-10,0...0,0	-18,0...+15,0	0,0	-13,0...+4,0	-19,0...+5,0
Плазміноген/ангіостатин	0,0	-4,0...+3,0	-11,0...+33,0	-10,0	-15,0...+3,3	-21,0...+7,0
Колаген	+7,0*	-7,0...+22,0	-25,0...+48,0	-6,0	-16,3...+3,0	-21,0...+4,0
TrM-03	-2,0	-6,0...0,0	-11,0...+9,0	+1,5	-11,3...+4,3	-13,0...+6,0
СоМ-02	+13,0*	+1,0...+19,0	-14,0...+33,0	-3,0	-16,0...-2,0	-17,0...+3,0
СоС-05	-1,0	-7,0...+5,0	-21,0...+13,0	+1,0	-8,8...+2,8	-11,0...+6,0
$\beta_1$ -АР	-20*	-24,0...-16,0	-35,0...+19,0	-4,0	-9,0...+0,25	-10,0...+2,0
Кардіоміозин	0,0	-2,0...+3,0	-7,0...+14,0	+1,0	-7,3...+5,0	-15,0...+8,0
$\beta_2$ -GP	+5,0*	0,0...+10,0	-22,0...+19,0	0,0	-10,0...+4,0	-16,0...+5,0
Де-ДНК	+8,0*	+2,0...-18,0	-24,0...+38,0	-6,0	-9,3...+1,8	-12,0...+5,0

\* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ) за критерієм Манна — Уїтні.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів залежно від відхилення від нормативних значень вмісту в сироватці крові автоантитіл (n = 55)

Антиген	АвтоАТ у нормі	АвтоАТ > 10 %	АвтоАТ < -20 %	АвтоАТ > 20 % (аномально висока продукція)	АвтоАТ < -30 % (аномально низька продукція)
СІРІ	10 (18,2%)	—	45 (81,8%)	—	34 (61,8%)
c-ANCA	49 (89,1%)	6 (10,9%)	—	—	—
NOS	52 (94,5%)	3 (5,5%)	—	—	—
PAPP-A	52 (94,5%)	—	3 (5,5%)	—	—
Плазміноген/ангіостатин	52 (94,5%)	—	3 (5,5%)	—	—
Колаген	32 (58,2%)	21 (38,2%)	2 (3,6%)	15 (27,3%)	—
TrM-03	55 (100%)	—	—	—	—
CoM-02	23 (41,8%)	32 (58,2%)	—	11 (20%)	—
CoS-05	53 (96,4%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	—	—
$\beta_1$ -AR	27 (49,1%)	1 (1,8%)	27 (49,1%)	—	6 (10,9%)
Кардіоміозин	53 (96,4%)	2 (3,6%)	—	—	—
$\beta_2$ -GP	42 (76,4%)	12 (21,8%)	1 (1,8%)	—	—
де-ДНК	33 (60,0%)	22 (40,0%)	—	9 (16,3%)	—

Показники AIP у пацієнтів з початковими виявами ХІМ мали різний напрям відхилення від нормативних значень (табл. 2).

Виявлено підвищення утворення автоАТ до таких антигенів, як колаген, СоМ-02, де-ДНК, що свідчило відповідно про дистрофічні зміни у міокарді та активацію апоптозу в пацієнтів з початковими виявами ХІМ.

Найбільше відхилення за межі нормативних значень (від -20% до +10%) виявлено для розрахункового показника СІРІ — 81,8% пацієнтів мали низьку СІРІ, зокрема аномально низьку — у 61,8% пацієнтів. Загальне зниження індивідуальної AIP могло свідчити про зниження кількості або якості антигенів серцево-судинної системи, що, ймовірно, пов'язане зі змінами їх структурних характеристик. Так, у 49,1% пацієнтів відзначено зниження утворення автоАТ до  $\beta_1$ -AR, зокрема екстремальне зниження — у 10,9% обстежених, що могло свідчити про зменшення чутливості міокарда і коронарних судин до регуляторних впливів автономної нервової системи.

Залежно від ступеня структурного ураження головного мозку зафіксовано відмінність від осіб контрольної групи за величиною СІРІ, рівнем автоАТ до СоМ-02, де-ДНК, c-ANCA та  $\beta_1$ -AR (табл. 3). Так, у пацієнтів з початковими виявами ХІМ та відсутністю структурного ураження головного мозку виявлено значуще зниження середньої імунореактивності, що могло свідчити про функціональну і структурну перебудову антигенів, тенденцію до розвитку ендотеліальної дисфункції та порушення вегетативної регуляції серця переважно за раху-

нок зменшення можливості впливу симпатичної ланки. Спостерігали також ознаки активізації апоптозу та кардіодистрофічного процесу.

Між пацієнтами з початковими виявами ХІМ та початковими структурними змінами на МРТ головного мозку, ймовірно судинного генезу, без ознак церебральної атрофії та особами контрольної групи виявлено статистично значущу відмінність за низкою показників AIP: значуще підвищувався рівень автоАТ до колагену,  $\beta_2$ -GP та зменшувався вміст автоАТ до СоС-05, що могло свідчити про активацію запальних процесів на тлі зниження здатності до репарації, зокрема у міокарді.

За наявності у пацієнтів з початковими виявами ХІМ ознак легкої церебральної атрофії порівняно з особами контрольної групи спостерігали зниження СІРІ, рівня автоАТ до c-ANCA і  $\beta_1$ -AR, що могло свідчити про судинне ремоделювання зі змінами антигенної специфічності тканин, тоді як рівень автоАТ до СоМ-02 та де-ДНК підвищувався, що могло свідчити про ремоделювання органів-мішеней з явищами проліферації. Окрім того, пацієнти груп 1 та 2А значуще відрізнялися за рівнем автоАТ до білка PAPP-A, що могло свідчити про зменшення рівня рецепторів, які беруть активну участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обміну в осіб зі структурними змінами головного мозку, ймовірно, судинного генезу на початкових стадіях патологічного процесу.

Аналіз даних, наведених у табл. 3, за критерієм Краскела — Уолліса виявив, що групи статистично значуще відрізнялися за низкою показників AIP, а саме за СІРІ ( $p < 0,001$ ), рівнем автоАТ до  $\beta_1$ -AR ( $p < 0,001$ ), c-ANCA ( $p = 0,015$ ), PAPP-A ( $p = 0,019$ ),

Т а б л и ц я 3

Показники аутоімунореактивності у групах пацієнтів з початковими виявами хронічної ішемії мозку (Ме (Q<sub>1</sub>... Q<sub>3</sub>))

Показник	Група 1 (n = 26)	Група 2А (n = 19)	Група 2Б (n = 10)	Контрольна група (n = 15)
CIP1	-26,0 (-36,0... -16,0)*	-33,0 (-44,7... -31,5)*	-36,7 (-40,1... -32,0)*	-2,5 (-12,3... +10,0)
c-ANCA	4,0 (+1,0... +8,0)*	+7,0 (+2,0... +9,0)*	+6,0 (+3,0... +9,0)*	-9,0 (-10,0... +4,0)
NOS	+1,0 (-5,0... +2,5)	-3,0 (-9,0... +3,0)	-5,0 (-9,0... +3,0)	+3,0 (-5,0... +6,0)
PAPP-A	+2,0 (-2,0... -4,0)	-3,0 (-9,0... +0,0)#	0,0 (-1,0... +1,0)*	+3,0 (-12,0... +4,0)
Плазміноген/ангіостатин	-6,0 (-9,5... +2,0)	-8,0 (-10,0... -8,0)#	-8,0 (-12,0... -7,0)	-10,0 (-14,0... +3,0)
Колаген	+5,0 (-3,5... +16,0)*	7,0 (-7,0... +23,0)*	+15,0 (-17,0... +36,0)	-2,0 (-15,0... +3,0)
TrM-03	-2,0 (-6,0... +1,0)	-2,0 (-6,0... -1,0)	-4,0 (-6,0... -1,0)	+2,0 (-11,0... +5,0)
CoM-02	+11,0 (-1,5... +16,5)*	13,0 (+1,0... +19,0)	29,0 (+3,0... +33,0)*#	-2,0 (-9,0... +1,0)
CoS-05	+1,0 (-6,0... +6,5)	-1,0 (-9,0... +6,0)*	-5,0 (-8,0... +3,0)	+1,0 (-8,0... +4,0)
β <sub>1</sub> -AR	-20,0 (-22,0... -14,0)*	-21,0 (-29,0... -17,0)*	-24,0 (-32,0... -19,0)*	-4,0 (-9,0... +1,0)
Кардіоміозин	-1,0 (-1,5... +2,0)	0,0 (-2,0... +5,0)	-2,0 (-4,0... +5,0)	+2,0 (-6,0... +5,0)
β <sub>2</sub> -GP	+3,0 (-2,0... +10,5)	+6,0 (+3,0... +10,0)*	+4,0 (+2,0... +8,0)	+3,0 (-10,0... +4,0)
Де-ДНК	+6,0 (-1,5... +11,0)*	+10,0 (+7,0... +20,0)*#	+15,0 (-5,0... +19,0)*	-5,0 (-9,0... +4,0)

Різниця статистично значуща (p &lt; 0,05) щодо показників: \* контрольної групи; # щодо групи 1; &amp; щодо групи 2А.

де-ДНК (p = 0,002), CoM-02 (p = 0,001), що могло свідчити про значущість порушення судинорухової функції ендотелію, регуляції ліпідного та вуглеводного обміну, активності симпатичної ланки АНС і дистрофічних процесів у міокарді під час формування початкових виявів ХІМ.

Ступінь структурного ураження головного мозку, ймовірно, судинного генезу при початкових виявах ХІМ значуще асоціювався з відхиленням величини CIP1 ( $\chi^2_{(3)} = 22,7$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,591$ ; p = 0,000), рівнем автоАТ до де-ДНК ( $\chi^2_{(3)} = 9,0$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,37$ ; p = 0,029), CoM-02 ( $\chi^2_{(3)} = 13,6$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,454$ ; p = 0,004), β<sub>1</sub>-AR ( $\chi^2_{(3)} = 12,4$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,433$ ; p = 0,006). Наявність та сила асоціативних зв'язків могли свідчити про значущість відхилення від норми зазначених показників АІР для формування ХІМ. У пацієнтів з початковими виявами ХІМ у міру прогресування структурного ураження головного мозку спостерігали зміни антигенної специфічності окремих структурних компонентів серцево-судинної системи, тенденцію до зниження здатності симпатичних впливів на міокард, ймовірно, в межах компенсаторно-захисних реакцій, зміни активності апоптозу та кардіодистрофічних процесів.

## Висновки

У пацієнтів з початковими виявами хронічної ішемії мозку в міру збільшення віку спостерігали зниження сумарного індивідуального рівня імунореактивності, активності апоптозу, регуляторних впливів на ліпідний та вуглеводний обмін, розвиток ендотеліальної дисфункції, активізацію колатерального кровообігу на тлі дистрофічних змін у міокарді.

Зниження величини середнього індивідуального рівня імунореактивності могло свідчити про зміни імунологічних характеристик структурних компонентів серцево-судинної системи при початкових виявах хронічної ішемії мозку. Виявлено екстремальне зниження рівня аутоантитіл до β<sub>1</sub>-адренорецепторів, що могло свідчити про зміни їх властивостей і відповідно зміни чутливості міокарда та коронарних судин до регуляторних впливів АНС.

Підвищення рівня аутоантитіл до антигенів ендотелію судин, ревматоїдного фактора, колагену, антигена мембран кардіоміоцитів та де-ДНК свідчило про активацію ендотеліальних клітин, хронічного запалення, дистрофічних змін у міокарді та апоптозу при початкових виявах хронічної ішемії мозку.

## Література

- Кузьменко Л. Г., Политаев А. Б. Методы группы ЭЛИ-Тест в клинической лабораторной практике. — М.: Мед. информ. агентство, 2004. — 46 с.
- Манухина Е. Б., Машина С. Ю., Власова М. А. и др. Роль свободного и депонированного оксида азота в адаптации к гипоксии сердечно-сосудистой системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — Вып. 3, № 4. — С. 11—17.
- Машина С. Ю., Смирин Б. В., Малышев И. Ю. и др. Коррекция NO-зависимых сердечно-сосудистых нарушений с помощью адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. имени И. М. Сеченова. — 2001. — Вып. 87, № 1. — С. 110—117.
- Bian K., Murad F. Nitric oxide-biogenesis, regulation, and relevance to human diseases // *Frontiers in Bioscience*. — 2003. — N 8. — P. 264—278.
- Davis M. E., Cai H., Drummond G. R. et al. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 1449—1453.
- Galley H. F., Webster N. R. Physiology of the endothelium // *Br. J. Anaesthesia*. — 2004. — N 93 (1). — P. 105—113.
- Goff D. C., Lloyd-Jones D. M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk // *Circulation*. — 2013. — Vol. 129, N 25. — P. S49—S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
- Meschia J. F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45, N 12. — P. 3754—3832. doi: 10.1161/str.0000000000000046
- Pepine C. J. Why vascular biology matters? // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — N 88(8).
- Queen L. R., Xu B., Horinouchi K. Beta (2)-adrenoceptors activate nitric oxide synthase in human platelets // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 39—44.
- Radegran G., Saltin B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle // *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. 1951—1960.
- Ruschitzka F. T., Wenger R. H., Stallmach T. et al. Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice over expressing erythropoietin // *PNAS*. — 2000. — Vol. 97, N 21. — P. 11609—11613.
- Ruschitzka F. T., Wardlaw J., Smith E. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *Lancet Neurol.* — 2013. — N 12. — P. 822—838.

М. А. ТРЕЩИНСКАЯ

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

## Оптимизация первичной профилактики хронической ишемии мозга путем изучения механизмов ее развития

**Цель** — изучить и оценить значение показателей структурного поражения (опосредованно по содержанию аутоантител (аутоАТ) к компонентам клеток крови, миокарда и сосудов) у пациентов с начальными проявлениями хронической ишемии мозга (ХИМ).

**Материалы и методы.** Обследовано 55 пациентов (17 (30,9%) мужчин та 38 (69,1%) женщин, средний возраст — (51,3 ± 7,0) года) с начальными проявлениями ХИМ и 15 здоровых добровольцев (контрольная группа). Лица с сосудистыми факторами риска и соответствующими клиническими проявлениями без признаков поражения головного мозга по данным нейровизуализации были распределены в группу 1, пациенты с наличием на магнитно-резонансной томограмме головного мозга мелких очагов, вероятно, сосудистого генеза нетяжелой степени без признаков церебральной атрофии — в группу 2А, больные с признаками нетяжелой церебральной атрофии — в группу 2Б. Всем пациентам проводили общеклиническое, клинко-неврологическое, клинко-инструментальное и клинко-лабораторное обследование. Уровень аутоАТ к антигенам тромбоцитов, кардиомиоцитов и эндотелиоцитов в сыворотке крови пациентов определяли по методике О. Б. Полетаева.

**Результаты.** Установлено, что с возрастом пациентов значимо коррелировали ряд показателей аутоиммунореактивности: средний индивидуальный уровень иммунореактивности (СИУИ) ( $r_s = -0,413$ ;  $p = 0,002$ ), уровень аутоАТ к де-ДНК (маркеру активации процесса апоптоза) ( $r_s = -0,338$ ;  $p = 0,012$ ), антигену мембран миокарда (СоМ-02) ( $r_s = +0,414$ ;  $p = 0,002$ ), кардиомиозину ( $r_s = +0,357$ ;  $p = 0,008$ ), антигену мембран эндотелия (с-ANCA) ( $r_s = +0,371$ ;  $p = 0,005$ ), плазминогену/ангиостатину ( $r_s = -0,404$ ;  $p = 0,002$ ), белку PAPP-A ( $r_s = -0,338$ ;  $p = 0,012$ ). Пациенты с начальными проявлениями ХИМ статистически значимо отличались от лиц контрольной группы по таким показателям аутоиммунореактивности, как СИУИ и уровень аутоАТ к с-ANCA, СоМ-02, колагену,  $\beta_1$ -адренорецепторам, ревматоидному фактору ( $\beta_2$ -GP) и де-ДНК. Степень структурного поражения головного мозга, вероятно, сосудистого генеза при начальных проявлениях ХИМ значимо ассоциировалась с отклонением величины СИУИ ( $\chi^2_{(3)} = 22,7$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,591$ ;  $p = 0,000$ ), с уровнем аутоАТ к де-ДНК ( $\chi^2_{(3)} = 9,0$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,37$ ;  $p = 0,029$ ), СоМ-02 ( $\chi^2_{(3)} = 13,6$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,454$ ;  $p = 0,004$ ),  $\beta_1$ -адренорецепторам ( $\chi^2_{(3)} = 12,4$ ;  $V_{\text{Крамера}} = 0,433$ ;  $p = 0,006$ ).

**Выводы.** У пациентов с начальными проявлениями ХИМ по мере прогрессирования структурного поражения головного мозга наблюдали изменения антигенной специфичности отдельных структурных компонентов сердечно-сосудистой системы, тенденцию к снижению регуляторных симпатических влияний на сердце, вероятно, в рамках компенсаторно-приспособительных реакций и изменения активности апоптоза и трофики миокарда.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, начальные проявления, аутоиммунореактивность, сердечно-сосудистая патология.

M. A. TRISCHINSKA

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## Optimization of primary prevention of chronic cerebral ischemia by studying the mechanisms of its development

**Objective** — studying and manifesting rating values of structural impairment (content indirectly through auto antibodies (autoAB) to the component of blood cells, myocardium and blood vessels) in patients with initial manifestations of the chronic cerebral ischemia (ChCI).

**Methods and subjects.** We have examined 55 people of the mean age  $51.3 \pm 7.0$  years: male (17 (30.9%) and female 38 (69.1%) with initial manifestations ChCI and 15 healthy volunteers (observation group). Individuals with vascular risk factors (VRF) and relevant clinical manifestations without signs of cerebral damage of probably vascular genesis according to imaging composed the group 1. In the case of changes on brain MRI lesions of small vascular genesis probably not without severe signs of cerebral atrophy, such patients were classified in to the group 2A. Group 2B included patients with symptoms of mild cerebral atrophy. All patients were performed general clinical, clinical neurological, clinical and instrumental and clinical laboratory tests. Level (autoAB) antigens to platelets, cardiomyocytes and vascular endothelial serum of patients was determined by the method O. B. Poletayeva (Russia).

**Results.** It was found that the age range correlated with indicators auto-immune reactivity (AIR): average individual level of immunoreactivity (AILI) ( $r = -0.413$ ;  $p = 0.002$ ), autoAB level to de-DNA ( $r = -0.338$ ;  $p = 0.012$ ), up to COM-02 ( $r = 0.414$ ;  $p = 0.002$ ), to cardiomyozyn ( $r = 0.357$ ;  $p = 0.008$ ), to c-ANCA ( $r = 0.371$ ;  $p = 0.005$ ), to plasminogen/angiotatin ( $r = -0.404$ ;  $p = 0.002$ ), to protein PAPP-A ( $r = -0.338$ ;  $p = 0.012$ ). Patients with initial manifestations ChCI statistically significantly were different from the observation group on indicators such as AIR, AILI and even auto-antibodies to antigens of endothelium (c-ANCA), membranes of cardiomyocytes COM-02, to the collagen,  $\beta_1$ -adrenoceptor rheumatoid factor ( $\beta_2$ -GP) and to de-DNA (marker of apoptosis activation process). The extent of structural cerebral damage, probably of vascular genesis in the initial manifestations, was associated with ChCI significant deviations of AILI ( $\chi^2_{(3)} = 22.7$ ;  $V_{\text{Kramer}} = 0.591$ ,  $p = 0.000$ ) levels autoAB to DNA ( $\chi^2_{(3)} = 9.0$ ;  $V_{\text{Kramer}} = 0.37$ ,  $p = 0.029$ ), the COM-02 ( $\chi^2_{(3)} = 13.6$ ;  $V_{\text{Kramer}} = 0.454$ ,  $p = 0.004$ ), the  $\beta_1$ -adrenoceptor ( $\chi^2_{(3)} = 12.4$ ;  $V_{\text{Kramer}} = 0.433$ ,  $p = 0.006$ ).

**Conclusions.** Patients with initial manifestations of ChCI as the progression of structural cerebral damage demonstrated the change of the antigenic specificity of certain structural components of the cardiovascular system, trend towards reducing the ability of sympathetic influences on the myocardium, probably within the compensatory-defensive reactions, as well as change the activity of apoptosis and cardio-dystrophic processes.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, initial manifestations, auto-immune reactivity, cardiovascular pathology.



Л. Л. ЧЕБОТАРЬОВА<sup>1</sup>, М. В. ГЛОБА<sup>1</sup>, Л. М. СУЛІЙ<sup>1</sup>, Г. К. ЧЕРВИЦЬ<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Лікарня для вчених НАН України, Київ

## Комплексний підхід до оцінки помірних когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку

**Мета** — визначити оптимальний комплекс методів нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестування для раннього виявлення когнітивних розладів у хворих із хронічною ішемією головного мозку та контролю ефективності їх лікування.

**Матеріали і методи.** В дослідження залучено 110 осіб із хронічною ішемією головного мозку віком від 40 до 77 років, працівників розумової праці. Комплексне обстеження передбачало проведення клініко-неврологічного дослідження, ультразвукового дослідження магістральних судин голови та шиї, комп'ютерної електроенцефалографії, реєстрацію слухових когнітивних викликаних потенціалів Р300, нейропсихологічне тестування з використанням шкал MOS SF-36 (Короткої форми оцінки здоров'я), Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій, госпітальної шкали тривоги та депресії, оцінки професійної адаптації.

**Результати.** У пацієнтів з ультразвуковими ознаками стенозуючого атеросклерозу брахіоцефальних артерій (перша клінічна група) порівняно з пацієнтами без таких ознак (друга клінічна група) встановлено вірогідне зниження середнього бала за результатами загальної самооцінки здоров'я (шкала MOS SF-36), більшу виразність тривожно-депресивних розладів, більшу частоту відхилення показників слухових когнітивних викликаних потенціалів Р300. Вияви професійної дезадаптації помірного та вираженого ступеня спостерігали в обох групах. У пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом брахіоцефальних артерій була більшою частота виявлення в блоці редукція особистих досягнень.

**Висновки.** Розроблений комплекс методів нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестування оптимальний для об'єктивізації когнітивних розладів у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку, доступний для практичного використання у закладах охорони здоров'я України. У пацієнтів з ознаками стенозуючого атеросклерозу в поєднанні з гіпертонічною ангіопатією встановлено більші зміни за результатами шкали MOS SF-36 та госпітальної шкали тривоги і депресії, шкали професійної дезадаптації, а також зміни основних параметрів когнітивних потенціалів.

**Ключові слова:** хронічна ішемія головного мозку, когнітивні розлади, нейропсихологічне тестування, когнітивні викликані потенціали.

**Х**ронічна ішемія головного мозку (ХІМ) згідно із Міжнародною класифікацією хвороб-10, яку у вітчизняній літературі частіше називають «дисциркуляторною енцефалопатією» (ДЕ), характеризується неврологічними, нейропсихологічними та психічними порушеннями внаслідок прогресивного багатовогнищового або дифузного ураження головного мозку різної етіології [2, 5, 8]. Порушення

емоційної сфери, сну, зниження мотиваційного компонента пізнавальної діяльності, погіршення пам'яті, здатності до навчання новому та інші когнітивні порушення поступово спричиняють професійну, побутову та соціальну дезадаптацію хворих, знижуючи якість життя, як самого пацієнта, так і найближчих родичів. Зниження когнітивних функцій — найпоширеніший і соціально значущий розлад нервової системи у пацієнтів з ДЕ I та II ступеня. Цей чинник розглядають в осіб старшого віку як

© Л. Л. Чеботарьова, М. В. Глоба, Л. М. Сулій, Г. К. Червиць, 2016

прогностично несприятливий, тоді як високий рівень мнестично-інтелектуальних функцій є позитивною прогностичною ознакою щодо тривалості життя [1, 3, 4].

Процеси атрофії мозку в людини починають виявляти протягом третього десятиліття життя, це стосується переважно лобової кори (відповідальна за виконання), тім'яної і скроневої часток (відповідальні за навчання і пам'ять) [4, 12, 15]. Клінічні вияви когнітивного дефіциту мають низку спільних ознак при різних захворюваннях, що пов'язують зі спільністю патогенезу цих станів, а саме патологічно прискореним процесом старіння нейронів і клітин глії [4]. Тому в клінічній практиці рекомендують приділяти значну увагу первинній профілактиці когнітивних порушень шляхом виявлення і корекції супутніх соматичних захворювань — так званих чинників ризику, які модифікуються: артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, дефіциту фолієвої кислоти у поєднанні з гіпергомоцистеїнемією, поведінковими чинниками у вигляді гіподинамії, надлишкової маси тіла, недостатнього інтелектуального навантаження, вживання алкоголю, тютюнопаління тощо [1].

Для раннього виявлення помірних когнітивних порушень (ПКП) згідно з класифікацією [11] використовують такі критерії: 1) помірне зниження однієї або кількох когнітивних функцій порівняно з попереднім рівнем (за свідченням лікаря або даними стандартизованого нейропсихологічного тестування), 2) когнітивний дефіцит не обмежує незалежності у повсякденній діяльності пацієнта. Успішне виконання когнітивних функцій потребує збереженості та координованості різних відділів ЦНС — сірої речовини кори великих півкуль мозку, підкіркових структур (базальні ганглії і таламус), активаційних систем стовбура мозку. Важлива умова повноцінного здійснення когнітивних функцій мозку — його адекватне забезпечення киснем, енергетичними і трофічними субстратами, причому адекватність визначається не лише і не стільки загальною перфузією крові крізь мозок, скільки динамічними змінами кровоплину в окремих ділянках мозкової тканини, які на цей момент мають максимальну нейронну активність [4]. При багатьох захворюваннях із когнітивними порушеннями встановлено прямий зв'язок між розширенням периваскулярних просторів (Вірхова–Робіна) та наявністю вогнищ судинних розладів, локальної і глобальної атрофії кори головного мозку [13, 14]. Гіпоксія негативно впливає на функціонування нейрональних груп, активність гліальних клітин, спричиняє демієлінізацію в кірково-підкіркових шляхах та уповільнення проведення по висхідній активаційній ретикулярній системі [4, 6, 11, 14].

Незважаючи на наявність великої кількості праць, присвячених проблемі терапії когнітивних порушень в умовах сформованого дефіциту, а також підходам до профілактики таких порушень,

триває пошук оптимальних стратегій. Із сучасних методів діагностики когнітивних порушень при ХІМ, впроваджених в останні десятиріччя, найперспективнішим вважається поєднання нейропсихологічних та інструментальних нейрофізіологічних технологій, зокрема, функціональної магнітно-резонансної томографії (МРТ), комп'ютерної електроенцефалографії (КЕЕГ), реєстрації когнітивних викликаних потенціалів (КВП) [2, 5, 12].

**Мета роботи** — визначити оптимальний комплекс методів нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестування для раннього виявлення когнітивних розладів у хворих з хронічною ішемією головного мозку та контролю ефективності їх лікування.

### Матеріали і методи

На базі Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Роданова НАМН України у співпраці з Лікарнею для вчених НАН України обстежено 110 пацієнтів (64 (58,2 %) жінки та 46 (41,8 %) чоловіків) з ХІМ (ДЕ 2-го ступеня, субкомпенсація) віком від 40 до 77 років. Критерії залучення пацієнтів у дослідження: ознаки ПКП (скарги на зниження уваги, пам'яті, труднощі із запам'ятовуванням нового матеріалу, швидка втомлюваність при будь-якій розумовій діяльності тощо); зміни на МРТ-грамах мозку, які відповідали ХІМ; відсутність протягом не менше ніж 2 тиж прийому препаратів, які впливають на когнітивно-мнестичні функції; наявність вищої освіти; активна розумова діяльність. Критерії виключення: ознаки деменції, підозра на початок хвороби Альцгеймера, наявність в анамнезі гострого порушення мозкового кровообігу, транзиторних ішемічних атак, черепно-мозкової травми, тяжкої соматичної патології.

Застосовували курс лікування, затверджений для пацієнтів з ХІМ у відділенні відновного лікування Лікарні для вчених НАН України [10].

Усім хворим проведено клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження. Використовували шкалу MOS SF-36 (Короткої форми оцінки здоров'я) [16], Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA), госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS), оцінки професійної адаптації [10]. Застосовано інструментальні методи дослідження: нейровізуалізаційні (МРТ), УЗД магістральних судин голови та шиї, КЕЕГ з картуванням, слухові КВП Р300.

Ультразвукове дуплексне сканування з режимом кольорового доплерівського картування судин шиї та голови виконували за допомогою діагностичних систем Sonoline G-50 (Siemens, Німеччина) і Toshiba Aplio MX (Японія) за стандартною методикою [7]. При візуалізації судини оцінювали стан судинної стінки: діаметр, товщину комплексу інтима — медіа (КІМ) загальних сонних артерій, судинну геометрію, наявність, структуру та розміри атеросклеротичної бляшки, визначали ступінь стенозування за методом ECST. Під час транскраніального дуплексного сканування оцінювали систолічну

та середню за цикл лінійну швидкість кровотоку (ЛШК) у проксимальних відділах середньої мозкової артерії (СМА), передньої та задньої мозкових артерій, інтракраніальних відділах хребтової (ХА) та в основній артерії (ОА). Величину ЛШК порівнювали із середніми віковими нормативними значеннями.

КЕЕГ та реєстрацію КВП проводили на 24-канальному електроенцефалографі Brain-test (DX-system, Україна). Використовували стандартну міжнародну схему накладання електродів «10—20%», моно- та біполярне відведення [2]. Запис біоелектричної активності мозку проводили в стані спокою, під час та після тестів з функціональним навантаженням. КВП Р300 реєстрували із центральних ділянок С3 та С4 [2]. Обробка отриманих результатів передбачала дві незалежні процедури: оцінку поведінкових даних та основних амплітудно-часових параметрів КВП.

Для статистичного опрацювання даних використовували вибіркочку середню, похибку середньої; для встановлення статистичної значущості відмінності між групами — непараметричні методи: для бінарних ознак — критерій  $\chi^2$ ; для порівняння двох незалежних груп — метод Манна—Уїтні. Різницю вважали статистично значущою при  $p \leq 0,05$ .

### Результати та обговорення

Наявність та ступінь виразності когнітивних порушень визначали згідно з рекомендаціями [1, 3] у шести доменах вищих психічних функцій. До ознак ПКП у домені уваги належать такі: на виконання розумових завдань потрібно більше часу, ніж раніше; необхідна постійна перепроверка виконаної роботи; за наявності інтерферуючих чинників (телевізор, радіо, телефонний дзвінок) є складності з обдумуванням. У домені гнозису і праксису: труднощі з орієнтуванням у незнайомій місцевості; уповільнене виконання завдань на конструювання (шиття, столярні роботи). В домені пам'яті: труднощі із запам'ятовуванням деталей поточних подій; часте використання записника та календаря; необхідність періодичного перечитування для слідуванням за сюжетом книжки; повторна сплата рахунків. У домені планування та виконання: складності з виконанням багатоступеневих завдань; певна складність з поновленням діяльності після її переривання (наприклад, телефонним дзвінком). У домені соціальної поведінки: збідніння міміки та вияву почуттів; зниження емпатії; труднощі з контролем поведінки, періодична апатія.

Згідно з наведеними критеріями діагностики ПКП зниження когнітивних функцій у домені уваги діагностовано в усіх пацієнтів, у домені гнозису і праксису — у 22,7%, у домені пам'яті — у 90,9%, у домені планування та виконання — у 47,3%, у домені соціальної поведінки — у 55,5%.

З урахуванням даних УЗД щодо наявності стенозуювального атеросклерозу брахіоцефальних артерій (БЦА) пацієнтів розподілили на дві групи: з на-

явністю стенозуювально-оклюзійних уражень БЦА (1-ша клінічна група,  $n = 56$ ) та без ознак стенозуювального атеросклерозу судин за даними УЗД (2-га клінічна група,  $n = 54$ ). У пацієнтів 1-ї групи реєстрували атеросклеротичні бляшки в зонах біфуркації загальної сонної артерії та у гирлі внутрішньої сонної (ВСА) і підключичної артерій. Стенозування просвіту судини, визначене за протоколом ECST, не перевищувало 70%. Гемодинамічно значущі ураження, якими вважали звуження просвіту судини понад 60% у поєднанні з локальними порушеннями ЛШК, реєстрували у ВСА в 3 (5,3%) спостереженнях. Нестенозуювальні атеросклеротичні зміни у вигляді потовщення та дезорганізації КІМ у сонних артеріях встановлено у 19 (35,2%) пацієнтів 2-ї групи.

Супутню артеріальну гіпертензію, за клініко-анамнестичними даними, відзначено у 79 (71,8%) пацієнтів: у 1-й групі — у 49 (87,5%), у 2-й — у 30 (55,6%). За даними МРТ мозку, дрібні вогнища дисциркуляторного характеру діагностовано у 71 (64,5%) пацієнта — відповідно у 46 (82,1%) та 25 (46,3%).

Для визначення ролі чинника віку кожен клінічний групу розподілили на дві підгрупи: 1А ( $n = 32$ , середній вік (медіана, Ме) — 59,0 років ( $Q_1—Q_3$ , 57,0—62,0 роки)), 1Б ( $n = 24$ , 69,0 років (68,9—77,0 років)), 2А ( $n = 30$ , 46,2 року (44,8—58,8 року)), 2Б ( $n = 24$ , 59,1 року (57,0—60,0 років)).

Результати УЗД наведено в табл. 1. Середня частота стенозування артерій у підгрупі 1А —  $(47 \pm 9)\%$ , у підгрупі 1Б —  $(53 \pm 8)\%$ . УЗ-ознаки гіпертонічної ангіопатії магістральних артерій голови та шиї у вигляді збільшення діаметра сонних артерій, внутрішніх яремних вен, потовщення та дезорганізації КІМ, деформації анатомічного ходу сонних артерій та/або ХА. Зміни спектрограми за гіпертонічним типом виявлено у 78 (70,9%) пацієнтів: в 1-й групі — у 49 (87,5%), у 2-й — у 29 (53,7%) ( $\chi^2 = 15,2$ ,  $p = 0,001$ ), тобто у більшості пацієнтів 1-ї групи поєднувалися атеросклеротичні та гіпертонічні зміни БЦА.

Загальну самооцінку здоров'я пацієнтів за шкалою MOS SF-36 [16], яка містить 36 запитань відповідно до сфер здоров'я з максимальною оцінкою 100 балів, наведено в табл. 2.

За шкалою MoCA у пацієнтів підгруп 2А та 2Б показники в межах норми (понад 27 балів) зареєстровано в 73,3 та 70,8% випадків відповідно. Середній ступінь вираження (20—22 бали) — у 41,6% пацієнтів підгрупи 1А та у 50,0% — підгрупи 1Б. Найбільш виразні зміни зареєстровано в блоках оптико-просторове сприйняття, математичне обчислення, короткострокова пам'ять ( $p = 0,001$ ). Загальний середній бал у підгрупі 1А — 25, у підгрупі 1Б — 22, у підгрупі 2А — 27, у підгрупі 2Б — 26 (див. табл. 2). Незалежно від типу нейропсихологічного профілю найбільш збереженими залишалися когнітивні функції: орієнтування в місці та часі, абстрактне мислення.

Таблиця 1  
Результати УЗД

Показник	1-ша група		2-га група		Рівень значущості (p)
	1А (n = 32)	1Б (n = 24)	2А (n = 30)	2Б (n = 24)	
Стеноз до 60 % діаметра	31 (96,9 %)	22 (91,7 %)	—	—	
Стеноз 60—70 % діаметра	1 (3,1 %)	2 (8,3 %)	—	—	
Потовщення комплексу інтима — медія	27 (84,3 %)*	21 (87,5 %)*	8 (26,7 %)*	11 (45,8 %)*	*0,001
Деформації ходу судин	27 (84,3 %)	22 (91,6 %)*	12 (40 %)*	17 (70,8 %)	*0,001
Збільшення діаметра судин	21 (65,6 %)*	19 (79,2 %)*	5 (16,6 %)*	9 (37,5 %)*	*0,001
Дефіцит лінійної швидкості кровотоку > 20 %					
Середня мозкова артерія	8 (25,0 %)	5 (20,8 %)	—	—	0,053
Інтракраніальний відділ хребтової артерії	6 (18,7 %)	7 (29,1 %)	4 (13,3 %)	6 (25 %)	0,081

\* Порівняння проведено за критерієм  $\chi^2$ .Таблиця 2  
Частота виявлення клінічних синдромів та когнітивних розладів у пацієнтів з помірними когнітивними порушеннями на тлі хронічної ішемії мозку

Ознака	1-ша група		2-га група	
	1А (n = 32)	1Б (n = 24)	2А (n = 30)	2Б (n = 24)
MOS SF-36, бали				
Переважає зміни за блоком:	74 ± 4	69 ± 5	89 ± 5	79 ± 3
Фізичний компонент <sup>1</sup>	+	+	+	+
Психічний компонент <sup>2</sup>				
Шкала тривоги HADS, %				
Клінічні вияви	33,3	29,4	12,3	19,9
Субклінічні	24,5	19,3	54,7*	43,4
Норма	42,2	51,3	33,0	36,7
Шкала депресії, %				
Клінічні вияви	33,3	32,9	34,0	35,2
Субклінічні вияви	24,4	25,0	14,0	9,4**
Без відхилень від норми	42,3	42,1	52,0	55,4
Шкала вигорання, %				
Редукція досягнень	62,2	65,5	43,3	45,8
Емоційне виснаження	35,6	41,7	34,5	54,2
Деперсоналізація	15,6	—	6,9	—
MoCA, бали	25 ± 3	22 ± 2	27 ± 3	26 ± 2
Показники в межах норми, %	50,0	41,6	73,4*	70,8

<sup>1</sup> Фізичний компонент: фізичне функціонування, роль фізичних проблем в обмеженні функціонування, фізичний біль, загальне сприйняття здоров'я.<sup>2</sup> Психічний компонент: життєдіяльність, роль емоційних проблем в обмеженні функціонування, соціальна активність, психічне здоров'я. Різниця щодо підгрупи 1Б статистично значуща: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .

За шкалами професійної діяльності зміни показників виявлено у 38 (79,2 %) обстежених ( $p < 0,05$ ). Найчастіше ці зміни відповідали помірному та вираженому рівню. За даними оцінювальної шкали на «вигорання» в усіх групах переважали зміни в блоці редукція особистих досягнень. Відчуття некомпетентності в професійній сфері та/або незадоволення результатами власної праці (редукція особистих досягнень) переважали у пацієнтів підгрупи 1Б (65,5 %). Частота виявлення змін у пацієнтів 1-ї групи становила: в блоці редукція осо-

бистих досягнень — 62,2 %, у блоці емоційне виснаження — 35,6 %, ознаки деперсоналізації, «цинічного» відношення до оточення — 15,6 %.

При аналізі КЕЕГ установлено, що у більшості пацієнтів підгруп 1А, 1Б та 2Б переважали низькоамплітудні характеристики. Відзначено зниження амплітудних та просторових характеристик  $\alpha$ -ритму. Правильний зональний розподіл  $\alpha$ -ритму спостерігали лише у 36,3 % випадків. Пароксизмальну активність мозку у вигляді спалахів гострих хвиль, спайків зареєстровано у 18,7 % пацієнтів підгрупи 1А,

Т а б л и ц я 3

Показники латентного періоду піка P300, Me (Q<sub>1</sub>—Q<sub>3</sub>)

Латентний період P300	Підгрупа 1А	Підгрупа 1Б	Підгрупа 2А	Підгрупа 2Б
C <sub>3</sub>	361 (323—323)	372 (367—367)*	319 (305—305)#	339 (317—317)*#
C <sub>4</sub>	358 (332—332)	376 (373—373)*	320 (307—307)#	338 (304—304)#

\* Різниця щодо підгрупи 1А статистично значуща (критерій Манна—Уїтні,  $p = 0,001$ ).# Різниця щодо підгрупи 1Б статистично значуща (критерій Манна—Уїтні,  $p = 0,001$ ).

33,3% — підгрупи 2А, менш виражену — в підгрупах 1Б та 2Б (12,5 та 16,7% відповідно).

За результатами дослідження КВП за методикою випадково виниклої події найбільш значущі зміни відзначено в амплітудних характеристиках піків N2 та P300 ( $p = 0,001$ ), які характеризують процеси розпізнання, спрямованої уваги, об'єму оперативної пам'яті. У більшості обстежених показники латентного періоду (ЛП) кіркового піка P300 були збереженими, лише у підгрупі 1А у 3 (9,3%) пацієнтів цей показник перевищував верхню межу вікової норми. За даними [2], з кожним роком життя латентний період піка P300 подовжується на 1,25 мс (В.В. Гнездицкий та ін., 2011). Порівняння хворих підгруп 2А та 2Б, тобто різних за віком і без УЗ-ознак стенотично-оклюзійної патології БЦА, не виявило статистично значущої різниці щодо залежності показників КВП від наявності стенозувально-го атеросклерозу ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Значущу міжпівкульну асиметрію основних показників КВП відзначено у пацієнтів підгруп 1А та 1Б з наявністю стенотично-оклюзійного ураження БЦА (у 34,4 та 37,5% відповідно). Підгрупи 1А та 2Б пацієнтів однакові за віком, але відрізняються за наявністю атеросклеротичних змін та основними амплітудно-часовими характеристиками піка P300 ( $p = 0,001$ ).

Відповідність коркового піка P300 нормативним межам в осіб розумової праці може бути безпосередньо пов'язана з постійним вивченням нового матеріалу, інтелектуальним навантаженням і потребує уточнення норми для осіб цього контингенту.

Розроблений комплекс методів нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестування з оцінкою стану когнітивних функцій застосовували до та після курсу лікування пацієнтів з ПКП на тлі ДЕ (ХІМ), який передбачав призначення вазоактивних препаратів, засобів із нейротрофічною та нейрометаболічною дією, немедикаментозні методи (голкорефлексотерапію, озонотерапію, масаж шийно-комірної зони, лікувальну фізкультуру) [10]. Найкращі результати лікування за темпом та стійкістю відновлення когнітивних функцій відзначено в групі з 20 хворих, які отримували препарати аргініну гідрохлорид (Тівомакс-Дарниця) у дозі 100 мл для внутрішньовенної крапельної інфузії N10 та цитиколін (Цитимакс-Дарниця) у дозі 1000 мг для внутрішньовенного застосу-

вання N15. Інша ефективна комбінація — одночасне застосування препарату аргініну гідрохлориду (Тівомакс-Дарниця) у дозі 100 мл внутрішньовенно крапельно з цитоангіопротектором мілдронатом (3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрат, Метамакс) у дозі 10 мл внутрішньовенно струминно. Для закріплення отриманих результатів терапії пацієнтам рекомендували застосування пероральних форм препаратів протягом 2 міс.

Висока чутливість зазначеної методики дає змогу об'єктивізувати когнітивні порушення на ранніх етапах розвитку, контролювати ефективність терапії, розглядати когнітивні викликані потенціали як складову комплексної оцінки та прогнозу пацієнтів з ХІМ з урахуванням якості життя та професійної адаптації.

### Висновки

Розроблений комплекс методів нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестування, який передбачає оцінку когнітивних функцій (шкала MoCA), тривоги та депресії (шкала HADS), професійної дезадаптації, а також дослідження когнітивних викликаних потенціалів P300, є оптимальним для об'єктивізації когнітивних розладів в осіб з хронічною ішемією мозку, які займаються розумовою працею, і доступним для практичного використання у закладах охорони здоров'я України.

У пацієнтів з ознаками стенозувального атеросклерозу брахіоцефальних артерій у поєднанні із гіпертонічною ангіопатією встановлено глибші когнітивні порушення за результатами загальної самооцінки здоров'я (шкала MOS SF-36), більшу різницю тривожно-депресивних розладів, більші відхилення показників когнітивних викликаних потенціалів, причому в таких хворих чинник віку мав менше значення.

Вияви професійної дезадаптації в осіб з хронічною ішемією мозку, які займаються розумовою працею, виявлено в усіх групах, з переважанням у пацієнтів зі стенозувальним атеросклерозом у блоці редукція особистих досягнень. Збереженість показників когнітивних викликаних потенціалів на достатньо високому рівні у дослідженого контингенту хворих можна розглядати як ознаку позитивної ролі інтелектуального навантаження у цього контингенту хворих.

## Література

1. Бачинська Н. Ю., Рожелюк І. Ф., Холін В. О. та ін. Клініко-нейропсихологічна і нейрофізіологічна ефективність препарату проноран у хворих похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень // *Международ. неврол. журн.* — 2013. — № 4 (58). — С. 41—48.
2. Гнездицкий В. В., Корепина О. С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. — Иваново: ПресСто, 2011. — 532 с.
3. Захаров В. В., Степкина Д. А. Лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *РМЖ. Неврол.* — 2015. — № 16. — С. 953—956.
4. Касаткин Д. С. Современная стратегия коррекции когнитивных нарушений // *Журн. невропатол. и психиатрии.* — 2014. — № 3. — С. 114—121.
5. Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 410 с.
6. Левин О. С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии: Метод. пособие. — М.: МАИ, 2010. — 307 с.
7. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. — 3-е изд. — М.: Реал-Тайм, 2007. — 416 с.
8. Мищенко Т. С., Лапшина И. А., Мищенко В. Н. Хроническая ишемия мозга (критерии диагностики, новые возможности лечения) // *Укр. мед. часопис.* — 2010. — Т. 11—12, № 6 (80). — С. 101—104.
9. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Гудкова В. В., АLEXIN A. В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения // *Неврология: нац. руководство.* — М.: Гэотар-Медиа, 2010. — С. 637—656.
10. Чеботарева Л. Л., Червиц Г. К., Сулий Л. Н. Клинико-нейрофизиологическая оценка когнитивных функций в динамике лечения пациентов с хронической ишемией мозга // *Східно-Європейський неврол. журн.* — 2015. — № 6. — С. 38—44.
11. American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* — Washington, D. C.: American Psychiatric Association, 2013. — P. 927—945.
12. Jernigan T. L., Archibald S. L., Fennema-Notestine C. et al. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum // *Neurobiol. Aging.* — 2001. — Vol. 22. — P. 581—594.
13. Rost N. S., Rahman R. M., Biffi A. et al. White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes // *Neurol.* — 2010. — Vol. 75 (19). — P. 1670—1677.
14. Satizabal C. L., Zhu Y. C., Mazoyer B. et al. Inflammatory proteins and the severity of dilated Virchow-Robin Spaces in the elderly // *J. Alzheimers Dis.* — 2013. — Vol. 33, N 2. — P. 323—338.
15. Smith C. D., Chebrolu H., Wekstein D. R. et al. Brain structural alterations before mild cognitive impairment // *Neurol.* — 2007. — Vol. 68, N 16. — P. 1268—1273.
16. Ware J. E., Sherbourne C. D. The MOS 36 — Item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection // *Med. Care.* — 1992. — Vol. 30, N 6. — P. 473—483.

Л. Л. ЧЕБОТАРЄВА<sup>1</sup>, М. В. ГЛОБА<sup>1</sup>, Л. Н. СУЛИЙ<sup>1</sup>, Г. К. ЧЕРВИЦ<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Боліниця для учених НАН України, Київ

## Комплексный подход к оценке умеренных когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга

**Цель** — определить оптимальный комплекс методов нейропсихологического и нейрофизиологического тестирования для раннего выявления когнитивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга и контроля эффективности их лечения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 110 лиц с хронической ишемией головного мозга в возрасте от 40 до 77 лет, работников умственного труда. Комплексное обследование предусматривало проведение клиничко-неврологического исследования, ультразвукового исследования магистральных сосудов головы и шеи, компьютерной электроэнцефалографии, регистрацию слуховых когнитивных вызванных потенциалов Р300, нейропсихологическое тестирование с использованием шкал MOS SF-36 (Короткой формы оценки здоровья), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, оценки профессиональной адаптации.

**Результаты.** У пациентов с ультразвуковыми признаками стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (первая клиническая группа) по сравнению с пациентами без таких признаков (вторая клиническая группа) установлено достоверное снижение среднего балла по результатам общей самооценки здоровья (шкала MOS SF-36), большую выраженность тревожно-депрессивных расстройств, большую частоту отклонений показателей слуховых когнитивных вызванных потенциалов Р300. Проявления профессиональной дезадаптации умеренной и выраженной степени наблюдали в обеих группах. У пациентов со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий была большей частота выявления в блоке редукция личных достижений.

**Выводы.** Разработанный комплекс методов нейропсихологического и нейрофизиологического тестирования является оптимальным для объективизации когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга, доступным для практического использования в учреждениях здравоохранения Украины. У пациентов с признаками стенозирующего атеросклероза в сочетании с гипертонической ангиопатией выявлены большие изменения по результатам шкалы MOS SF-36 и госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы профессиональной дезадаптации, а также изменения основных параметров когнитивных потенциалов.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, когнитивные расстройства, нейропсихологическое тестирование, когнитивные вызванные потенциалы.

L. L. CHEBOTARIOVA<sup>1</sup>, M. V. GLOBA<sup>1</sup>, L. M. SULIY<sup>1</sup>, G. K. CHERVITS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Hospital for Scientist National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

## Comprehensive assessment of mild cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia

**Objective** — to determine the optimal complex of neuropsychological and neurophysiological methods for detection of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia.

**Methods and subjects.** The study included 110 intellectual workers with chronic cerebral ischemia, aged 40 to 77 years. The following methods were used: ultrasound research of main vessels of the head and neck, electroencephalography, cognitive evoked potentials P300, assessment of the cognitive function by scales: MOS SF-36 (Short Form Health Assessment), Montreal Scale Assessment of Cognitive Functions (MoCA), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), assessment of professional adaptation.

**Results.** It was established that in patients with ultrasound signs of obliterating atherosclerosis of brachiocephalic arteries (the first clinical group) compared to patients without these characteristics (the second clinical group) demonstrated the following: possible reduction in the average characteristics of the general health self-assessment (scale MOS SF-36); greater expression of anxiety-depressive disorders; greater deviation frequency of equipment P300; no correlation with the age of the patient within each clinical group was detected. Manifestations of moderate or intensive professional maladjustment were observed in both groups, with frequent detection within the block in patients with obliterating atherosclerosis of brachiocephalic arteries, the reduction of personal achievements.

**Conclusions.** Designed complex neuropsychological and neurophysiological methods is optimal for testing objectification of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia available for practical use in health establishments of Ukraine. Patients with signs of constrictive atherosclerosis in combination with hypertensive angiopathy established a distinct change in the results of scales MOS SF-36, HADS, occupational maladjustment and change the basic parameters of cognitive evoked potentials.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, neuropsychological testing, cognitive evoked potentials. □



С. М. СТАДНИК

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів

## Вплив імуномодулювальної терапії статинами на когнітивні функції та рівень С-реактивного білка в пацієнтів з фібриляцією передсердь

**Мета** — вивчити вплив різних за інтенсивністю режимів ранньої терапії статинами на когнітивні функції та рівень С-реактивного білка (С-РБ) у плазмі крові пацієнтів із персистентною та пароксизмальною формами фібриляції передсердь.

**Матеріали і методи.** У клінічне дослідження залучено 188 пацієнтів. Середній вік —  $(56,8 \pm 6,2)$  року. Всім пацієнтам на початку терапії виконували нейропсихологічне тестування для оцінки когнітивних функцій. Поряд зі стандартною терапією призначали розувастатин або аторвастатин (основна група,  $n = 116$ ). У контрольній групі ( $n = 30$ ) пацієнти отримували лише стандартну терапію. Визначали рівень С-РБ. На 14-ту добу перебування в стаціонарі та через 6 міс проводили повторне дослідження С-РБ та оцінку когнітивних функцій.

**Результати.** У клінічній картині встановлено легкі (52,7%) та помірні (25,0%) когнітивні розлади. У більшості пацієнтів до лікування відзначено підвищений вміст С-РБ у плазмі крові (у середньому  $(9,7 \pm 4,3)$  мг/л). У хворих основної групи на тлі лікування статинами поліпшилися розумова працездатність і увага, про що свідчило зменшення середнього часу пошуку чисел при виконанні проби Шульте. Тривала терапія статинами сприяла поліпшенню короточасної і тривалої пам'яті, вірогідному зниженню вмісту С-РБ. Так, через 2 тиж відзначено зниження середніх рівнів С-РБ до  $(6,99 \pm 3,12)$  мг/л у підгрупі розувастатину та до  $(5,14 \pm 3,06)$  мг/л у підгрупі аторвастатину, через 6 міс — відповідно до  $(2,32 \pm 2,18)$  і  $(1,83 \pm 2,07)$  мг/л.

**Висновки.** Отримані дані дають підставу рекомендувати терапію статинами, починаючи з перших днів після госпіталізації всім хворим з когнітивною дисфункцією на тлі персистентної та пароксизмальної форм фібриляції передсердь, що знижує кількість ускладнень і поліпшує прогноз захворювання.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, когнітивні розлади, запалення, статини.

Фібриляція передсердь (ФП) — вид порушення ритму, який трапляється найчастіше. На його частку припадає близько 30% від усіх аритмій. Як патогенетичні механізми ФП розглядають гострі або хронічні гемодинамічні, метаболічні та електрофізіологічні процеси. Всі ці чинники здатні призвести до структурного ремоделювання передсердь, унаслідок чого прогресує ФП. Відповідно до сучасних концепцій, імунозапальна активація в організмі відіграє провідну роль у патогенезі ФП [1, 3, 5]. Відзначено,

що динаміка запального процесу незалежно від його причин завжди досить стандартна, тобто запалення по суті є «монопатогенетичним» процесом [15].

Із великої кількості біологічних та імунологічних маркерів, які використовують у клінічній практиці для оцінки активного запалення, особливе місце посідає С-реактивний білок (С-РБ), який належить до білків гострої фази запалення. Відомо, що підвищення концентрації С-РБ спостерігається вже через 4—6 год після ушкодження тканини, причому максимальний його рівень досягається через 24—96 год [3].

© С. М. Стадник, 2016

Визначення ролі С-РБ знайшло своє підтвердження при спостереженні за пацієнтами з ФП. Вважають, що підвищення рівня С-РБ є залежним предиктором, який характеризує ризик виникнення ФП у великій кількості досліджених пацієнтів, яким було проведено ангиографію. Припускають, що патофізіологія ФП має запальний механізм, тому автори оцінюють С-РБ як новий маркер ризику ФП. Це відкриває нові можливості для застосування відповідної терапії, тобто для призначення статинів та фібраторів [4, 6, 11].

ФП — основний, котрий коригується, чинник ризику розвитку судинних когнітивних розладів (КР), які вважають предементною формою при хронічній цереброваскулярній недостатності [2].

За даними досліджень останніх років, запалення, спричинене активацією імунної системи мозку і всього організму, вважають одним з провідних чинників ранніх стадій патогенезу когнітивної дисфункції. Низка фактів, які свідчать про роль хронічного системного запалення в патогенезі КР, стосується значного підвищення рівня маркерів запалення у периферичній крові, насамперед С-РБ [12—14]. При використанні високочутливої методики виявлено наявність цього маркера запалення практично в усіх хворих з КР [7]. Установлено також підвищення вмісту інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 та інших прозапальних цитокінів при деменціях. У проспективних дослідженнях показано, що особи з підвищеною продукцією ФНП- $\alpha$  мають підвищений ризик розвитку КР [13]. Детальний аналіз результатів цих досліджень наведено в огляді Р. McGeer [9]. Досить переконливими є також результати 6-місячного спостереження G. S. Watson, в якому встановлено, що введення синтетичного антагоніста ФНП- $\alpha$  у спинномозковий канал осіб з хворобою Альцгеймера сприяє істотному поліпшенню показників за шкалою MMSE.

На сьогодні недостатньо вивчені можливості регуляторного впливу на запальні чинники, зокрема на С-РБ, які лежать в основі розвитку ФП та пов'язані з нею когнітивної дисфункції.

**Мета роботи** — вивчити вплив різних за інтенсивністю режимів ранньої терапії статинами на когнітивні функції та рівень С-реактивного білка в плазмі крові пацієнтів з персистентною та пароксизмальною формами фібриляції передсердь.

### Матеріали і методи

За період з 2013 до 2015 р. у дослідження залучили 188 пацієнтів з персистентною та пароксизмальною формами ФП неклапанної етіології, які розвинулися на тлі ішемічної хвороби серця в пацієнтів віком від 30 до 70 років (середній вік —  $56,8 \pm 6,2$  року), котрі пройшли стаціонарне лікування в кардіологічній клініці Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів). Критеріями залучення у дослідження були клінічні та

електрокардіографічні ознаки ФП на момент госпіталізації. Критерії вилучення: вік понад 70 років; прийом статинів протягом місяця перед госпіталізацією; будь-які запальні захворювання протягом останнього місяця або на момент госпіталізації; хронічні паренхіматозні захворювання печінки.

Дослідження проводили у два етапи.

На першому етапі оцінили когнітивні функції у всіх пацієнтів з персистентною та пароксизмальною формами ФП за допомогою основних скринінгових тестів — короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) та батареї тестів для оцінки лобної дисфункції (FAB). Пацієнтів, у яких виявлено КР, залучено на другий етап дослідження.

На другому етапі пацієнтів розподілили на дві групи: основну (116 пацієнтів), в якій отримували з першої доби захворювання додатково до стандартної терапії статини (розувастатин у дозі 20 мг/добу (I підгрупа,  $n = 60$ ) та аторвастатин у дозі 40 мг/добу (II підгрупа,  $n = 56$ )) і контрольну (30 пацієнтів), в якій отримували лише стандартну терапію (аміодарон або  $\beta$ -адреноблокатор, нефракціонований або низькомолекулярний гепарин, ацетилсаліцилову кислоту, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту). Основна і контрольна групи були порівнянні за віком, співвідношенням статей, наявністю супутніх захворювань, тяжкістю клінічного стану, терапією на момент госпіталізації.

Пацієнтам обох груп провели комплексне обстеження, яке передбачало розширене нейропсихологічне тестування та визначення С-РБ високоточним кількісним імунотурбідиметричним методом (нижній поріг детекції — 0,1 мг/л). Когнітивні функції оцінювали за допомогою нейропсихологічних шкал (MMSE, FAB), тесту «малювання годинника», тесту «10 слів за Лурією», суб'єктивні скарги на порушення пам'яті та уваги — за допомогою опитувальника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат тесту CFQ < 1 розцінювали як показник незначної кількості скарг, результат > 1 — як негативну оцінку власних когнітивних функцій. Для оцінки швидкості реакції та здатності концентрувати увагу використовували пробу Шульце, для оцінки пам'яті — шкалу пам'яті Векслера (Wechsler Memory Scale), для оцінки семантичної пам'яті — тест вербальних асоціацій.

Крім С-РБ, визначали спектр цитокінів, ліпідний спектр, біохімічні показники крові (не аналізуються в цій статті). Пацієнти, в яких під час госпітального лікування виникли будь-які запальні захворювання (флебіти, абсцеси, запалення легень, пієлонефрит тощо), були вилучені з подальшого аналізу динаміки вмісту С-РБ.

У пацієнтів обох груп аналізували динаміку когнітивних розладів та С-РБ у перші 48 годин, на 14-ту добу захворювання і через 6 міс після розвитку пароксизму ФП.

Кількісні дані наведено як  $M \pm \delta$ . Для оцінки нормальності розподілу даних використовували

критерій Колмогорова — Смирнова. У разі розподілу даних, який відрізнявся від нормального, дані піддавали лог-трансформації. При зіставленні кількісних даних використовували критерій t Стьюдента і модуль ANOVA для повторних вимірювань. Для порівняння категоріальних даних застосовували критерій  $\chi^2$ . Статистично значущою вважали різницю показників при значенні  $p < 0,05$ . Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми SPSS for Windows, 14 версії (SPSS Inc., США).

### Результати та обговорення

У пацієнтів з персистентною та пароксизмальною формами ФП відзначено декілька варіантів КР, які не досягали ступеня деменції. Клінічна симптоматика у 47 (25,0%) пацієнтів відповідала

Т а б л и ц я 1  
Кількісна оцінка когнітивних функцій за показниками основних скринінгових тестів

Тест	Персистентна ФП (n = 76)	Пароксизмальна ФП (n = 40)
MMSE (загальний бал)	26,8 ± 1,2	27,0 ± 1,1
Субтест «орієнтування»	9,6 ± 0,2	9,7 ± 0,2
Субтест «пам'ять»	1,8 ± 1,0	1,7 ± 1,1
FAB (загальний бал)	16,4 ± 1,4	16,5 ± 1,5
Концептуалізація	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,8
Побіжність мови	2,9 ± 0,2	2,8 ± 0,2
Динамічний праксис	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,7
Контроль гальмування	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,5

Т а б л и ц я 2

### Динаміка показників когнітивних функцій на тлі ліпідознижувальної терапії

Показник	Група	Підгрупа	До лікування	На 14-ту добу	Через 6 міс	p
MMSE, бали	Основна	I	27,0 ± 1,8	27,6 ± 1,8	28,2 ± 1,6	< 0,05
		II	26,8 ± 1,7	27,8 ± 1,6	28,5 ± 1,5	< 0,05
	Контрольна		27,0 ± 1,6	27,2 ± 1,6	27,4 ± 1,4	< 0,05
CFQ, бали	Основна	I	1,52 ± 0,80	1,38 ± 0,80	1,20 ± 0,40	< 0,05
		II	1,48 ± 0,90	1,36 ± 0,80	1,17 ± 0,50	< 0,01
	Контрольна		1,50 ± 0,90	1,44 ± 0,90	1,40 ± 0,50	> 0,05
FAB, бали	Основна	I	16,5 ± 1,3	16,8 ± 0,8	17,2 ± 0,6	< 0,05
		II	16,4 ± 1,2	16,9 ± 0,8	17,4 ± 0,6	< 0,05
	Контрольна		16,4 ± 1,3	16,5 ± 0,9	16,7 ± 0,5	> 0,05
Тест «малювання годинника», бали	Основна	I	8,8 ± 0,9	9,1 ± 0,8	9,4 ± 0,6	< 0,05
		II	8,9 ± 0,9	9,2 ± 0,7	9,6 ± 0,4	< 0,05
	Контрольна		8,7 ± 1,1	8,8 ± 0,9	8,9 ± 0,6	> 0,05
Тест «10 слів за Лурією», бали	Основна	I	5,6 ± 1,4	6,6 ± 1,2	7,2 ± 1,0	< 0,05
		II	5,5 ± 1,5	6,8 ± 1,2	7,4 ± 0,8	< 0,05
	Контрольна		5,5 ± 1,4	5,8 ± 1,4	6,4 ± 0,9	> 0,05
Шифрування, с	Основна	I	45,6 ± 10,2	47,1 ± 9,5	48,8 ± 8,2	< 0,05
		II	45,4 ± 10,0	47,0 ± 9,8	49,2 ± 8,8	< 0,05
	Контрольна		45,4 ± 9,2	46,2 ± 10,4	47,1 ± 9,6	< 0,05
<b>Семантична швидкість</b>						
Тварини, кількість слів	Основна	I	14,4 ± 2,8	15,2 ± 2,5	16,0 ± 2,3	< 0,05
		II	14,2 ± 2,6	15,4 ± 2,2	16,4 ± 2,0	< 0,05
	Контрольна		14,4 ± 2,6	14,7 ± 2,3	15,0 ± 2,1	> 0,05
Тест Шульте, с	Основна	I	232,2 ± 29,4	218,4 ± 27,6	207,8 ± 24,2	< 0,05
		II	231,8 ± 28,6	217,9 ± 28,1	203,4 ± 23,6	< 0,05
	Контрольна		230,8 ± 27,2	226,4 ± 26,6	220,5 ± 25,5	> 0,05
Проба Векслера, бали	Основна	I	120,4 ± 17,6	127,9 ± 17,1	134,2 ± 15,8	< 0,05
		II	118,3 ± 16,7	128,9 ± 17,0	137,4 ± 15,6	< 0,05
	Контрольна		119,8 ± 17,2	121,3 ± 16,7	124,4 ± 15,9	< 0,05

Таблиця 3

Динаміка вмісту С-реактивного білка, мг/л ( $M \pm SD$ )

Етап спостереження	Основна група (n = 116)	Контрольна група (n = 30)	p
До лікування	10,28 ± 6,62	9,45 ± 5,75	> 0,05
Через 14 діб	5,36 ± 2,64	8,52 ± 4,18	< 0,001
Через 6 міс	2,22 ± 2,18	6,11 ± 4,59	< 0,001

діагностичним критеріям синдрому помірних КР. У 99 (52,7 %) пацієнтів також були скарги на зниження пам'яті, уваги і розумової працездатності, а при нейропсихологічному обстеженні виявлялися легкі КР, які мали переважно нейродинамічний характер і не позначалися на професійній та соціально-побутовій активності. У решти пацієнтів не було скарг на зниження пам'яті, уваги та розумової працездатності, а при нейропсихологічному дослідженні КР не виявлено. Встановлено зниження короткострокової і довгострокової пам'яті, показників уваги, семантичної швидкості (табл. 1).

Якісний аналіз нейропсихологічної симптоматики засвідчив, що в основі КР при ФП лежать дизрегуляторні механізми і недостатність нейродинамічної складової когнітивної діяльності.

Під час лікування в основній групі відзначили позитивну динаміку когнітивних функцій (табл. 2). На тлі терапії розувастатином та аторвастатином поліпшилася короткострокова (від  $(6,6 \pm 1,2)$  до  $(7,2 \pm 1,0)$  бала і від  $(6,8 \pm 1,2)$  до  $(7,4 \pm 0,8)$  бала відповідно,  $p < 0,05$ ) та довгострокова (від  $(127,9 \pm 17,1)$  до  $(134,2 \pm 15,8)$  бала; і від  $(128,9 \pm 17,0)$  до  $(137,4 \pm 15,6)$  бала,  $p < 0,05$ ) пам'ять, показники уваги (від  $(47,1 \pm 9,5)$  до  $(48,8 \pm 8,2)$  с та від  $(47,0 \pm 9,8)$  до  $(49,2 \pm 8,8)$  с,  $p < 0,05$ ), семантичної швидкості (від  $(15,2 \pm 2,5)$  до  $(16,0 \pm 2,3)$  с і від  $(15,4 \pm 2,2)$  до  $(16,4 \pm 2,0)$  с,  $p < 0,05$ ). У контрольній групі показники когнітивних функцій під впливом лікування змінювалися незначно.

У більшості хворих до лікування відзначено підвищений вміст С-РБ у крові: середнє значення у загальній вибірці пацієнтів —  $(9,7 \pm 4,3)$  мг/л, мінімальне значення — 1,4 мг/л, максимальне — 28,8 мг/л, медіана — 7,6 мг/л, верхній і нижній квартилі — відповідно 15,2 і 3,8 мг/л.

За вихідним рівнем С-РБ основна та контрольна групи були порівнянними — відповідно  $(10,28 \pm 6,62)$  і  $(9,45 \pm 5,75)$  мг/л ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Через 14 діб відзначено зниження вмісту С-РБ в обох групах, більш виражене в групі хворих, які отримували статини ( $p < 0,001$ ), через 6 міс — подальше зниження вмісту С-РБ ( $p < 0,001$ ).

Через 2 тижні терапії статинами відзначено суттєве зниження середніх рівнів С-РБ в обох підгрупах ( $p < 0,05$ ), але в підгрупі хворих, які отримували аторвастатин, — більшою мірою (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка вмісту С-реактивного білка у хворих, які отримували статини, мг/л ( $M \pm SD$ )

Етап спостереження	I підгрупа (n = 60)	II підгрупа (n = 56)	p
До лікування	10,90 ± 6,41	10,42 ± 6,11	> 0,05
Через 14 діб	6,99 ± 3,12	5,14 ± 3,06	< 0,05
Через 6 міс	2,32 ± 2,18	1,83 ± 2,07	< 0,01

Відзначено вірогідно нижчий вміст С-РБ на наступному етапі спостереження в групі хворих, які отримували з перших діб терапію статинами. Це пояснюється протизапальним та імуномодулювальним ефектом препаратів цього класу [8, 10]. Виявлено більш виражене зниження вмісту С-РБ у підгрупі хворих, які отримували 40 мг аторвастатину на добу порівняно з терапією розувастатином у дозі 20 мг/добу. Ми не відзначили вірогідної відмінності між підгрупами за рівнем інтерлейкіну-6, що свідчить про складніший механізм впливу статинів на рівень С-РБ, який не обмежується опосередкованим ефектом через гальмування активності прозапальних цитокінів. Зокрема, R. Kleeman та співавтори показали в експерименті, що статини дозозалежно знижують вміст С-РБ за рахунок прямого пригнічення його синтезу гепатоцитами, що може пояснити отриманий нами результат [8].

### Висновки

На тлі терапії статинами відзначено поліпшення когнітивних функцій за результатами нейропсихологічного тестування, що обґрунтовує його застосування у пацієнтів з персистентною та пароксизмальною формами фібриляції передсердь, які супроводжуються когнітивною дисфункцією. Кращі показники когнітивних функцій зафіксовано в підгрупі пацієнтів, котрі отримували аторвастатин у дозі 40 мг/добу.

Терапія статинами з 1-ї доби призначення при фібриляції передсердь з когнітивною дисфункцією сприяла вірогідно більшому зниженню рівня С-реактивного білка до 14-ї доби захворювання порівняно з контрольною групою. Найбільш значне зниження вмісту С-реактивного білка спостерігали в підгрупі пацієнтів, котрі отримували аторвастатин у дозі 40 мг/добу. До 6-го місяця спостереження в групі хворих, які отримували статини, зареєстровано вірогідно нижчі значення рівня С-реактивного білка.

Отримані дані щодо ефективності ранньої терапії статинами дають підставу рекомендувати терапію статинами з перших діб госпітального етапу лікування всім хворим з персистентною і пароксизмальною формами фібриляції передсердь, ускладненою когнітивною дисфункцією, які не мають протипоказань до цього класу препаратів, що знижує ризик розвитку ускладнень та поліпшує прогноз захворювання.

## Література

1. Адамян К. Г., Григорян С. В., Азарпетян Л. Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий // Вестн. аритмол. — 2008. — № 54. — С. 34—41.
2. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. — М., 2005. — 71 с.
3. Насонов Е. Л., Панюкова Е. В., Александрова Е. Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиол. — 2002. — № 7. — С. 53—62.
4. Ashikaga H., Marine J. E. Prevention of atrial fibrillation: another good reason to recommend statins to women? // Heart. — 2009. — Vol. 95. — P. 693—694.
5. Aviles R. J., Martin D. O., Apperson-Hansen C. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 3006—3010.
6. Califf R., Fox A. A. Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study // Am. Heart J. — 2010. — Vol. 159(3). — P. 340—347.
7. Chalimoniuk M., King-Pospisil K., Pedersen W. A., Malecki A. Arachidonic acid increases choline acetyltransferase activity in spinal cord neurons through a protein kinase C-mediated mechanism // J. Neurochem. — 2004. — Vol. 3. — P. 629—636.
8. Kleeman R. Evidence of anti-inflammatory activity of statins and PPAR $\alpha$  activation in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro // Blood. — 2004. — Vol. 103. — P. 4188—4194.
9. McGeer P. L., McGeer E. G. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease // Neurobiol. Aging. — 2001. — Vol. 6. — P. 799—809.
10. Ridker P. M. The Time for Cardiovascular Inflammation Reduction Trials Has Arrived: How Low to Go for hsCRP? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 1222—1224.
11. Sideris A. N., Letsas K. Inflammation and Atrial Fibrillation // Hospital Chronicles. — 2006. — P. 128—134.
12. Tarkowski E., Andreasen N., Tarkowski A., Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — Vol. 74. — P. 1200—1205.
13. Teunissen C. E., van Boxtel M. P., Bosma H., Bosmans E. J. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population // Neuroimmunol. — 2003. — Vol. 134. — P. 142—150.
14. Tobinick E. L., Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration // J. Neuroinflammation. — 2008. — Vol. 5. — 2 p.
15. Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Heart Vessels. — 2005. — Vol. 20. — P. 45—49.

С. Н. СТАДНИК

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Львов

## Влияние иммуномодулирующей терапии статинами на когнитивные функции и уровень С-реактивного белка у пациентов с фибрилляцией предсердий

**Цель** — изучить влияние разных по интенсивности режимов ранней терапии статинами на когнитивные функции и уровень С-реактивного белка (С-РБ) в плазме крови пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами фибрилляции предсердий.

**Материалы и методы.** В клиническое исследование включено 188 пациентов. Средний возраст —  $(56,8 \pm 6,2)$  года. Всем пациентам в начале терапии выполняли нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных функций. Наряду со стандартной терапией назначали розувастатин или аторвастатин (основная группа,  $n = 116$ ). В контрольной группе ( $n = 30$ ) пациенты получали только стандартную терапию. Определяли уровень С-РБ. На 14-е сутки пребывания в стационаре и через 6 мес проводили повторное исследование С-РБ и оценку когнитивных функций.

**Результаты.** В клинической картине установлены легкие (52,7%) и умеренные (25,0%) когнитивные расстройства. У большинства пациентов до лечения отмечено повышенное содержание С-РБ в плазме крови (в среднем  $(9,7 \pm 4,3)$  мг/л). У больных основной группы на фоне лечения статинами увеличилась умственная работоспособность и внимание, о чем свидетельствовало уменьшение среднего времени поиска чисел при выполнении пробы Шульце. Терапия статинами способствовала улучшению кратковременной и долговременной памяти, достоверному снижению содержания С-РБ. Так, через 2 нед отмечено снижение средних значений С-РБ до  $(6,99 \pm 3,12)$  мг/л в подгруппе розувастатина и до  $(5,14 \pm 3,06)$  мг/л в подгруппе аторвастатина, через 6 мес — соответственно до  $(2,32 \pm 2,18)$  и  $(1,83 \pm 2,07)$  мг/л.

**Выводы.** Полученные данные позволяют рекомендовать терапию статинами, начиная с первых суток после госпитализации всем пациентам с когнитивной дисфункцией на фоне персистирующей и пароксизмальной форм фибрилляции предсердий, что снижает количество осложнений и улучшает прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, когнитивные расстройства, воспаление, статины.

S. M. STADNIK

Military Clinical Medical Centre of the Western Regions, Lviv

## The immunomodulatory affect of statin therapy on C-reactive protein and cognitive function in patients with atrial fibrillation

**Objective** — to study the affect of different intensity modes of early statin therapy on cognitive function and CRP levels in plasma in patients with persistent and paroxysmal forms of atrial fibrillation.

**Methods and subjects.** The clinical study included 188 patients aged  $56.8 \pm 6.2$  years. All patients at the beginning of therapy were performed neuropsychological testing to cognitive functions. Later patients along with standard therapy were assigned rosuvastatin or atorvastatin (focus group,  $n = 116$ ). The control group patients ( $n = 30$ ) had only standard therapy. We determined level of CRP. On the 14th day of hospitalization and after 6 months we assessed the SLOs and cognitive function.

**Results.** Mild (52.7 %) and moderate (25.0%) cognitive disorders were determined. The majority of patients had elevated levels of CRP in the blood ( $9.7 \pm 4.3$  mg/l). Patients of the focus group demonstrated increased mental performance and attention levels against the background of statin treatment, which manifested itself in reduction of average time of numbers search when they run the sample Schulte. It was found that statin therapy resulted in improvement of short-term and long-term memory. Statin therapy resulted in a significant decrease in the content of CRP up to 14 days of treatment ( $5.36 \pm 2.64$  mg/l) and 6 months ( $2.22 \pm 2.18$  mg/l). After 2 weeks marked reduction of mean values of CRP:  $6.99 \pm 3.12$  mg/l was observed in the rosuvastatin subgroup and  $5.14 \pm 3.06$  mg/l in the subgroup of atorvastatin; after 6 months:  $2.32 \pm 2.18$  mg/l in the rosuvastatin subgroup and  $1.83 \pm 2.07$  mg/l in the subgroup of atorvastatin.

**Conclusions.** The data obtained allow to recommend therapy with statins from the first day of hospital phase of treatment for all patients with cognitive dysfunction against the background of persistent and paroxysmal forms of atrial fibrillation, which reduces the number of complications and improves the prognosis of the disease.

**Key words:** atrial fibrillation, cognitive disorder, inflammation, statins.



О. М. ГЕВ'ЯК

Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова

## Гіпертензивні крововиливи в головний мозок

**Мета** — зіставити неврологічний дефіцит та об'єм крововиливу (гематоми) у великі півкулі головного мозку (частки) і підкіркові структури у хворих на гіпертонічну хворобу.

**Матеріали і методи.** Проведено обстеження 147 хворих (87 чоловіків та 60 жінок) з крововиливом у великі півкулі головного мозку (частки) та підкіркові структури (базальні ганглії, зоровий горб), який виник уперше, на тлі гіпертонічної хвороби III стадії. Вік пацієнтів — від 40 до 90 років, середній вік —  $(64,36 \pm 9,39)$  року. Хворих розподілили на чотири групи залежно від об'єму гематоми (I група — 0—10 см<sup>3</sup>, II група — 10—20 см<sup>3</sup>, III група — 20—30 см<sup>3</sup>, IV група — понад 30 см<sup>3</sup>). У першу добу захворювання оцінювали рівень свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) та ступінь тяжкості інсульту за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS).

**Результати.** Гіпертензивні внутрішньомозкові крововиливи (ВМК) у частки великих півкуль головного мозку виявлено у 82 (55,8%) хворих, у підкіркові структури — у 65 (42,2%). Кореляційний аналіз даних виявив статистично значущий зв'язок між об'ємом гематоми і ступенем неврологічного дефіциту ( $r_s = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ) в першу добу інсульту. Найчастіше ВМК локалізувався в скроневій частці та підкіркових структурах (базальні ганглії, зоровий горб) головного мозку. У 46 пацієнтів з гематомами у частках півкуль головного мозку в I—III групах і 31 — з гематомами у підкіркових структурах I групи рівень свідомості становив 13—15 балів за ШКГ. Розлади свідомості 9—12 балів за ШКГ виявлено у 23 пацієнтів з гематомами у частках півкуль головного мозку III та IV груп і у 23 — з гематомами у базальних гангліях I—IV групи.

**Висновки.** У хворих з гіпертензивними крововиливами у головний мозок наростання неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS залежить від об'єму і локалізації гематоми в першу добу інсульту. Найчастіше гіпертензивні ВМК локалізувалися в скроневій частці та підкіркових структурах (базальні ганглії, зоровий горб) головного мозку.

**Ключові слова:** гіпертензивні внутрішньомозкові крововиливи, об'єм і локалізація гематоми, неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS, розлади свідомості за шкалою ком Глазго.

Артеріальна гіпертензія — основна причина геморагічного інсульту. Гіпертензивні внутрішньомозкові крововиливи (ВМК) виникають переважно в басейні середньої мозкової артерії і є наслідком дегенеративних змін у невеликих перфоративних судинах базальних ядер, таламусі, білій речовині півкуль головного мозку. В європейській популяції частка ВМК у структурі мозкових інсультів становить 10—15% [8]. У пацієнтів країн Європи, США та Австралії частіше виявляються глибокі ВМК (49—52%), частота крововиливів у білу речовину півкуль головного мозку (лобові гематоми) — 32—35% [5, 9].

Об'єм паренхіматозного крововиливу — найважливіший предиктор функціонального наслідку в пацієнтів з ВМК [3, 6]. Предикторами, пов'язаними

з несприятливими наслідками гострого періоду ВМК, найчастіше вважають вік хворих, пригнічення свідомості, наростання неврологічної симптоматики, об'єму внутрішньомозкової гематоми (ВМГ), прорив крові в шлуночки. Об'єм ВМГ понад 30—50 см<sup>3</sup>, прорив крові у шлуночкову систему, компресія шлуночків та зміщення серединних структур мозку асоціюються зі смертністю в гострий період ВМК [3, 4, 7].

Тяжкий перебіг гіпертонічної хвороби з кризами — основна причина анатомічних змін внутрішньомозкових судин, а також судин серця та нирок. Первинний механізм деструкції мозкової тканини в більшості випадків травматичний. Він виникає після розриву артерії, протікання крові під високим тиском і закінчується утворенням ВМГ (у 85% випадків) [1].

© О. М. Гев'як, 2016

Для більшості хворих супратенторіальні гіпертензивні крововиливи починаються гостро вдень у період активної фізичної праці, після стресу, іноді — в стані спокою, під час сну. Спостерігаються раптовий різкий біль голови, запаморочення, нудота, блювання, світлобоязнь, психомоторне збудження, розлади свідомості, судомні напади, підвищення артеріального тиску. Швидко з'являються вогнищеві та загальнономозкові симптоми, порушення функції тазових органів (затримка сечі).

**Мета роботи** — зіставити неврологічний дефіцит та об'єм крововиливу (гематоми) у великі півкулі головного мозку (частки) та підкіркові структури у хворих на гіпертонічну хворобу.

### Матеріали і методи

З липня 2013 р. до березня 2016 р. у неврологічному відділенні для хворих з порушенням мозкового кровообігу Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги обстежено 147 хворих (87 чоловіків та 60 жінок) з крововиливом у великі півкулі головного мозку (частки) та підкіркові структури, який виник уперше, на тлі гіпертонічної хвороби III стадії, з них 82 хворих з крововиливами у великі півкулі головного мозку (частки), 46 — з крововиливами у базальні ганглії, 19 — з крововиливами у зоровий горб. Вік пацієнтів — від 40 до 90 років, середній вік —  $(64,36 \pm 9,39)$  року. У 5 хворих виявлено ішемічну хворобу серця із серцевою недостатністю I—II стадії, у 3 — цукровий діабет 2 типу, 5 хворих зловживали алкоголем.

У першу добу розвитку захворювання проводили загальноклінічне та неврологічне обстеження пацієнтів, оцінювали рівень свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) та ступінь тяжкості інсульту за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS). Неврологічний дефіцит виявлявся руховими та чутливими розладами, порушенням функції черепно-мозкових нервів, мови, гіперкінезами, координаторними і психічними розладами, менингеальним синдромом, центральною затримкою сечі, вегетативними реакціями. Рівень свідомості за ШКГ становив 8—15 балів.

Діагностику крововиливу в головний мозок у хворих проводили за допомогою комп'ютерної томографії на апараті CT General Electrics Dual. Гематоми головного мозку поділяли на малі (до  $10 \text{ см}^3$ ), середні ( $10—30 \text{ см}^3$ ) і великі (понад  $30 \text{ см}^3$ ) [2]. Вимірювання об'єму крововиливу здійснювали планіметричним методом і обчислювали за формулою:

$$V = A \cdot B \cdot C / 2,$$

де А — максимальний діаметр вогнища; В — найбільший перпендикулярний діаметр вогнища; С — добуток кількості знімків вогнища та розміру кроку.

Залежно від об'єму гематоми хворих розподілили на чотири групи:  $0—10 \text{ см}^3$  — I група,  $10—20 \text{ см}^3$  — II група,  $20—30 \text{ см}^3$  — III група, понад  $30 \text{ см}^3$  — IV група. Прориву крові в шлуночкову систему не було.

Т а б л и ц я 1  
Залежність глибини розладів свідомості хворих від розміру гематоми

Локалізація	Рівень свідомості за шкалою ком Глазго, бали	Об'єм гематоми, $\text{см}^3$			
		0—10	10—20	20—30	> 30
Лобова частка	6—8	0	0	0	0
	9—12	1 (25%)	0	2 (100%)	4 (100%)
	13—15	3 (75%)	2 (100%)	0	
	Усього	4	2	2	4
Тім'яна частка	6—8	0	0	0	0
	9—12	1 (20%)	0	2 (50%)	1 (100%)
	13—15	4 (80%)	6 (100%)	2 (50%)	0
	Усього	5	6	4	1
Скронева частка	6—8	0	0	0	1 (9,10%)
	9—12	3 (37,5%)	5 (31,3%)	4 (50%)	7 (63,63%)
	13—15	5 (62,5%)	11 (68,8%)	4 (50%)	3 (27,27%)
	Усього	8	16	8	11
Потилична частка	6—8	0	0	0	0
	9—12	0	0	0	1 (50%)
	13—15	3 (100%)	5 (100%)	1 (100%)	1 (50%)
	Усього	3	5	1	2
Зоровий горб	6—8	0	0	0	0
	9—12	8 (42,1%)	0	0	0
	13—15	11 (57,9%)	0	0	0
	Усього	19	0	0	0
Базальні ганглії	6—8	0	0	0	0
	9—12	10 (33,3%)	7 (100%)	6 (85,7%)	2 (100%)
	13—15	20 (66,7%)	0	1 (14,3%)	0
	Усього	30	7	7	2

Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel, Statistica, кореляційний аналіз — за Спірменом.

### Результати та обговорення

Гіпертензивний крововилив у ліву півкулю головного мозку діагностовано у 38 хворих, у праву півкулю — у 44, у базальні ганглії зліва — у 24, у базальні ганглії справа — у 22, у зоровий горб зліва — у 12, у зоровий горб справа — у 7, ВМК у частки великих півкуль головного мозку — у 82 (55,8%) хворих, у підкіркові структури — у 65 (44,2%).

Дані щодо глибини розладів свідомості залежно від об'єму ВМК різної локалізації наведено в табл. 1. У 46 пацієнтів з гематомами у частках півкуль головного мозку в I—III групах і у 31 — з гематомами у підкіркових структурах I групи рівень свідомості

становив 13—15 балів за ШКГ. Розлади свідомості 9—12 балів за ШКГ (сопор) виявлено в 11 пацієнтів з гематомами у лобовій і тім'яній частках I, III та IV групи, у 19 — з гематомами у скроневій частці I—IV групи, в 1 — з гематомою у потиличній частці IV групи, у 8 — з гематомою у зоровому горбі I групи, у 25 — з гематомами у базальних гангліях I—IV групи.

Дані щодо неврологічного статусу за шкалою NIHSS залежно від об'єму гематоми різної локалізації за даними комп'ютерної томографії наведено в табл. 2. Збільшення об'єму гематоми супроводжувалося наростанням неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS. Ураження лобової частки в III групі (n=2) відповідало середньому ступеню (8 балів), в IV групі (n=3) — тяжкому ступеню (13,33 бала), у тім'яній частці в III групі (n=4) — 7 балам, у IV групі (n=1) — 13 балам, у скроневій частці в II (n=16), III (n=8), IV (11 хворих) групах — відповідно 7,00;

Таблиця 2

Вихідні показники нейровізуалізації головного мозку та неврологічного статусу хворих за шкалою NIHSS

Локалізація	Показник	Об'єм гематоми, см <sup>3</sup>			
		0—10	10—20	20—30	Понад 30
Лобова частка	Перифокальний набряк	—	—	—	1
	Зміщення серединних структур мозку	—	—	—	4 мм (1) 7 мм (1)
	Шлуночкова система дилатована	2	—	1	—
	Компресія бічних шлуночків III шлуночка	—	3	—	2
	Усього хворих	4	3	2	3
	Розмір гематоми, см <sup>3</sup>	4,98 ± 1,17	15,15	27,41	46,63
	Оцінка за NIHSS, бали	3,50 ± 0,67	3,33	8,00	13,33
Тім'яна частка	Перифокальний набряк	1	1	2	1
	Зміщення серединних структур мозку	—	—	2 мм (1)	3 мм (1)
	Шлуночкова система дилатована	4	2	2	—
	Компресія бічних шлуночків III шлуночка	—	2	1	—
	Усього хворих	5	6	4	1
	Розмір гематоми, см <sup>3</sup>	4,15 ± 1,80	15,47 ± 1,05	22,24 ± 0,84	63,00
	Оцінка за NIHSS, бали	2,80 ± 0,37	5,67 ± 0,61	7,00 ± 0,58	13,00
Скронева частка	Перифокальний набряк	3	3	—	2
	Зміщення серединних структур мозку	—	2 мм (1) 3 мм (1) 4 мм (2) 5 мм (1)	2 мм (1) 3 мм (1) 6 мм (1)	2 мм (2) 3 мм (1) 4 мм (2) 5 мм (2)
	Шлуночкова система дилатована	1	1	—	1
	Компресія бічних шлуночків III шлуночка	4	10 1	7	9
	Усього хворих	8	16	8	11
	Розмір гематоми, см <sup>3</sup>	6,71 ± 0,78	15,59 ± 0,78	25,11 ± 1,05	48,54 ± 2,85
	Оцінка за NIHSS, бали	5,00 ± 0,63	7,00 ± 0,84	10,43 ± 1,04	11,64 ± 0,72

Таблиця 2. Продовження

Локалізація	Показник	Об'єм гематоми, см <sup>3</sup>			
		0—10	10—20	20—30	> 30
Потилична частка	Перифокальний набряк	2	2	1	—
	Зміщення серединних структур мозку	—	—	—	2 мм (1) 6 мм (1)
	Шлуночкова система дилатована	—	1	1	—
	Компресія бічних шлуночків III шлуночка	—	1	1	2
	Усього хворих	3	5	1	2
	Розмір гематоми, см <sup>3</sup>	4,27	12,88 ± 1,09	22,36	39,23
	Оцінка за NIHSS, бали	1,67	4,00 ± 1,05	2,00	4,00
Базальні ганглії	Перифокальний набряк	6	4	1	2
	Зміщення серединних структур мозку	3 мм (3) 5 мм (1)	3 мм (1) 6 мм (1)	—	5 мм (1)
	Шлуночкова система дилатована	10	—	—	—
	Компресія бічних шлуночків III шлуночка	18 —	4 2	2 —	2 —
	Усього хворих	30	7	7	2
	Розмір гематоми, см <sup>3</sup>	3,86 ± 0,41	15,21 ± 1,45	25,77 ± 1,58	34,93
	Оцінка за NIHSS, бали	4,70 ± 0,37	10,57 ± 0,73	10,57 ± 1,25	13,50
Зоровий горб	Перифокальний набряк	7	—	—	—
	Зміщення серединних структур мозку	1 мм (1) 2 мм (1)	—	—	—
	Шлуночкова система дилатована	—	—	—	—
	Компресія бічних шлуночків III шлуночка	3 4	—	—	—
	Усього хворих	19	—	—	—
	Розмір гематоми, см <sup>3</sup>	3,71 ± 0,52	—	—	—
	Оцінка за NIHSS, бали	5,00 ± 0,50	—	—	—

10,43 і 11,64 бала, що свідчило про середній ступінь неврологічного дефіциту, у базальних гангліях у II (n = 7) і III (7 хворих) групах — 10,57 і 10,57 бала, тобто середньому ступеню неврологічного дефіциту, а у IV групі (n = 2) — тяжкому ступеню (13,50 бала). Легкий ступінь неврологічного дефіциту виявлено у пацієнтів з ВМГ у зоровому горбі (I група), базальних гангліях (I група), лобовій, тім'яній, скроневій частках (I група), потиличній частці (I—IV група). Кореляційний аналіз даних виявив статистично значущий зв'язок між об'ємом гематоми і ступенем неврологічного дефіциту ( $r_s = 0,6$ ,  $p < 0,05$ ).

Об'єм гематоми понад 30 см<sup>3</sup> у скроневій та лобовій частках і базальних гангліях головного мозку впливав на вираженість загальнономозкової симптоматики в найгостріший період інсульту. Компресію бічних шлуночків частіше спостерігали при локалізації ВМГ у скроневій частці (28 випадків) та підкіркових структурах (19).

Четверо хворих (об'єм ВМГ — 30—50 см<sup>3</sup>) померли внаслідок збільшення об'єму гематоми (понад 70 см<sup>3</sup> у 3 випадках), наростання перифокального набряку та прориву крові в шлуночкову систему (1 пацієнт з ВМГ у базальних гангліях), хронічної артеріальної гіпертензії в гострий період інсульту.

Моніторинг артеріального тиску у хворих в найгостріший період інсульту є обов'язковим для запобігання поширенню крововиливу в речовину головного мозку та його ускладненням (перифокальний набряк, прорив крові в шлуночкову систему, зміщення серединних структур мозку, вазоспазм).

### Висновки

Найчастіше гіпертензивні внутрішньомозкові крововиливи локалізувалися в скроневій частці та в підкіркових структурах (базальні ганглії, зоровий горб) головного мозку.

Кореляційний аналіз показників хворих з внутрішньомозковими крововиливами різної локалізації виявив статистично значущий зв'язок між об'ємом гематоми і ступенем неврологічного дефіциту.

Малі внутрішньомозкові гематоми (до 10 см<sup>3</sup>) у частках великих півкуль і підкоркових структурах головного мозку спричиняють неврологічний дефіцит легкого ступеня.

## Література

1. Виничук С. М., Пустовая О. А., Рогоза С. В., Виничук И. С. Острые спонтанные супратенториальные внутримозговые кровоизлияния. — К.: Люксар, 2012. — 155 с.
2. Поліщук М. Є., Гончарук О. М., Обливач А. А., Щеглов Д. В. Крововиливи у задню черепну ямку. — К.: Книга-плюс, 2012. — 208 с.
3. Рогоза С. В. Прогнозування перебігу та наслідку гострого періоду супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на тлі артеріальної гіпертензії // Укр. неврол. журн. — 2015. — № 4 (37). — С. 49—54.
4. Шевага В. М., Нетлюх А. М., Паснок А. В. та ін. Лікування хворих на геморагічний інсульт в умовах інсультного центру лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. // Укр. неврол. журн. — 2011. — № 3 (20). — С. 6—14.
5. Flaherty M. L., Woo D., Haverbusch M. et al. Racial variations in location and risk of intracerebral haemorrhage // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 934—937.
6. Lopresti M. A., Bruee S. S., Camacho E. et al. Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral haemorrhage // J. Neurol. Sci. — 2014. — Vol. 15, N 345 (1—2). — P. 3—7.
7. Nag C., Das. K., Ghosh M. et al. Prediction of clinical outcome in acute hemorrhagic stroke from a single CT scan on admission // North Am. J. Med.Sci. — 2012. — Vol. 4, N 10. — P. 463—467.
8. Palm F., Henschke N., Wolf J. et al. Intracerebral haemorrhage in a population-based stroke registry (LuSSt): incidence, aetiology, functional outcome and mortality // J. Neurol. — 2013. — Vol. 260, N 10. — P. 2541—2550.
9. Sacco S., Marini C., Toni D. et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral haemorrhage in a population-based registry // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 394—399.

О. М. ГЕВЬЯК

Коммунальная городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Львова

## Гипертензивные кровоизлияния в головной мозг

**Цель** — сопоставить неврологический дефицит и объем кровоизлияния (гематомы) в большие полушария головного мозга (доли) и подкорковые структуры у больных гипертонической болезнью.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 147 больных (87 мужчин и 60 женщин) с кровоизлиянием в большие полушария головного мозга (доли) и подкорковые структуры (базальные ганглии, зрительный горб), который возник впервые, на фоне гипертонической болезни III стадии. Возраст пациентов — от 40 до 90 лет, средний возраст — (64,36 ± 9,39) года. Больных распределили на четыре группы в зависимости от объема гематомы (I группа — 0—10 см<sup>3</sup>, II — 10—20 см<sup>3</sup>, III — 20—30 см<sup>3</sup>, IV группа — свыше 30 см<sup>3</sup>). В первые сутки заболевания оценивали уровень сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) и степень тяжести инсульта по шкале Национального института здоровья США (NIHSS).

**Результаты.** Гипертензивные внутримозговые кровоизлияния (ВМК) в доли больших полушарий головного мозга обнаружены у 82 (55,8%) больных, в подкорковые структуры — у 65 (42,2%). Корреляционный анализ данных выявил достоверную связь между объемом гематомы и степенью неврологического дефицита ( $r_s = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ) в первые сутки инсульта. Чаще всего ВМК локализовалось в височной доле и подкорковых структурах (базальные ганглии, зрительный горб) головного мозга. У 46 пациентов с гематомами в долях полушарий головного мозга в I—III группах и 31 — с гематомами в подкорковых структурах I группы уровень сознания составлял 13—15 баллов по ШКГ. Расстройства сознания 9—12 баллов по ШКГ выявлены у 23 пациентов с гематомами в долях полушарий головного мозга III и IV групп и 23 — с гематомами в базальных ганглиях I—IV группы.

**Выводы.** У больных с гипертензивными кровоизлияниями в головной мозг нарастание неврологического дефицита по шкале NIHSS зависит от объема и локализации гематомы в первые сутки инсульта. Чаще всего гипертензивные ВМК локализовались в височной доле и подкорковых структурах (базальные ганглии, зрительный горб) головного мозга.

**Ключевые слова:** гипертензивные внутримозговые кровоизлияния, объем и локализация гематомы, неврологический дефицит по шкале NIHSS, расстройства сознания по шкале ком Глазго.

O. M. HEVIAK

Lviv Municipal Emergency Hospital

## Hypertensive intracerebral hemorrhages

**Objective** — to compare a neurological deficit and volume of hemorrhage (haematomas) in the brain hemispheres and basal ganglia at patients with arterial hypertension.

**Methods and subjects.** 147 patients (87 males and 60 females) were investigated with initial hemorrhage in brain hemispheres and subcortical structures (basal ganglia, thalamus), caused by advanced arterial hypertension. Age of patients consisted from 40 to 90 years, mean —  $64.36 \pm 9.39$  years. Patients were distributed in four groups depending on the volume of haematoma (I group — 0—10 cm<sup>3</sup>, II group — 10—20 cm<sup>3</sup>, III group — 20—30 cm<sup>3</sup>, IV group — over 30 cm<sup>3</sup>). The neurological condition of patients was estimated according to Glasgow coma scale (GCS) and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) during the first day of disease.

**Results.** Hypertensive intracerebral hemorrhage (ICH) in lobes of brain hemispheres was noted in 82 patients (55.8%), in subcortical structures — in 65 patients (42.2%). Correlation analysis of data in groups I—IV with hypertensive ICH showed reliable connection between volume of haematoma and severity of neurological deficit ( $r_s = 0.6$ ;  $p < 0.05$ ), assessed in the first day of stroke. Most of ICH were localized in temporal lobe and subcortical structures (basal ganglia, thalamus). In 46 patients of I—III groups with lobar haematomas and in a 31 patient with basal ganglia haematomas of group I the level of consciousness was calculated as 13—15 points of GCS. Depression of consciousness to 9—12 points of GCS was noted at 23 patients with lobar haematomas of III—IV groups and at 23 patients with basal ganglia haematomas of the I—IV groups.

**Conclusions.** At patients with hypertensive ICH progression of neurological deficit according to NIHSS at the first day after stroke correlates with the volume of haematoma and its' localization. Most part of hypertensive ICH was localized in temporal lobe and in subcortical structures (basal ganglia, thalamus) of cerebrum.

**Key words:** hypertensive intracerebral hemorrhages, hematoma volume and localization, NIHSS neurological deficiency, GCS consciousness disorders.



З. В. САЛІЙ, С. І. ШКРОБОТ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## Особливості когнітивного функціонування у хворих з наслідками черепно-мозкової травми

**Мета** — дослідити особливості когнітивного функціонування у пацієнтів з наслідками черепно-мозкової травми (ЧМТ) залежно від тяжкості та катамнезу перенесеної травми.

**Матеріали і методи.** Проведено оцінку когнітивного функціонування з використанням Монреальської шкали когнітивного дефіциту (MoCA-тест) у 367 хворих з наслідками легкої ( $n=99$ ), середньої тяжкості ( $n=118$ ) і тяжкої ( $n=150$ ) ЧМТ і катамнезом травми від 0,5 до 30 років. Неврологічний статус оцінювали за Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), рівень тривожності та депресії — за шкалою HADS.

**Результати.** Результати MoCA-тесту у хворих з наслідками ЧМТ різної тяжкості відповідали легкому когнітивному зниженню: легка ЧМТ — ( $22,21 \pm 0,29$ ) бала, середньої тяжкості ЧМТ — ( $21,36 \pm 0,33$ ) бала, тяжка — ( $21,32 \pm 0,28$ ) бала. Статистично значущої різниці між значеннями MoCA-тесту при різній тяжкості ЧМТ не виявлено. Триваліший катамнез травми (понад 6 років) негативно впливав на когнітивне функціонування у хворих з легкою і тяжкою ЧМТ.

**Висновки.** Виявлено чинники, які впливали на формування когнітивного дефіциту: освітній рівень (легка і тяжка ЧМТ), тривожність та депресія (легка ЧМТ з катамнезом до 5 років та середньої тяжкості ЧМТ з катамнезом понад 6 років), вік (середньої тяжкості ЧМТ до 5 років), неврологічний дефіцит (тяжка ЧМТ понад 6 років).

**Ключові слова:** наслідки черепно-мозкової травми, когнітивний дефіцит, MoCA-тест.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — важлива проблема системи охорони здоров'я через високі показники смертності та інвалідності осіб молодого і продуктивного віку. Останніми роками зафіксовано значне зменшення рівня смертності та підвищення показника інвалідності [7].

Результати метааналізу значної кількості досліджень, проведених у 1966—2007 рр., свідчать про те, що когнітивні розлади зберігаються і наростають упродовж тривалого часу після травми [5]. Порівняння результатів нейропсихологічного дослідження хворих з легкою (ЛЧМТ) та середньої тяжкості (СТЧМТ) ЧМТ у гострий період та через 1 рік показало, що у пацієнтів обох груп зберігалися порушення когнітивної сфери (швидкість обробки інформації та словесне навчання), однак відмінності

щодо нейропсихологічної продуктивності між групами були мінімальними [3].

**Мета роботи** — дослідити особливості когнітивного функціонування у пацієнтів з наслідками черепно-мозкової травми залежно від тяжкості та катамнезу перенесеної травми.

### Матеріали і методи

Проведено оцінку когнітивного функціонування за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту (MoCA-тест) у 367 хворих з наслідками ЧМТ [9]. Середній вік пацієнтів — ( $42,81 \pm 0,51$ ) року. Серед них переважали чоловіки — 313 (85,29%). ЛЧМТ перенесли 99 пацієнтів (середній вік — ( $43,50 \pm 0,95$ ) року, катамнез травми — ( $6,82 \pm 0,69$ ) року), СТЧМТ — 118 (відповідно ( $44,06 \pm 0,86$ ) і ( $9,89 \pm 1,10$ ) року), тяжку ЧМТ (ТЧМТ) — 150 (( $42,39 \pm 1,10$ ) та ( $8,90 \pm 0,68$ ) року).

© З. В. Салій, С. І. Шкробот, 2016

Таблиця 1

Значення рубрик Монреальської шкали когнітивного дефіциту у хворих з наслідками черепно-мозкової травми різної тяжкості, бали (M ± m)

Рубрика	ЛЧМТ (n = 99)	СТЧМТ (n = 118)	ТЧМТ (n = 150)
Зорово-конструктивні навички	3,71 ± 0,10	3,24 ± 0,13	3,18 ± 0,11*
Назви	2,97 ± 0,03	2,90 ± 0,03	2,91 ± 0,03
Пам'ять	1,63 ± 0,12	1,30 ± 0,12	1,31 ± 0,10
Увага	5,04 ± 0,10	5,05 ± 0,10	5,21 ± 0,09
Мова	1,36 ± 0,08	1,36 ± 0,08	1,25 ± 0,06
Абстракція	1,78 ± 0,05	1,71 ± 0,05	1,64 ± 0,05
Орієнтація	5,83 ± 0,05	5,81 ± 0,05	5,75 ± 0,05

\* Статистично значуща різниця щодо групи з ЛЧМТ (p = 0,02).

Неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою NOS-TBI [8], рівень тривожності та депресії — за шкалою HADS [1].

Аналізували також дані щодо освітнього рівня, сімейного стану та соціального статусу (працює, не працює, стійка втрата працездатності).

Контроль статистичної обробки результатів проведено відділом системних статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України з використанням програмного пакета Statsoft Statistica 6.1.

### Результати та обговорення

Середній результат за шкалою MoCA (табл. 1) у хворих з наслідками ЛЧМТ — (22,21 ± 0,29) бала, з наслідками СТЧМТ — (21,36 ± 0,33) бала, з наслідками ТЧМТ — (21,32 ± 0,28) бала, що відповідає легкому когнітивному зниженню. Різниця між групами не була статистично значущою (p > 0,05).

У групі з наслідками ТЧМТ значення рубрики «зорово-конструктивні навички» було статистично значущо (p = 0,002) нижчим за таке в групі з ЛЧМТ в анамнезі.

У хворих з наслідками ЛЧМТ встановлено помірний позитивний вплив на результат MoCA-тесту рівня освіти (r = 0,343, p = 0,001) та слабкий негативний вплив рівня депресії (r = -0,251, p = 0,013). Негативний вплив тривожності та депресії позначився на рубриці «пам'ять» (r = -0,210, p = 0,036, та r = -0,270, p = 0,007, відповідно), лише депресії — на рубриці «орієнтація» (r = -0,250, p = 0,013). Кращі показники «зорово-конструктивних навичок» продемонстрували жінки (r = 0,221, p = 0,036).

До чинників, які впливали на результат MoCA-тесту у хворих з наслідками СТЧМТ, належали вік (r = -0,299, p = 0,001), освітній рівень (r = 0,565, p = 0,00), депресія (r = -0,212, p = 0,021). Рівень освіти позначився на виконанні таких рубрик, як «зорово-конструктивні навички» (r = 0,376, p = 0,001), «пам'ять» (r = 0,327, p = 0,000), «увага» (r = 0,388, p = 0,000) та «мова» (r = 0,409, p = 0,000). З віком погіршувалися «зорово-конструктивні на-

вички» (r = -0,320, p = 0,000), «увага» (r = -0,218, p = 0,018) та «мова» (r = -0,264, p = 0,004). У неодружених пацієнтів і тих, хто мав вищі показники депресії, страждала увага (r = -0,253, p = 0,006 та r = -0,238, p = 0,010 відповідно).

У пацієнтів з наслідками ТЧМТ вплив освітнього рівня на MoCA-тест був слабшим (r = 0,385, p = 0,000 — на загал, r = 0,439, p = 0,000 — «зорово-конструктивні навички», r = 0,285, p = 0,000 — «пам'ять»). Зафіксовано обернено пропорційну залежність зі значеннями шкали NOS-TBI (r = -0,188, p = 0,021), віком пацієнтів (вік/«пам'ять»: r = -0,194, p = 0,017) та рівнем депресії (депресія/«пам'ять»: r = -0,185, p = 0,023, депресія/«увага»: r = 0,200, p = 0,014).

Згідно з даними [4], якісні характеристики когнітивних розладів залежать від тяжкості та механізму ЧМТ. Так, після легкої ЧМТ розвиваються переважно нейродинамічні розлади у вигляді нестійкості уваги, негрубих мнестичних розладів, незначного уповільнення психічної діяльності [2].

Таблиця 2

Кореляції між окремими рубриками Монреальської шкали когнітивного дефіциту та наслідками черепно-мозкової травми різної тяжкості

Рубрика	ЛЧМТ (n = 99)	СТЧМТ (n = 118)	ТЧМТ (n = 150)
Зорово-конструктивні навички	0,7344	0,7188	0,6660
Назви	0,1009	0,3386	0,3877
Пам'ять	0,6153	0,5994	0,7036
Увага	0,6084	0,6999	0,6108
Мова	0,4352	0,6407	0,4879
Абстракція	0,4414	0,3404	0,3942
Орієнтація	0,3196	0,4073	0,3136

Усі p = 0,000.

До рубрик МоСА-тесту, на які найбільше впливали наслідки ЧМТ, належали «зорово-конструктивні навички», «пам'ять», «увага» та «мова» (табл. 2).

Проаналізовано когнітивне функціонування у групах з різним катамнезом ЧМТ: від 6 міс до 1 року, 1—5 років, 6—10 років та понад 10 років. Результат МоСА-тесту при катамнезі ЛЧМТ до 1 року —  $(21,50 \pm 0,70)$  бала, 1—5 років —  $(23,78 \pm 0,45)$  бала, 6—10 років —  $(22,00 \pm 0,58)$  бала, понад 10 років —  $(21,69 \pm 0,48)$  бала. Значення при катамнезі 1—5 років було статистично значущо вищим за таке при катамнезі до 1 року та понад 10 років ( $p = 0,015$ ).

Найвищі значення більшості рубрик МоСА-тесту виявлено в період до 5 років після травми, в групах з більшим катамнезом показники знижувалися (рисунок). Найбільша динаміка була притаманна для рубрик «зорово-конструктивні навички», «пам'ять» та «увага».

До чинників, які впливали на складові МоСА-тесту в групі з катамнезом ЛЧМТ до 1 року, належали тривожність та депресія (депресія/МоСА-тест:  $r = -0,433$ ,  $p = 0,027$ , тривожність/«пам'ять»:  $r = -0,504$ ,  $p = 0,008$ , депресія/«пам'ять»:  $r = -0,517$ ,  $p = 0,007$ ). У групі з катамнезом 1—5 років виявлено залежність між МоСА-тестом та комбінацією клінічних синдромів ( $r = 0,486$ ,  $p = 0,014$ ), освітою ( $r = 0,592$ ,  $p = 0,002$ ), сімейним станом пацієнтів ( $r = 0,417$ ,  $p = 0,038$ ). Тривожність і депресія впливали лише на окремі рубрики («зорово-конструктивні навички»:  $r = -0,324$ ,  $p = 0,035$ , депресія/«орієнтація»:  $r = -0,404$ ,  $p = 0,045$ ).

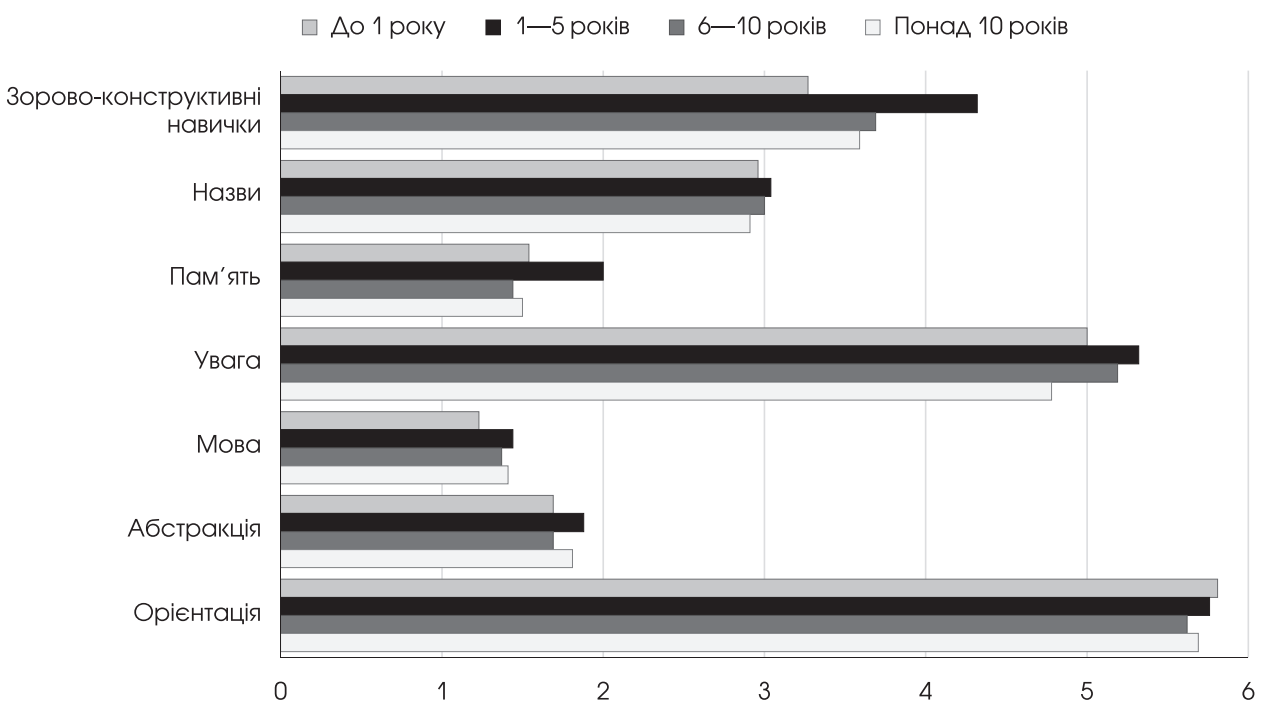
При тривалішому посттравматичному періоді лише рівень освіти впливав на складові МоСА-тесту ( $r = 0,554$ ,  $p = 0,026$  (6—10 років) та  $r = 0,344$ ,  $p = 0,050$  (понад 10 років)).

Таким чином, статистично значущо нижчий результат МоСА-тесту був у хворих з катамнезом ЛЧМТ понад 6 років. У всіх групах вищий освітній рівень позитивно впливав на стан когнітивного функціонування. Негативний вплив ступеня тривожності та депресії виявлено лише в період до 5 років після ЛЧМТ.

Результат МоСА-тесту у групі з катамнезом СТЧМТ до 1 року —  $(22,24 \pm 0,62)$  бала, 1—5 років —  $(21,14 \pm 0,60)$  бала, 6—10 років —  $(21,37 \pm 0,75)$  бала, понад 10 років —  $(20,88 \pm 0,63)$  бала. Тенденція до зниження рівня когнітивного функціонування, яка простежувалася у групах, не була статистично значущою.

У групі з катамнезом СТЧМТ до 1 року виявлено кореляцію між результатом МоСА-тесту і віком пацієнтів ( $r = -0,406$ ,  $p = 0,044$ ) та освітою ( $r = 0,456$ ,  $p = 0,022$ ). Вплив останньої на окремі рубрики був на рівні помірного (освіта/«увага»:  $r = 0,428$ ,  $p = 0,033$ , освіта/«мова»:  $r = 0,510$ ,  $p = -0,009$ ). Пацієнти із сімейним статусом «неодружений» або «розлучений» продемонстрували гірший рівень уваги ( $r = -0,448$ ,  $p = 0,025$ ).

При катамнезі СТЧМТ 1—5 років на виконання зорово-конструктивних навичок негативно впливав лише вік пацієнтів ( $r = -0,474$ ,  $p = 0,001$ ). Закономірно, що вищий рівень освіти асоціювався з кращими показниками МоСА-тесту в цілому



**Рисунок.** Значення рубрик за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту в пацієнтів з різним катамнезом наслідків легкої черепно-мозкової травми

( $r = 0,671$ ,  $p = 0,000$ ) та величиною його складових («зорово-конструктивні навички»:  $r = 0,463$ ,  $p = 0,002$ , «пам'ять»:  $r = 0,366$ ,  $p = 0,016$ , «увага»:  $r = 0,590$ ,  $p = 0,000$ , «мова»:  $r = 0,435$ ,  $p = 0,000$ ).

Негативний вплив віку зафіксовано при катанезі травми 6—10 років ( $r = -0,445$ ,  $p = 0,029$ ) та понад 10 років ( $r = -0,389$ ,  $p = 0,050$ ). Наявність депресії погіршувала показники пам'яті ( $r = -0,507$ ,  $p = 0,011$ ), уваги ( $r = -0,396$ ,  $p = 0,050$ ), зорово-конструктивних навичок ( $r = -0,393$ ,  $p = 0,050$ ) та результат МоСА-тесту в цілому ( $r = -0,508$ ,  $p = 0,011$ ).

Отже, якщо при катанезі СТЧМТ до 5 років на когнітивне функціонування впливали вік та освітній рівень, то в пізніші терміни — рівень депресії.

У підгрупах хворих з наслідками ТЧМТ при катанезі до 1 року середнє значення МоСА-тесту — ( $20,73 \pm 0,58$ ) бала, 1—5 років — ( $22,02 \pm 0,45$ ) бала, 6—10 років — ( $20,44 \pm 0,67$ ) бала, понад 10 років — ( $21,76 \pm 0,55$ ) бала. Таким чином, виявлено схожі тенденції з групою хворих, які перенесли ЛЧМТ: вищий рівень когнітивного функціонування при катанезі 1—5 років з наступним (при катанезі понад 6 років) статистично значущим ( $p = 0,04$ ) його зниженням.

За статистично незначущих ( $p > 0,05$ ) коливань показників «уваги», «орієнтації», здатності до абстрагування, рубрика «пам'яті» зазнавала певної динаміки — мінімальне значення ( $1,07 \pm 0,18$ ) бала — у перший рік після ТЧМТ, через 1—5 років показник зростав до ( $1,72 \pm 0,18$ ) бала ( $p = 0,04$ ), зі статистично значущим ( $p = 0,05$ ) зниженням у групах 6—10 років ( $1,14 \pm 0,21$ ) бала та понад 10 років ( $1,16 \pm 0,20$ ) бала).

У перший рік після перенесеної ТЧМТ особи жіночої статі мали гірший результат когнітивного функціонування ( $r = -0,395$ ,  $p = 0,031$ ). Вплив рівня освіти виявлено у більшості груп (МоСА/освіта:  $r = 0,565$ ,  $p = 0,001$  (до 1 року),  $r = 0,437$ ,  $p = 0,002$  (1—5 років),  $r = 0,585$ ,  $p = 0,000$  (6—10

років)), тоді як неврологічного дефіциту та комбінації синдромів — лише у групі з катанезом 6—10 років ( $r = -0,335$ ,  $p = 0,046$  та  $r = 0,537$ ,  $p = 0,001$  відповідно). До рубрик, які зазнавали найбільшого впливу зазначених чинників, належали «зорово-конструктивні навички», «пам'ять» та «увага».

Автори дослідження [6] стверджують, що рівень освіти є незалежним предиктором відновлення когнітивного функціонування через 1 рік після травми і що когнітивний резерв може бути чинником нейронної адаптації у віддалений період ЧМТ.

## Висновки

Результат за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту у хворих з наслідками черепно-мозкової травми відповідав легкому когнітивному зниженню. Статистично значущої різниці між результатами оцінки за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту при різній тяжкості черепно-мозкової травми не виявлено. У пацієнтів з наслідками тяжкої черепно-мозкової травми статистично значущо нижчим був показник рубрики «зорово-конструктивні навички».

Статистично значущо нижчий результат за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту виявлено у хворих з катанезом легкої і тяжкої черепно-мозкової травми понад 6 років.

Незалежно від катанезу тяжкої черепно-мозкової травми, вищий рівень освіти позитивно впливав на стан когнітивного функціонування. Негативний вплив ступеня тривожності та депресії виявлено лише в перші 5 років після легкої черепно-мозкової травми. При катанезі черепно-мозкової травми середньої тяжкості до 5 років на когнітивне функціонування впливав вік, при катанезі понад 6 років — рівень депресії. Обернено пропорційну кореляцію між неврологічним та когнітивним дефіцитом встановлено у хворих з наслідками тяжкої черепно-мозкової травми і катанезом травми понад 6 років.

## Література

1. Bjelland I., Dahl A., Haug T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // *J. Psychosom. Res.* — 2002. — Vol. 52, N 2. — P. 69—77.
2. Dikmen S. S., Corrigan J. D., Harvey S. Cognitive outcome following traumatic brain injury // *J. Head Trauma Rehabil.* — 2009. — Vol. 24(6). — P. 430—438.
3. Kashluba S., Hanks R. A., Casey J. E., Millis S. R. Neuropsychologic and functional outcome after complicated mild traumatic brain injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2008. — Vol. 89(5). — P. 904—911.
4. Novratil O., Smarka M., Hanak P. The outcome, working ability and psychic changes after traumatic brain injury // *Bratisl. Lek. Listy.* — 2006. — Vol. 107(4). — P. 110—112.
5. Ruttan L., Martin K., Liu A. et al. Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2008. — Vol. 89(12). — P. 69—76.
6. Schneider E., Sur S., Raymont V. et al. Functional recovery after moderate/severe traumatic brain injury // *Neurol.* — 2014. — Vol. 82(18). — P. 1636—1642.
7. Shukla D., Devi B. I., Agrawal A. Outcome measures for traumatic brain injury // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 113(6). — P. 435—441.
8. Wilde E. A., McCauley S. R., Kelly T. M. et al. Feasibility of the Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI) in adults // *J. Neurotrauma.* — 2010. — Vol. 27, N 6. — P. 975—981.
9. [www.moca-test](http://www.moca-test).

З. В. САЛІЙ, С. І. ШКРОБОТ

ВГУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

## Особенности когнитивного функционирования у больных с последствиями черепно-мозговой травмы

**Цель** — исследовать особенности когнитивного функционирования у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в зависимости от тяжести и катамнеза перенесенной травмы.

**Материалы и методы.** Проведена оценка когнитивного функционирования с использованием Монреальской шкалы когнитивного дефицита (MoCA-тест) у 367 больных с последствиями легкой ( $n = 99$ ), средней тяжести ( $n = 118$ ) и тяжелой ( $n = 150$ ) ЧМТ и катамнезом травмы от 0,5 до 30 лет. Неврологический статус оценивали по Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury, уровень тревожности и депрессии — по шкале HADS.

**Результаты.** MoCA-тест у больных с последствиями ЧМТ разной тяжести соответствовал легкому когнитивному снижению: легкая ЧМТ —  $(22,21 \pm 0,29)$  балла, средней тяжести ЧМТ —  $(21,36 \pm 0,33)$  балла, тяжелая —  $(21,32 \pm 0,28)$  балла. Статистически значимых различий между значениями MoCA-теста при ЧМТ разной тяжести не установлено. Более длительный катамнез травмы (более 6 лет) негативно влиял на когнитивное функционирование у больных с легкой и тяжелой ЧМТ.

**Выводы.** Установлены факторы, влияющие на формирование когнитивного дефицита: уровень образования (легкая и тяжелая ЧМТ), тревожность и депрессия (легкая ЧМТ с катамнезом до 5 лет и средней тяжести ЧМТ с катамнезом более 6 лет), возраст (средней тяжести ЧМТ до 5 лет), неврологический дефицит (тяжелая ЧМТ с катамнезом более 6 лет).

**Ключевые слова:** последствия черепно-мозговой травмы, когнитивный дефицит, MoCA-тест.

Z. V. SALII, S. I. SHKROBOT

I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Health Ministry of Ukraine

## Features of cognitive functioning in patients with cognitive consequences of brain injury

**Objective** — to study the features of cognitive functioning in patients with TBI consequences in relation to the severity of the case history and trauma.

**Methods and subjects.** Cognitive functioning was assessed using the Montreal Cognitive deficit scale (test MoCA) in 367 patients with mild effects (99), moderate (118) and severe (150) TBI and the case history of injury from 0.5 to 30 years. Neurological status was evaluated with Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), levels of anxiety and depression — with a scale HADS.

**Results.** Result MoCA test in patients with TBI consequences of varying severity complied with mild cognitive decline (mild effects —  $22.21 \pm 0.29$ , moderate —  $21.36 \pm 0.33$ , severe TBI —  $21.32 \pm 0.28$ ). Consistent significant differences between the values MoCA test at different severity TBI was not observed. Extending case history of trauma (over 6 years) had a negative influence on the cognitive functioning of patients with mild effects and severe TBI in history.

**Conclusions.** The factors that influence the formation of cognitive deficits in each group have been outlined: educational level (mild effects and severe TBI), anxiety and depression (mild effects TBI case history of 5 years and moderate TBI case history of over 6 years), age (moderate TBI to 5 years), neurological deficiency (severe TBI more 6 years).

**Key words:** consequences of traumatic brain injury, cognitive decline, test MoCA.



О. В. ТКАЧЕНКО, Ю. Л. НАЙДЬОНОВА

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

## Особливості ураження нервової системи при ревматоїдному артриті

**Мета** — вдосконалити діагностичні заходи щодо уражень нервової системи у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) на підставі даних комплексного клініко-лабораторного й інструментального обстеження з визначенням клінічних, лабораторних та інструментальних характеристик.

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне обстеження 108 осіб, з них 88 страждали на РА, решта без наявної патології утворили контрольну групу. Середній вік пацієнтів —  $(45,70 \pm 1,29)$  року. Залежно від серологічного варіанта перебігу РА пацієнтів розподілили на дві групи. Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження: клініко-неврологічне, лабораторне, нейропсихологічне.

**Результати.** Дисфункція нервової системи — частий патологічний вияв при РА (в 78 % випадків). Типовою для пацієнтів з РА була гіпорезактивність як симпатичного, так і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. У пацієнтів з РА встановлено підвищений рівень аутоантитіл до основного білка мієліну, нейроспецифічної енолази, білка S100, загального людського мозкового антигену, який не залежав від варіанта (серопозитивний або серонегативний) перебігу запального процесу.

**Висновки.** У пацієнтів з РА спостерігаються вияви дисфункції нервової системи, зокрема тривожність, депресивні розлади, порушення вегетативної функції та когнітивні порушення, підвищення рівня аутоантитіл до нейроантигенів.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, тривожність, депресія, когнітивні, вегетативні порушення.

Питання соматоневрології залишаються актуальною науково-практичною медичною проблемою. Взаємний вплив нервової системи і внутрішніх органів є аксіоматичним, а механізми їх взаємодії — багатофакторні, складні та неоднозначні. При розвитку захворювань, зокрема ревматоїдного артрити (РА), нервова система продовжує здійснювати свій вплив на органи і системи із залученням регуляторних та адаптаційно-компенсаторних механізмів, що можуть бути адекватними. Внаслідок численних патологічних впливів може виникнути також ураження структур нервової системи.

За даними ВООЗ, частота РА у популяції — від 0,6 до 1,3 % [1]. В Україні на диспансерному обліку з цим діагнозом перебувають близько 120 тис. осіб. Як відомо, його провідним виявом є ураження суглобів з майже постійним больовим синдромом, а прогресивне порушення їх функції досить швидко призводить до інвалідизації. До патологічного процесу також залучаються інші органи та системи, зокрема відділи нервової системи. Складність цієї патології пов'язана як з механізмами її розвитку, зокрема генетичною детермінацією та набутими дефектами імунорегуляції, так і з вираженим клінічним поліморфізмом [2].

Патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу при РА можуть впливати на виникнення змін з боку нервової системи. Ураження нервової системи при РА може виявлятися мононейропатіями, полінейропатіями, радикулопатіями, цервікокраніалгіями, невралгіями трійчастого нерва [3], вегетативною дисфункцією [6], енцефалопатією [5], церебральними та спінальними пахіменінгітами [4], зокрема асимптомними. Можуть розвиватися загальнономозкові порушення, лікворна дисфункція, статикокоординаторні, мнестичні та астено-невротичні [2].

Патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу при РА можуть впливати на виникнення змін з боку нервової системи. Ураження нервової системи при РА може виявлятися мононейропатіями, полінейропатіями, радикулопатіями, цервікокраніалгіями, невралгіями трійчастого нерва [3], вегетативною дисфункцією [6], енцефалопатією [5], церебральними та спінальними пахіменінгітами [4], зокрема асимптомними. Можуть розвиватися загальнономозкові порушення, лікворна дисфункція, статикокоординаторні, мнестичні та астено-невротичні [2].

© О. В. Ткаченко, Ю. Л. Найдьянова, 2016

**Мета роботи** — удосконалити діагностичні заходи щодо уражень нервової системи у пацієнтів з ревматоїдним артритом на підставі даних комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження.

### Матеріали і методи

Проведено комплексне обстеження 108 осіб віком у середньому ( $45,70 \pm 1,29$ ) року, з них 88 страждали на РА (у 70 виявлено порушення з боку нервової системи), а решта без наявної патології ввійшли до контрольної групи. Обстежені пацієнти були молодого (18—45 років) та середнього (46—60 років) віку. Серед пацієнтів переважали жінки (62 (89 %)). Пацієнти проходили обстеження та лікування у ревматолога на базі ревматологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 3 та на базі відділення ревматології та алергології Київської обласної клінічної лікарні. Залежно від серологічного варіанта перебігу РА хворих розподілено на дві групи. До 1-ї групи ( $n = 56$ ) залучено пацієнтів із серопозитивним варіантом, до 2-ї групи ( $n = 14$ ) — осіб із серонегативним варіантом. Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження: клініко-неврологічне, лабораторне, нейропсихологічне.

Клініко-неврологічне обстеження передбачало неврологічний огляд з дослідженням вегетативних порушень. Нейропсихологічне обстеження проведено за таблицями Шульте, шкалою Гамільтона, шкалою Спілбергера—Ханіна, Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій, короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)). Лабораторне дослідження передбачало визначення гострофазових показників та автоантитіл до нейроантігенів, а саме антитіл (АТ) до основного білка мієліну, нейроспецифічної енолази, білка S100, загального людського мозкового антигену. Проведено також інструментальні дослідження — кардіоритмографію, функціональні проби та визначення когнітивних викликаних потенціалів.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснено за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Для оцінки характеру розподілу кількісних показників у вибірках застосовували критерій Колмогорова—Смірнова та проводили візуальну оцінку гістограм розподілу. Оскільки за результатами аналізу встановлено, що розподіл більшості показників не відповідав нормальному закону, їх описували як медіану (Me) і квартилі [25 %; 75 %]. Для оцінки наявності та сили статистичного зв'язку між дихотомічними ознаками визначали критерій Пірсона ( $\chi^2$ ), критерій  $\phi$ . Рівень значущості визначено як  $p < 0,05$ . Для оцінки характеру та сили зв'язку між досліджуваними показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Для міжгрупового порівняння незалежних вибірок застосовували (з урахуванням закону розподілу кількісної ознаки) непараметричний U-тест Манна—Уїтні.

### Результати та обговорення

Установлено, що більш ніж три чверті хворих з РА мали клінічні вияви дисфункції нервової системи. Частіше спостерігали ураження центрального відділу нервової системи (у 47,0 % обстежених), а не периферичного відділу (у 31,0 % обстежених). При дослідженні дисфункції нервової системи залежно від варіанта перебігу запального процесу виявлено, що цю закономірність спостерігали як у серопозитивних, так і у серонегативних осіб.

На біль у суглобах скаржилися всі обстежені. Другою за частотою була скарга на головний біль (у 90 % осіб). Часто фіксували скарги на запаморочення (68,6 %), порушення сну (64,3 %), та відчуття серцебиття (60,0 %). Запаморочення частіше відзначали серонегативні пацієнти, ніж серопозитивні (відповідно 78 та 62 %), а серцебиття — навпаки (відповідно 64,3 та 72,9 %). Із скарг з боку периферичної нервової системи переважала скарга на біль у поперековій ділянці (у 60,0 % випадків), частіше — у серонегативних пацієнтів (71 % проти 57 % у серопозитивних).

При оцінці ступеня вираження тривожності за допомогою шкали Спілбергера—Ханіна виявлено, що медіана тривожності відповідала середньому ступеню: особистісна тривожність — 2,55 та 2,40 у серопозитивних та серонегативних пацієнтів відповідно, ситуаційна тривожність — 2,20 та 2,42. У половини обстежених в обох групах особистісна тривожність відповідала середньому ступеню, а ситуаційна тривожність — низькому та середньому.

При дослідженні тяжкості депресивних порушень за допомогою шкали депресії Гамільтона встановлено, що у пацієнтів основної групи медіана тяжкості депресії відповідала малому депресивному епізоду (у серопозитивних пацієнтів — 12,5, у серонегативних — 10,0). У половини з обстежених обох груп рівень депресивних порушень відповідав від малого до великого депресивного епізоду. Встановлено слабку залежність ( $r_s = 0,341$ ) між великим депресивним епізодом та перебігом ревматоїдного артриту ( $\chi^2 = 10,4$ ,  $p = 0,005$ ).

При дослідженні функції уваги за допомогою таблиць Шульте виявлено, що серед пацієнтів обох груп медіана була у межах норми (41,7 та 33,6 відповідно). У половини обстежених обох груп показник інтерпретували як нормальний. Установлено відносно сильний зв'язок ( $\phi = 0,518$ ,  $p = 0,001$ ) між показниками ефективності роботи, визначеними за допомогою таблиць Шульте, та когнітивними змінами, виявленими за допомогою шкали MMSE. Ступінь включення в роботу мав зв'язок середньої сили ( $\phi = 0,270$ ) із когнітивними порушеннями, виявленими за допомогою шкали MMSE ( $p = 0,024$ ). Також встановлено, що ступінь включення в роботу за таблицями Шульте уповільнюється втричі за наявності когнітивних порушень, визначених за шкалою MMSE.

При дослідженні доклінічної стадії когнітивних порушень та деменції різного типу за допомогою когнітивних викликаних потенціалів встановлено, що у пацієнтів з РА скоріше відбувалися процеси «когнітивного старіння». При збільшенні тривалості захворювання на РА зменшувалися показники когнітивних можливостей мозку.

За результатами кардіоритмографії у пацієнтів основної групи виявлено зниження величини LF (характеризує стан симпатичного відділу вегетативної нервової системи) порівняно із контрольною групою пацієнтів. Значення HF (характеризує стан парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи) у контрольній групі було вищим порівняно з такою основної групи, а в серонегативній групі — вище, ніж у серопозитивній. Величина VLF (характеризує стан нейрогуморального та метаболічного рівня регуляції) була нижчою в основній групі порівняно з контрольною та у серонегативних пацієнтів. Зменшення значення VLF свідчить про енергодефіцитний стан у пацієнтів основної групи. Величина відношення LF/HF (характеризувало баланс симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи) була меншою у пацієнтів основної групи

порівняно з контрольною, що свідчило про гіпореактивність як симпатичного, так і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

За результатами аналізу рівня АТ до нейроантігенів встановлено, що у пацієнтів з РА в усіх АТ він був підвищеним. Виявлено тенденцію до вищого вмісту усіх чотирьох АТ при серонегативному варіанті порівняно із серопозитивним.

### Висновки

Дисфункція нервової системи була частим патологічним виявом при ревматоїдному артриті (у 78% випадків).

Типовою для пацієнтів з ревматоїдним артритом була гіпореактивність як симпатичного, так і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом встановлено підвищений рівень автоантитіл до нейроантігенів (основного білка мієліну, нейроспецифічної енолази, білка S100, загального людського мозкового антигену), який не залежав від варіанта (серопозитивний або серонегативний) перебігу запального процесу.

### Література

1. Амирджанова В. Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: Методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 2008. — 49 с.
2. Гаевая М. А. Некоторые органические и функциональные особенности поражения нервной системы у больных ревматоидным артритом // Междунар. мед. журн. — 2006. — Т. 12, № 4. — С. 30—33.
3. Мурзалиев А. М., Юсупов Ф. А., Грошев С. А. и др. Клиническая характеристика поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. — 2005. — Режим доступа: <http://www.medlinks.ru>.
4. Скугарь Ю. М. Клинический анализ и патогенетические аспекты неврологических расстройств при ревматоидном артрите: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Саратов, 2006.
5. Хворостинка В. Н., Федоров В. А., Ерахторина Н. В. Особенности течения ревматоидного артрита // Врачебная практика. — 1998. — № 6. — С. 13—14.
6. Якупова С. П., Исмагилов М. Ф., Салихов И. Г. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных ревматоидным артритом и возможности ее медикаментозной коррекции димефосфом // Неврол. вестн. — 2000. — Т. 32, вып. 3—4. — С. 28—31.

Е. В. ТКАЧЕНКО, Ю. Л. НАЙДЁНОВА

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

## Особенности поражения нервной системы при ревматоидном артрите

**Цель** — усовершенствовать диагностические мероприятия при поражении нервной системы у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на основании данных комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования с определением клинических, лабораторных и инструментальных характеристик.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 108 лиц, из которых 88 страдали РА, а остальные без патологии составили контрольную группу. Средний возраст пациентов — (45,70 ± 1,29) года. В зависимости от серологического варианта течения РА пациентов распределили на две группы. Всем пациентам проведено комплексное обследование: клиничко-неврологическое, лабораторное, нейропсихологическое.

**Результаты.** Дисфункция нервной системы — частое патологическое проявление при РА (в 78 % случаев). Типичной для пациентов с РА является гипореактивность как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. У пациентов с РА установлен повышенный уровень аутоантител к нейроантигенам основного белка миелина, нейроспецифичной эналазы, белка S100, общего человеческого мозгового антигена, который не зависел от варианта (сероположительный или серонегативный) течения воспалительного процесса.

**Выводы.** У пациентов с РА наблюдали клинические проявления дисфункции нервной системы, в частности тревожность, депрессивные расстройства, нарушения вегетативной функции и когнитивные нарушения, повышение уровня аутоантител к нейроантигенам.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, тревожность, депрессия, когнитивные нарушения, вегетативные нарушения.

O. V. TKACHENKO, Yu. L. NAIDENOVA

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## Features of the nervous system impairments in rheumatoid arthritis

**Objective** — to improve diagnostic principles concerning lesions of the nervous system in patients with rheumatoid arthritis (RA), based on data from a comprehensive clinical laboratory and instrumental examination to determine clinical, laboratory and instrumental characteristics.

**Methods and subjects.** We carried out a comprehensive survey of 108 people, including 88 patients suffered from RA, and 20 persons made up the control group without an existing pathology. The mean age was  $45.70 \pm 1.29$  years. Depending on the serological types of RA course they were divided into 2 groups. All patients underwent comprehensive examination: clinical, neurological, laboratory, neuro-psychological.

**Results.** Dysfunction of the nervous system is a typical pathological manifestation for RA (78% cases). The hyporeactivity of the sympathetic division of the autonomic nervous system as well as parasympathetic is typical for RA. Patients with RA demonstrated an increased level of autoantibodies to neuroantigens (antibody to the OBM, NPE, S100 protein, SLMA), which did not depend on the option (seropositive or seronegative) of the inflammatory process.

**Conclusions.** Patients with RA had the following clinical manifestations of nervous system dysfunction: anxiety, depressive disorders, impaired autonomic function, and cognitive impairment, increased levels of autoantibodies to neuroantigens.

**Key words:** rheumatoid arthritis, anxiety, depression, cognitive impairments, autonomic dysfunctions.



Т. О. КОБИСЬ

Київський міський центр розсіяного склерозу  
Київська міська клінічна лікарня № 4

## Клініко-нейровізуалізаційні предиктори прогресування інвалідизації при рецидивно-ремітивному розсіяному склерозі

**Мета** — визначити предиктори прогресування інвалідизації хворих на рецидивно-ремітивний розсіяний склероз (ППРС) залежно від клінічних та нейровізуалізаційних чинників.

**Матеріали і методи.** Наведено дані 10-річного спостереження за 180 хворими на РС, починаючи з перших клінічних ознак захворювання (клінічно ізольований синдром (КІС)), які перебували на обліку в Київському міському центрі розсіяного склерозу на базі Київської міської клінічної лікарні № 4 у 2003—2014 рр. Середній вік пацієнтів —  $(31,5 \pm 1,2)$  року. Реєстрували частоту загострень, нейровізуалізаційні показники, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale).

**Результати.** Статистично значуще значення ( $p = 0,021$ ) відношення шансів (ВШ) досягнення помірного рівня інвалідизації залежно від частоти загострень виявили через 9 років від початку захворювання (ВШ 3,11; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,16—8,32). Нейровізуалізаційними предикторами прогресування інвалідизації при ППРС були наявність при КІС загальної кількості  $T_2$ -осередків 9 і більше (ВШ 3,35; 95% ДІ 1,73—6,50), субтенторіальна та перивентрикулярна локалізація осередків (ВШ 1,90; 95% ДІ 1,12—3,52) та ВШ 2,25; 95% ДІ 1,04—4,90 відповідно), кількість  $T_2$ -осередків розміром понад 3 мм (ВШ 2,78; 95% ДІ 1,10—7,02). Статистично значущо високий ризик досягнення помірного рівня інвалідизації (понад 3 бали за шкалою EDSS) протягом перших шести років від початку захворювання виявлено для кількості  $T_2$ -осередків розміром понад 3 мм (ВШ 21,46; 95% ДІ 9,58—48,09).

**Висновки.** Висока частота загострень у перші роки захворювання — статистично значущий чинник досягнення помірного рівня інвалідизації за шкалою EDSS у довгостроковій перспективі (через 9—10 років від початку ППРС). Основними нейровізуалізаційними предикторами прогресування інвалідизації при ППРС є наявність при КІС 9 і більше  $T_2$ -осередків, субтенторіальна та перивентрикулярна локалізація осередків, кількість  $T_2$ -осередків розміром понад 3 мм. Протягом перших шести років від початку захворювання значущі предиктори досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS — розмір та кількість  $T_2$ -осередків і  $Gd^{+}$ -осередків.

**Ключові слова:** рецидивно-ремітивний розсіяний склероз, клінічно ізольований синдром, прогресування інвалідизації, клініко-нейровізуалізаційні чинники.

Проблема ранньої діагностики та прогнозу щодо перебігу розсіяного склерозу (РС), особливо на початкових стадіях, є актуальною [1, 13, 14]. Прогноз активності перебігу рецидивно-ремітивного розсіяного склерозу (ППРС) після першої клінічної атаки захворювання (клінічно ізольований синдром (КІС)) та в перші роки від початку захворювання має важливе значення як для неврологів, так і для пацієнтів, оскільки дає змогу прийняти своєчас-

не рішення про призначення патогенетичного лікування з метою збереження працездатності.

Різні темпи прогресування захворювання і терміни досягнення вираженої інвалідизації зумовлюють інтерес до різних аспектів та особливостей клінічної активності демієлінізуючого процесу при РС, яка визначається частотою загострень і прогресуванням інвалідизації [2, 7, 9, 11, 12].

У проведеному протягом 20,6 року ретроспективному аналізі 2477 пацієнтів з РС з Британії та Канади [12] виявлено вплив рецидивів на різних

© Т. О. Кобись, 2016

етапах на прогресування захворювання. З огляду на велику частку пацієнтів зі значним прогресуванням захворювання, а також тих, які залишалися малоінвалідизованими, автори дійшли висновку про необхідність подальшого вивчення критеріїв різної активності перебігу захворювання.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) — важливий метод діагностики РС та оцінки активності його перебігу [2]. Існування «клініко-радіологічного парадоксу», тобто невідповідності картини МРТ клінічним виявам захворювання, про що свідчать слабкі кореляційні зв'язки між клінічними та МРТ-ознаками захворювання, тривало обговорюється в літературі. В роботі К. Lovblad та співавторів (2010) [8] продемонстровано важливе значення МРТ для діагностики та моніторингу захворювання. Проте клінічні та МРТ-дослідження мають низку недоліків. Крім того, існують «німі» осередки. Тому актуальним є визначення нових предикторів активності перебігу захворювання.

Тривале (20-річне) дослідження L. Fisniku та співавторів великої кількості пацієнтів з КІС (n = 140) (Queen Square) показало, що кількість вогнищ на T<sub>2</sub>-зважених зображеннях на момент КІС асоціюється не лише з трансформацією у РС, а і з ризиком втрати здатності пересуватися без підтримки через 20 років [7]. Дослідники зазначили, що висновки щодо слабких кореляційних зв'язків між даними МРТ і клінічними виявами захворювання були передчасними. МРТ-показники — важливі прогностичні чинники розвитку клінічних виявів РС. Обсяг ураження речовини головного мозку та його зміни корелюють з інвалідизацією через 20 років від початку захворювання.

T. Ziemssenn та співавтори провели аналіз наукових праць, присвячених вивченню клініко-нейровізуалізаційних взаємозв'язків при РС, за останні 20 років. Автори встановили, що прогноз розвитку РС у хворих з ретробульбарним невритом залежав від кількості осередків демієлінізації [14]. Багато інших дослідників виявили зв'язок між кількістю осередків на T<sub>2</sub>-зважених зображеннях, початковим темпом збільшення кількості осередків, кількістю осередків, які накопичують контрастну речовину, та клінічною активністю захворювання [3, 10, 12].

Збереження тривалий час (до 10 років від початку РС) ступеня інвалідизації менше ніж 3 бали за шкалою EDSS (так званого доброякісного м'якого РС (benign MS)) лише у невеликої частки пацієнтів зумовило необхідність виявлення всіх чинників, які впливають на прогресування захворювання [5].

У 2012 р. опубліковано результати тривалого дослідження 342 пацієнтів з РРРС. Уперше було виявлено динамічне погіршення МРТ-картини у хворих з доброякісним РС [5]. З огляду на велику частку пацієнтів зі змінами МРТ-картини, автори дійшли висновку про необхідність виявлення критеріїв, згідно з якими пацієнти залишаються з доброякісним «м'яким» типом перебігу.

Існує нагальна потреба у визначенні нових предикторів прогресування інвалідизації при РС, а також у проведенні порівняльного аналізу даних у різні періоди спостереження за пацієнтами, що дасть змогу визначити чинники, які зумовлюють активність захворювання, та оптимізувати прогноз. Пошук і виявлення прогностичного значення клінічних та нейровізуалізаційних чинників активності перебігу РС на початку захворювання, які впливають на прогресування інвалідизації, впродовж тривалого періоду спостереження з досягненням рівня понад 3 бали за шкалою EDSS (помірних ознак інвалідизації) є актуальними.

**Мета роботи** — визначити предиктори прогресування інвалідизації у хворих на рецидивно-ремісивний розсіяний склероз залежно від клінічних і нейровізуалізаційних чинників.

### Матеріали і методи

Обстежено 180 пацієнтів (88 жінок і 92 чоловіків) з РС, які перебували на обліку в Київському міському центрі розсіяного склерозу на базі міської клінічної лікарні № 4, починаючи з перших клінічних ознак захворювання, у 2003—2014 рр. Проведено спостереження за клінічним перебігом захворювання впродовж 10 років. Вік пацієнтів — від 18 до 42 років, середній вік — (31,5 ± 1,2) року. У спостереженні за пацієнтами виділили кілька періодів: I — КІС (2003—2004 рр.), ІА — 2005—2007 рр., ІІ — 2008—2009 рр., ІІІ — 2009—2010 рр., ІV — 2010—2011 рр., V — 2011—2012 рр., VI — завершення проспективного дослідження (2013—2014 рр.).

У кожний із періодів проводили оцінку клінічних (ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, частота загострень) та нейровізуалізаційних ознак активності захворювання з реєстрацією кількості осередків (T<sub>2</sub>-осередків, зокрема осередків розміром понад 3 мм, T<sub>1</sub>-осередків, Gd<sup>+</sup>-осередків).

МР-зображення головного мозку отримано на МР-томографі GE (Signa Excite HD 1,5 Тл) медичної клініки «Борис».

Визначали прогностичні характеристики за показниками ВШ та 95 % ДІ.

Усі розраховані показники оцінювали при заданому граничному рівні похибки першого роду не вище ніж 5 % (p < 0,05).

Первинну базу сформовано в Excel. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного пакета Statistica 10,0 (StatSoft, Inc, США) і Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США).

### Результати та обговорення

Проведено аналіз впливу частоти загострень на прогресування інвалідизації у хворих на РС за шкалою EDSS з досягненням ступеня інвалідизації понад 3,0 бала (помірні ознаки інвалідизації) у різні періоди спостереження (табл. 1).

Таблиця 1

Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на розсіяний склероз залежно від частоти загострень у II період дослідження

Період	Частота загострень у II період	Кількість	Оцінка понад 3 бали за шкалою EDSS	p
II	≥ 2	61	25 (41,0%)	0,809
	< 2	119	51 (42,9%)	
III	≥ 2	30	14 (46,7%)	0,981
	< 2	49	23 (46,9%)	
IV	≥ 2	30	18 (60,0%)	0,546
	< 2	49	26 (53,1%)	
V	≥ 2	30	22 (73,3%)	0,021
	< 2	49	23 (46,9%)	
VI	≥ 2	30	24 (80,0%)	0,010
	< 2	49	25 (51,0%)	

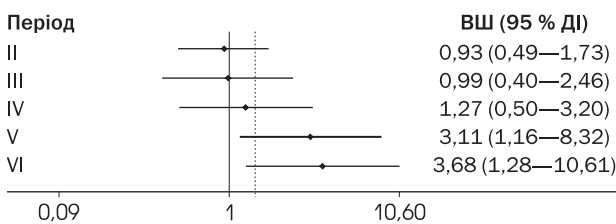


Рис. 1. Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на розсіяний склероз залежно від частоти загострень у періоді дослідження

Установлено, що висока частота клінічних загострень при PPPC (2 загострення і більше на рік) у II період дослідження статистично значущо не підвищувала ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у цей період ( $p = 0,809$ ) та у III період ( $p = 0,981$ ). Лише у IV період спостереження зафіксовано тенденцію до збільшення частоти досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS залежно від частоти загострень ( $p = 0,546$ ). У IV період спостереження 60% пацієнтів з високою частотою загострень у II період (2 і більше) досягли ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS (ВШ 1,27; 95% ДІ 0,50—3,20).

Статистично значущо високий ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS залежно від частоти загострень на початковому етапі захворювання виявлено у V (через 9 років;  $p = 0,021$ ) та VI (через 10 років;  $p = 0,01$ ) період дослідження (рис. 1).

Таблиця 2

Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на розсіяний склероз залежно від МРТ-ознак при клінічно ізольованому синдромі (I період)

Показник	Значення	Кількість	Оцінка понад 3 бали за шкалою EDSS	p
Кількість T <sub>2</sub> -осередків	≥ 9	110	57 (51,8%)	0,000
	< 9	70	17 (24,3%)	
Кількість T <sub>2</sub> -осередків розміром понад 3 мм	≥ 9	22	14 (63,6%)	0,024
	< 9	158	61 (38,6%)	
Наявність Gd <sup>+</sup> -осередків	Так	25	11 (44,0%)	0,121
	Ні	155	94 (60,6%)	
Наявність T <sub>1</sub> -осередків	Так	70	25 (35,7%)	0,122
	Ні	110	38 (32,8%)	

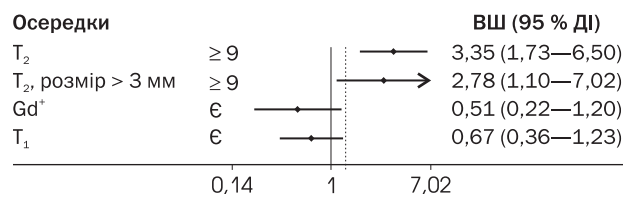


Рис. 2. Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на розсіяний склероз залежно від кількості осередків при клінічно ізольованому синдромі (I період)

Отримані результати доводять, що висока частота загострень у перші роки захворювання — це предиктор досягнення помірного рівня інвалідизації при збільшенні терміну захворювання, тобто в довгостроковій перспективі.

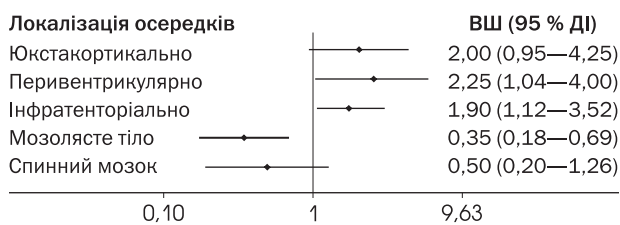
Проведено прогностичну оцінку прогресування інвалідизації з досягненням помірного рівня (понад 3 бали за шкалою EDSS) залежно від МРТ-ознак активності захворювання у I та II період дослідження.

Оцінювали прогностичне значення МРТ-показників (кількість T<sub>2</sub>-осередків, зокрема осередків розміром понад 3 мм, наявність чи відсутність T<sub>1</sub>-осередків та Gd<sup>+</sup>-осередків) при КІС щодо прогресування інвалідизації. За наявності 9 і більше T<sub>2</sub>-осередків у хворих із КІС ( $n = 110$ ) частота оцінки за шкалою EDSS понад 3 бали становила 51,8% (табл. 2), у разі меншої кількості T<sub>2</sub>-осередків — лише 24,3%.

Це підтверджувалося значенням ВШ залежно від кількості T<sub>2</sub>-осередків (рис. 2). У разі 9 і більше T<sub>2</sub>-осередків ризик досягнення ступеня інвалідиза-

**Таблиця 3**  
Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на клінічно ізольований синдром (I період) залежно від локалізації осередків

Локалізація осередків		Кількість	Оцінка понад 3 бали за шкалою EDSS	p
Юкстакортикальні	Так	139	63 (45,3%)	0,054
	Ні	41	17 (24,3%)	
Перивентрикулярні	Так	140	60 (42,9%)	0,031
	Ні	40	10 (25,0%)	
Інфратенторіальні	Так	79	40 (51,3%)	0,022
	Ні	101	36 (35,6%)	
Мозолясте тіло	Так	91	36 (39,6%)	0,002
	Ні	60	39 (65,0%)	
Спинний мозок	Так	25	7 (28,0%)	0,108
	Ні	155	68 (43,9%)	



**Рис. 3.** Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на розсіяний склероз залежно від локалізації осередків при клінічно ізольованому синдромі (I період)

ції понад 3 бали за шкалою EDSS збільшувався (ВШ 3,35; 95% ДІ 1,73—6,50,  $p = 0,0001$ ). Імовірність досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS була вищою у 2,78 рази за наявності 9 і більше  $T_2$ -осередків розміром понад 3 мм, порівняно з пацієнтами, у яких кількість  $T_2$ -осередків розміром понад 3 мм була меншою ніж 9 (ВШ 2,78; 95% ДІ 1,10—7,20).

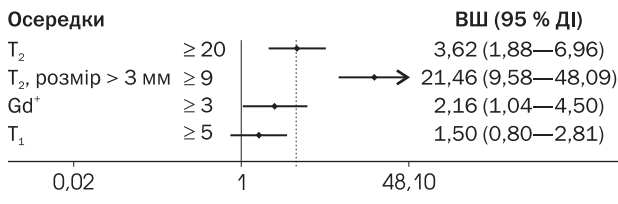
Наявність чи відсутність  $Gd^{+}$ - і  $T_1$ -осередків при КІС не впливали статистично значуще на частоту досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у подальшому.

Також вивчали, чи підвищується ризик досягнення інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на КІС залежно від локалізації осередків.

Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS визначали залежно від на-

**Таблиця 4**  
Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на рецидивно-ремітивний розсіяний склероз (II період) залежно від MPT-показників

Показник	Значення	Кількість	Оцінка понад 3 бали за шкалою EDSS	p
Кількість $T_2$ -осередків	$\geq 20$	58	36 (62,1%)	0,000
	$< 20$	122	38 (31,1%)	
Кількість $T_2$ -осередків розміром понад 3 мм	$\geq 9$	88	62 (70,5%)	0,000
	$< 9$	92	13 (14,1%)	
Кількість $Gd^{+}$ -осередків	$\geq 3$	39	21 (53,8%)	0,000
	$< 3$	141	38 (27,0%)	
Кількість $T_1$ -осередків	$\geq 5$	64	27 (42,2%)	0,214
	$< 5$	110	38 (32,8%)	



**Рис. 4.** Ризик досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS у хворих на рецидивно-ремітивний розсіяний склероз (II період) залежно від MPT-показників

явності чи відсутності осередків у перивентрикулярній, юкстакортикальній та інфратенторіальній зоні, спинному мозку і мозолистому тілі у хворих із КІС (I період). Статистично значущий ризик досягнення зазначеного ступеня інвалідизації мали хворі з перивентрикулярною та інфратенторіальною локалізацією вогнищ (рис. 3).

У разі перивентрикулярної локалізації осередків ймовірність досягнення ступеня інвалідизації понад 3 бали за шкалою EDSS становила 42,9% (табл. 3), а за їх відсутності — 25,0% ( $p = 0,031$ ), у разі інфратенторіальної локалізації — 48,1 та 36,6% відповідно ( $p = 0,022$ ). Отже, зазначені локалізації осередків при КІС — найбільш прогностично несприятливі щодо досягнення помірного рівня інвалідизації за шкалою EDSS у хворих на РППС у короткостроковій перспективі. Щодо інфратенторіальної локалізації, то отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників [14].

Аналіз MPT-показників при КІС виявив прогностичне значення деяких із них щодо прогресування

інвалідації за шкалою EDSS у хворих на РС уже при перших клінічних ознаках захворювання.

У II період дослідження проведено оцінку ризику досягнення ступеня інвалідації понад 3 бали за шкалою EDSS залежно від кількості осередків, виявлених на томограмі (табл. 4).

За наявності 20 T<sub>2</sub>-осередків і більше частота досягнення ступеня інвалідації понад 3 бали за шкалою EDSS становила 62,1% порівняно з групою пацієнтів, у яких кількість T<sub>2</sub>-осередків була меншою ніж 20 (31,1%) (p = 0,0001). Наявність 9 T<sub>2</sub>-осередків і більше розміром понад 3 мм на 70% збільшувала частоту досягнення ступеня інвалідації понад 3 бали за шкалою EDSS порівняно з групою пацієнтів, у яких кількість таких осередків була меншою ніж 9 (p = 0,0001). У цей період дослідження реєстрація 3 Gd<sup>+</sup>-осередків і більше є одним із чинників ризику досягнення ступеня інвалідації понад 3 бали за шкалою EDSS. У II період дослідження виявлено статистично значущо високий ризик досягнення помірного рівня інвалідації (понад 3 бали за шкалою EDSS) протягом перших шести років від початку захворювання (ВШ 21,46; 95% ДІ 9,58—48,09) за наявності 9 T<sub>2</sub>-осередків і більше розміром понад 3 мм (рис. 4). Цей показник можна вважати одним зі значущих предикторів досягнення ступеня інвалідації понад 3 бали за шкалою EDSS. Інший предиктор цього — наявність 3 Gd<sup>+</sup>-осередків і більше у II період

дослідження. Отже, наявність активного автоімунного запального процесу призводить до прогресування інвалідації. За нашими даними, не виявлено статистично значущої різниці щодо досягнення ступеня інвалідації понад 3 бали за шкалою EDSS залежно від кількості T<sub>1</sub>-осередків.

### Висновки

Клініко-нейровізуалізаційні вияви початку розсіяного склерозу мають прогностичне значення для прогресування ступеня інвалідації.

Велика частота загострень, зареєстрована у II період (через 6 років від початку захворювання), — статистично значущий чинник досягнення помірного рівня інвалідації за шкалою EDSS у довгостроковій перспективі (через 9—10 років від початку захворювання).

Основні нейровізуалізаційні предиктори прогресування інвалідації при рецидивно-ремітивному розсіяному склерозі — наявність при клінічно ізольованому синдромі 9 T<sub>2</sub>-осередків і більше, інфратенторіальна і перивентрикулярна локалізація осередків та кількість T<sub>2</sub>-осередків розміром понад 3 мм.

Протягом перших шести років від початку захворювання одним зі значущих предикторів досягнення ступеня інвалідації понад 3 бали за шкалою EDSS є кількість T<sub>2</sub>-осередків, їх розмір та кількість Gd<sup>+</sup>-осередків.

### Література

1. Волошина Н. П., Гапонов И. К. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных // *Укр. вісн. психоневрол.* — 2010. — Т. 2, № 3 (64). — С. 19—23.
2. Annyeh E., Weinstock Guttman B. Multiple sclerosis: predicting risk and delaying progression // *Neurol.* — 2010. — Vol. 9, N. 1. — P. 7—9.
3. Bar-Zohar D., Agosta F., Goldstaub D., Filippi M. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives // *Mult. Scler.* — 2008. — Vol. 14, N 6. — P. 719—727.
4. Brex P.A., Ciccarelli O., O'Riordan J.I. et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, N 3. — P. 158—164.
5. Correale J., Peirano I., Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed // *Mult. Scler.* — 2012. — Vol. 18, N 2. — P. 210—218.
6. Fisniku L.K., Brex P.A., Altmann D.R. et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis // *Brain.* — 2008. — Vol. 131 (Pt 3). — P. 808—817.
7. Kister I., Chamot E., Salter A.R. et al. Disability in multiple sclerosis: A reference for patients and clinicians // *Neurology.* — 2013. — Vol. 80, N 11. — P. 1018—1024.
8. Lovblad K.O., Anzalone N., Doflier A. et al. MR imaging in Multiple Sclerosis: review and recommendation for current practice // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 983—989.
9. Menon S., Shirani A., Zhao H. et al. Characterising aggressive multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 84, N 11. — P. 1192—1198.
10. Scalfari A., Neuhaus A., Daumer M. et al. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis // *JAMA Neurol.* — 2013. — Vol. 70, N 2. — P. 214—222.
11. Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A. et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study. Relapses and long-term disability // *Brain.* — 2010. — Vol. 133 (Pt 7). — P. 1914—1929.
12. Tremlett H., Yousefi M., Devonshire V. et al. UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time // *Neurol.* — 2009. — Vol. 73, N 20. — P. 1616—1623.
13. Tremlett H., Zhao Y., Rieckmann P., Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis // *Neurol.* — 2010. — Vol. 74, N 24. — P. 2004—2015.
14. Ziemssen T., Tintore M. A. New Era in Multiple Sclerosis: New Consideration for Therapeutic Approaches. — Elsevier, 2010. — 94 p.

Т. О. КОБЫСЬ

Київський міський центр розсіяного склероза  
Київська міська клінічна лікарня №4

## Клинико-нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе

**Цель** — определить предикторы прогрессирования инвалидизации больных рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (ППРС) в зависимости от клинических и нейровизуализационных факторов.

**Материалы и методы.** Приведены данные 10-летнего наблюдения за 180 больными РС, начиная с первых клинических признаков заболевания (клинически изолированный синдром (КИС)), состоящими на учете в Киевском городском центре рассеянного склероза на базе Киевской городской клинической больницы №4 в 2003—2014 гг. Средний возраст пациентов —  $(31,5 \pm 1,2)$  года. Регистрировали частоту обострений, нейровизуализационные показатели, уровень инвалидизации по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale).

**Результаты.** Статистически значимое значение ( $p = 0,021$ ) отношения шансов (ОШ) достижения умеренного уровня инвалидизации в зависимости от частоты обострений установили через 9 лет от начала заболевания (ОШ 3,11; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,16—8,32). Нейровизуализационные предикторы прогрессирования инвалидизации при ППРС — наличие при КИС 9 T<sub>2</sub>-очагов и больше (ОШ 3,35; 95 % ДИ 1,73—6,50), инфратенториальная и перивентрикулярная локализация очагов (ОШ 1,90; 95 % ДИ 1,12—3,52 и ОШ 2,25; 95 % ДИ 1,04—4,90 соответственно), количество T<sub>2</sub>-очагов размером свыше 3 мм (ОШ 2,78; 95 % ДИ 1,10—7,02). Достоверно высокий риск достижения умеренного уровня инвалидизации (свыше 3 баллов по шкале EDSS) в течение первых шести лет от начала заболевания выявлено для количества T<sub>2</sub>-очагов размером свыше 3 мм (ОШ 21,46; 95 % ДИ 9,58—48,09).

**Выводы.** Высокая частота обострений в первые годы заболевания — достоверный фактор достижения умеренного уровня инвалидизации по шкале EDSS в долгосрочной перспективе (через 9—10 лет от начала ППРС). Основными нейровизуализационными предикторами прогрессирования инвалидизации при ППРС являются наличие при КИС 9 T<sub>2</sub>-очагов и больше, инфратенториальная и перивентрикулярная локализация очагов, количество T<sub>2</sub>-очагов размером свыше 3 мм. В течение первых шести лет от начала заболевания значимые предикторы достижения уровня инвалидизации свыше 3 баллов по шкале EDSS — размеры и количество T<sub>2</sub>-очагов и Gd<sup>+</sup>-очагов.

**Ключевые слова:** рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, прогрессирование инвалидизации, клинико-нейровизуализационные факторы.

Т. О. КОБЫСЬ

Kyiv City Center of Multiple Sclerosis  
Kyiv City Clinical Hospital #4

## Clinical and neuroimaging predictors of disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis

**Objective** — to determine predictors of disability progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) depending on the clinical and neuroimaging factors.

**Methods and subjects.** The paper presents the findings of a ten-year follow-up of 180 multiple sclerosis (MS) patients starting with the first clinical signs of the disease. The patients received care in the Kyiv City Center of Multiple Sclerosis based on the Kyiv City Clinical Hospital #4 during 2003—2014. The mean patient age was  $31.5 \pm 1.18$ . During the study periods, we recorded relapse rates, neuroimaging indicators, and EDSS levels (Expanded Disability Status Scale).

**Results.** We identified the predictors of disability progression in RRMS patients from onset, depending on the clinical and neuroimaging factors. Reliable ( $p = 0.021$ ) ratio of the probability to reach moderate level of disability depending on the relapse rate at the disease onset appeared only after 9 years (OR 3.11; 95 % CI 1.16—8.32). Neuroimaging predictors of disability progression in RRMS were the presence of the total number of T<sub>2</sub>-cells  $\geq 9$  (OR 3.35; 95 % CI 1.73—6.50), and periventricular localization of subtentorial cells (OR 1.90; 95 % CI 1.12—3.52 and OR 2.25; 95 % CI 1.04—4.90), respectively, the number of T<sub>2</sub>-cells  $> 3$  mm (OR 2.78; 95 % CI 1.10—7.02). The high ratio of the probability of reaching EDSS  $> 3.0$  points in the first six years since disease onset is evidenced for T<sub>2</sub>-cells presence with size  $> 3$  mm (OR 21.46; 95 % CI 9.58—48.09).

**Conclusions.** High relapse rate in the early years of the disease is a significant predictor of reaching a moderate level of disability by EDSS scale in the long term — 9—10 years from RRMS onset. Neuroimaging predictors of disability progression in RRMS are the presence of the total number of T<sub>2</sub>-cells, infratentorial and periventricular localization of lesions, the number of T<sub>2</sub>-cells more 3 mm in size. During the first six years since the disease onset, one of the most important indicator of reaching EDSS  $> 3.0$  points is the size and number of T<sub>2</sub>-cells and Gd<sup>+</sup>-cells.

**Key words:** relapsing-remitting multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, disability progression, clinical and neuroimaging factors.



### З. І. ЗАВОДНОВА

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

## Лікування розладів сечовипускання у хворих на розсіяний склероз

**Мета** — порівняти ефективність антихолінергічних препаратів, які блокують мускаринові рецептори підтипу M3, та електропроцедур у лікуванні хворих на розсіяний склероз (РС) з розладами сечовипускання.

**Матеріали і методи.** Обстежено 26 хворих на РС (16 чоловіків та 10 жінок). Середній вік хворих становив  $(29,1 \pm 3,9)$  року. Окрім судинно-метаболическої терапії, 16 хворих (перша група) приймали оксibuтиніну гідрохлорид по 2,5 мг двічі на добу упродовж 3 днів, далі по 5 мг двічі на добу до 21-ї доби. Друга група (10 хворих) отримувала традиційне лікування РС та електропроцедури. Всім хворим проведено клініко-неврологічне обстеження та опитування за шкалами IPSS та EDSS.

**Результати.** В результаті лікування в обох групах спостерігали деяке поліпшення загального стану та рухової активності. У пацієнтів першої групи відзначено статистично значуще поліпшення сечовипускання.

**Висновки.** Застосування оксibuтиніну сприяло поліпшенню сечовипускання у пацієнтів з явищами гіперрефлексії та детрузорно-сфінктерної дисенергії порівняно з хворими, які отримували електропроцедури.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, розлади сечовипускання, лікування, оксibuтинін.

Розсіяний склероз — хронічне прогресивне захворювання центральної нервової системи, яке є однією з основних причин інвалідності осіб молодого віку [1, 2]. Проблема розсіяного склерозу (РС) актуальна в Україні, оскільки РС є другою причиною інвалідизації серед захворювань нервової системи. За даними центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, у 2013 р. в Україні зареєстровано понад 20,5 тис. хворих на РС серед дорослого населення [5].

РС — захворювання з неоднорідним перебігом, зокрема відзначено широку варіабельність за швидкістю прогресування хвороби та накопиченням неврологічної симптоматики. Згідно з результатами дослідження MSIF (2013), первинними клінічними виявами РС є розлади чутливості (40%), зору (30%), рухів (39%), від 42 до 80% пацієнтів мають порушення сечовипускання. Найраніше виявляються порушення сечовипускання за центральним типом: часте сечовипускання, затримка сечовипус-

кання, імперативні позиви. На пізніших стадіях це зазвичай нетримання сечі. Розлад функції тазових органів, зокрема сечовипускання, — одна з важливих проблем у фізичному та психологічному аспектах, яка впливає на якість життя в цілому [6].

За даними інших авторів, у більшості пацієнтів ідентифіковано інфекцію сечовивідних шляхів [5]. Існує думка, що гідронефроз, хронічна ниркова недостатність та уросепсис, які часто виникають унаслідок урологічних порушень при РС, є однією з причин смерті при цьому захворюванні [10].

Клінічна картина порушення сечовипускання при РС залежить від рівня ураження ЦНС. Утворення вогнищ демієлінізації призводить до переривання процесу проходження нервових імпульсів у стовбурі мозку, семіовальному центрі або одночасно на декількох рівнях. Залежно від рівня ураження виділяють три форми розладів сечовипускання, притаманних РС (згідно із сучасною номенклатурою Міжнародного товариства з проблеми нетримання сечі) [3, 4]:

1. Детрузорна гіперрефлексія — у разі супрасакральних церебральних розладів.

2. Детрузорно-сфінктерна дисинергія — у разі супрасакральних спінальних розладів.

3. Детрузорна арефлексія — у разі сакральних спінальних розладів.

На думку більшості авторів, у разі РС складно виокремити типи розладів сечовипускання, що зумовлено характером захворювання: множинність вогнищ та локалізації при прогресуванні процесу. Частіше трапляються гіперрефлексія детрузора та детрузорно-сфінктерна дисинергія, клінічні вияви якої є мінливими.

Тактика лікування при нейрогенному нетриманні сечі передбачає багато варіантів [7, 11]. У лікуванні порушень функції тазових органів при РС широко застосовують антихолінергічні (антимускаринові) та адренергічні препарати. Антихолінергічні препарати знижують скорочення детрузора, пригнічують позиви та зменшують частоту сечовипускання.

Оксибутинін — антихолінергічний препарат, який блокує переважно мускаринові рецептори підтипу М3, унаслідок цього зменшується скорочення гіперрефлекторного сечового міхура. Препарат використовують для лікування частого сечовипускання та періодичного нетримання сечі у хворих з гіперрефлексією детрузора. Починають з дози 2,5 мг, поступово підвищуючи дозу до 10—15 мг/добу.

Тамсулозін — уроселективний адреноблокатор, який поліпшує кровотік у стінці сечового міхура, збільшує його максимальну ємність [7].

Десмопресин — синтетичний аналог антидіуретичного гормону, зменшує утворення сечі за рахунок підвищення реабсорбції в канальцях нирок. Найчастіше препарат призначають інтраназально хворим з руховими проблемами та частими імперативними позивами на сечовипускання або з нетриманням сечі. Побічні ефекти (гіпонатріємія, периферичні набряки, підвищення артеріального тиску) трапляються рідко.

Доведено необхідність застосування препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти та комплексу вітамінів групи В у лікуванні хворих на РС. Некоферментні форми тіаміну, зокрема тіамінтрифосфат, беруть участь у синаптичній передачі нервових імпульсів та виявляють антихолінергетичну активність, що сприяє поліпшенню нервово-м'язової провідності [9].

У разі непереносності або відсутності ефекту від зазначених препаратів можна застосовувати блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін), агоністи  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (діазепам), трициклічні антидепресанти (іміпрамін).

Використовують також немедикаментозні методи лікування порушень сечовипускання при РС: вібраційну стимуляцію, періодичну катетеризацію, електричні та магнітні стимуляції, тренування м'язів тазового дна, синусоїдальні модульовані струми, електрофорез 0,1 % розчину прозерину при гіпотонічному сечовому міхурі, або 1 % розчину атропіну сульфату, теофіліну, папаверину, дротаверину гідрохлориду — при гіпертонічному.

**Мета роботи** — порівняти ефективність антихолінергічних препаратів, які блокують мускаринові рецептори підтипу М3, та електропроцедур у лікуванні хворих на розсіяний склероз з розладами сечовипускання.

### Матеріали і методи

Обстежено 26 хворих на РС віком від 16 до 39 років (середній вік —  $(29,1 \pm 3,9)$  року).

Усім хворим встановлено діагноз РС згідно з критеріями McDonald (2005, 2010). Магнітно-резонансно-томографічне дослідження підтвердило наявність вогнищ демієлінізації в ЦНС [8]. Середня тривалість захворювання —  $(6,1 \pm 3,2)$  року. Середній ступінь інвалідизації за шкалою EDSS —  $(3,2 \pm 0,9)$  бала (від 1,0 до 6,5 бала). Шкала EDSS дає змогу оцінити ураження багатьох функцій нервової системи: координаторні порушення, стан зорової функції, роботу черепних нервів, ураження пірамідної системи, порушення функції тазових органів, стан вищих мозкових функцій.

Ремісивний тип перебігу РС виявлено у 19 (73,1 %) хворих, первинно-прогресивний — у 5 (19,2 %), вторинно-прогресивний — у 2 (7,7 %).

Окрім судинно-метаболическої терапії (пентоксифілін або нікотина кислота, Ноотропіл, Нейрорубін або Неуробекс, мельдоній, Мідокалм), 16 хворих (1-ша група) приймали оксибутиніну гідрохлорид по 2,5 мг двічі на добу упродовж 3 днів, потім по 5 мг двічі на добу до 21-ї доби (до кінця стаціонарного лікування). Пацієнти 2-ї групи ( $n = 10$ ) отримували традиційне лікування, а також електрофорез прозерину або папаверину з розташуванням електродів на лоні та попереково-крижовій ділянці протягом 10 діб.

Для з'ясування ступеня вираження симптомів порушення сечовипускання хворим пропонували відповіді на запитання з оцінкою за шкалою IPSS (0—7 балів (незначні порушення), 8—19 балів (помірні порушення), 20—35 балів (значні порушення)). Ця система обрана нами як більш зручна, оскільки симптоми оцінює сам хворий. Наводимо запитання:

- Скільки разів за останній місяць Ви мали відчуття неповного випорожнення сечового міхура?
- Скільки разів за останній місяць Ваше сечовипускання було частіше ніж через 2 год після останнього сечовипускання?
- Як часто за останній місяць Ви відзначали переривчасте сечовипускання?
- Як часто за останній місяць Ви не могли тимчасово втриматися від сечовипускання?
- Скільки разів на місяць Ви відзначали слабкий струмінь сечі?
- Скільки разів за останній місяць Ви натужувалися для початку сечовипускання?

Контроль показників у пацієнтів обох груп проводили перед лікуванням та на 21-шу добу лікування.

Таблиця 1

## Розподіл хворих за статтю і віком

Показник	Кількість хворих	До 20 років	20—29 років	30—39 років
Чоловіки	16 (61,5%)	2	8	6
Жінки	10 (38,5%)	2	5	3
Усього	26 (100%)	4 (15,4%)	13 (50,0%)	9 (34,6%)

Таблиця 2

## Основні демографічні та клінічні показники досліджуваних груп

Показник	1-ша група (n = 16)	2-га група (n = 10)	p
Чоловіки	0 (62,5%)	6 (60%)	0,471*
Жінки	6 (37,5%)	4 (40%)	0,471*
Середній вік (M ± SD), роки	28,5 ± 2,5	29,6 ± 5,2	0,187**
Тривалість захворювання (M ± SD), роки	6,1 ± 3,2	6,8 ± 5,3	0,06**
Ступінь інвалідизації за шкалою EDSS			
Легкий (1,0—3,0 бала)	7	2	
Середній (3,5—5,5 бала)	9	8	

\* Критерій  $\chi^2$ ; \*\* критерій Манна — Уїтні.

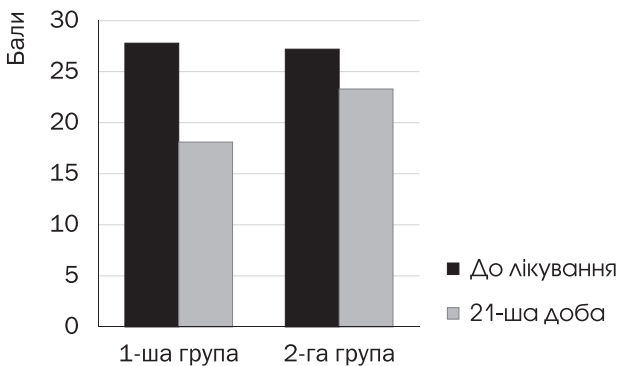


Рисунок. Порушення сечовипускання за шкалою IPSS до та після лікування

## Результати та обговорення

Дані щодо віку хворих наведено в табл. 1, характеристику груп — у табл. 2.

Клініко-неврологічне обстеження із застосуванням анкетування виявило, що тривалість захворювання в обох групах становила від 1 року до 25 років. Розподіл хворих залежно від тривалості захворювання був таким: до 5 років — 8 спостережень, 5—9 років — 6, 10—15 років — 11, понад 16 років — 1.

Кореляційний аналіз отриманих даних показав, що тривалість РС статистично значуще впливала на поглиблення розладів сечовипускання ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ).

До лікування за оцінкою порушення сечовипускання за шкалою IPSS між групами не було статистично значущої різниці ( $p < 0,05$ ). На тлі лікування

оксибутиніном виявлено зменшення необхідності у сечовипусканні раніше, ніж через 2 год після попереднього, з  $(5,1 \pm 1,0)$  до  $(2,8 \pm 0,8)$  бала ( $p < 0,05$ ). Тривалість інтервалу між сечовипусканням і періоду стримування від сечовипускання за наявності позивів значущо збільшилася (відповідно з  $(4,1 \pm 0,8)$  до  $(2,2 \pm 0,8)$  бала та з  $(3,6 \pm 0,6)$  до  $(2,2 \pm 0,7)$  бала ( $p < 0,05$ )). Дані щодо змін порушень сечовипускання за шкалою IPSS на тлі лікування в обох групах наведено на рисунку.

Усі хворі, які отримали лікування оксибутиніном, відзначили зменшення відчуття неповного випорожнення сечового міхура, хворі, котрим проведено лише судинно-метаболичну терапію ( $n = 10$ ) та електрофорез з прозерином або папаверином, — деяке поліпшення функції сечовипускання ( $(27,2 \pm 2,6)$  бала до лікування та  $(23,3 \pm 2,4)$  бала після лікування), що не можна вважати значущою позитивною динамікою.

## Висновки

Аналіз ефективності застосування оксибутиніну у хворих на розсіяний склероз з розладами сечовипускання порівняно з електрофорезом прозерину або папаверину виявив регрес неврологічного дефіциту в пацієнтів, котрі отримували комбіновану судинно-метаболичну терапію та оксибутинін.

Застосування оксибутиніну є безпечним, оскільки не зафіксовано побічних ефектів та випадків непереносності, тому препарат можна рекомендувати для лікування розладів сечовипускання у хворих на розсіяний склероз.

## Література

1. Волошин П. В., Міщенко Т. С., Лекомцева Є. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Міжнар. неврол. журн. — 2006. — № 3(7). — С. 9—13.
2. Волошина Н. П., Левченко І. Л. Фармакоекономічне обґрунтування патогенетичного лікування розсіяного склерозу // Міжнар. неврол. журн. — 2006. — № 4(8). — С. 91—98.
3. Мазо Е. Б., Завалишин І. А., Кривобородов Г. Г., Шварц П. Г. Рассеянный склероз и нарушения мочеиспускания: клиника, диагностика, лечение // Неврол. журн. — 2002. — № 4. — С. 4—7.
4. Марценковский И. А., Дубовик К. В. Функциональное недержание мочи в детско-подростковом возрасте: этиопатогенетические особенности, клиническая топология, особенности диагностики и терапии // Здоров'я України. — 2015. — № 2(33). — С. 27—31.
5. Міщенко Т. С., Шульга О. Д., Бобрик Н. В., Шульга Л. А. Розсіяний склероз: глобальні перспективи // Укр. мед. часопис. — 2014. — № 3(101). — С. 84—87.
6. Мьяловицька О. А. Особливості курації хворих на розсіяний склероз в сучасних умовах // Міжнар. неврол. журн. — 2015. — № 8(78). — С. 26—32.
7. Серняк П. С. Современные аспекты применения β-адреноблокаторов при симптомах со стороны нижних мочевых путей // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 19(179). — С. 3—4.
8. Соколова Л. И., Кобысь Т. А., Домрес Н. В. Современные критерии Мак-Дональда в диагностике рассеянного склероза // Междунар. неврол. журн. — 2012. — № 7(53). — С. 9—12.
9. Соколова Л. И., Гудзенко Г. В., Лобанова І. С. та ін. Застосування препаратів α-ліпоевої кислоти та комплексу вітамінів групи В у лікуванні хворих на розсіяний склероз // Укр. неврол. журн. — 2012. — № 2(23). — С. 72—78.
10. Repovic P., Lublin F. D. Treatment of multiple sclerosis exacerbations // Neurol. Clin. — 2011. — Vol. 29. — P. 389—400.
11. Schwinn D. A., Michelotti G. F. α-adrenergic receptors in the lower urinary tract vascular bed // BJU Int. — 2000. — N 85. — P. 6—11.

## З. І. ЗАВОДНОВА

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

## Лечение расстройств мочеиспускания у больных рассеянным склерозом

**Цель** — сравнить эффективность антихолинергических препаратов, блокирующих мускариновые рецепторы подтипа М3, и электропроцедур в лечении больных рассеянным склерозом (РС) с расстройствами мочеиспускания.

**Материалы и методы.** Обследованы 26 больных РС (16 мужчин и 10 женщин). Средний возраст больных составил  $(29,1 \pm 3,9)$  года. Кроме сосудисто-метаболической терапии, 16 больных (первая группа) принимали оксибутинина гидрохлорид по 2,5 мг дважды в сутки в течение 3 дней, затем по 5 мг дважды в сутки до 21-х суток. Вторая группа (10 больных) получила традиционное лечение РС и электропроцедуры. Всем больным проведены клинико-неврологическое обследование и опрос по шкалам IPSS и EDSS.

**Результаты.** Вследствие лечения в обеих группах наблюдали некоторое улучшение общего состояния и двигательной активности. У пациентов первой группы отмечено достоверное улучшение мочеиспускания.

**Выводы.** Применение оксибутинина способствовало улучшению мочеиспускания у пациентов с явлениями гиперрефлексии и детрузорно-сфинктерной диснергии по сравнению с больными, получавшими электропроцедуры.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, расстройства мочеиспускания, лечение, оксибутинин.

## Z. I. ZAVODNOVA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Treatment of urination disorders in patients multiple sclerosis

**Objective** — to investigate the effectiveness of anticholinergic drugs, that block muscarinic receptors subtype M3, in the treatment of patients with multiple sclerosis (MS) with disorders of urination compared with the efficiency electro procedures.

**Methods and subjects.** The study involved 26 MS patients (16 males and 10 females). The average age of patients was  $29.1 \pm 3.9$  years. 16 patients received oxybutynin hydrochloride 2.5 mg 2 times a day for three days, then 5 mg 2 times a day to 21 day in addition to vascular-metabolic therapy (pentoxifylline or acide nykotinici, nootropil, neurorubine or neurubeks, meldonium, mydocalm). The second group of patients (10 patients) hosted traditional treatment of MS and the electro procedures. All patients underwent clinical neurological examination and questioning by IPSS and EDSS scale.

**Results.** The treatment showed some improvement in general condition and motor activity in both groups, but patients in the first group showed significant improvement urination.

**Conclusions.** Use of oxybutynin in MS patients with disorders of urination showed improvement in patients with symptoms of hyperreflexia and detrusor-sphincter dyssynergia (often urination, compelling urge to urinate, urinary incontinence) compared with patients receiving the electro procedures.

**Key words:** multiple sclerosis, urination disorders, treatment, oxybutynin.



В. М. ЖДАНОВА, К. С. ЄГОРОВА, Л. В. ЗАДОЯНИЙ, А. О. ДЯДЕЧКО

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

## Сучасні аспекти лікування хворих на ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію

**Мета** — проаналізувати ефективність лікування хворих на ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано клінічні та нейроофтальмологічні дані, результати магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії та ангиографії 50 хворих (жінок — 37, чоловіків — 13, віком від 24 до 69 років) на ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію, які перебували на лікуванні в Інституті нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України в період 1990—2016 рр.

**Результати.** У 9 хворих на ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію добрий ефект отримано при застосуванні медикаментозної терапії та серійних люмбальних пункцій. У 31 пацієнта встановлено люмбальний дренаж, що дало змогу знизити внутрішньочерепний тиск та зберегти зір. Семи хворим проведено люмбоперитонеальне шунтування, 3 — стентування поперечного венозного синуса, з них у 1 пацієнта — двостороннє.

**Висновки.** Медикаментозне лікування та люмбальні пункції показані хворим зі збереженими зоровими функціями або при незначному зниженні гостроти зору та початкових дефектах поля зору. Установка люмбального дренажу на тлі медикаментозної терапії показана за неефективності серійних люмбальних пункцій та помірного погіршення зорових функцій, операції шунтування та стентування — при прогресуванні зорових розладів, грубих порушеннях функції зору та за наявності застійних дисків зорових нервів у стадії атрофії. Застосування фізіотерапевтичних методів у ранній післяопераційний період сприяє поліпшенню зорових функцій (гостроти та поля зору).

**Ключові слова:** атрофія зорових нервів, ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія, електростимуляція, відновне лікування, люмбальна пункція, магнітотерапія, нейрохірургічні операції.

Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія (ІВЧГ), або доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (*pseudotumor cerebri*), — порівняно маловивчений поліетіологічний синдром, який характеризується підвищенням внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) за відсутності об'ємного утворення в порожнині черепа (пухлини, гематоми) або гідроцефалії. В Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду це нозологічна одиниця G 93.2.

У 1897 р. Н. Quincke повідомив про пацієнтів, які скаржилися на головний біль, порушення гостроти зору. На очному дні виявляли набряк зорових нервів (ЗН). Автор вважав, що симптоматика була зумовлена збільшенням секреції ліквору та підвищенням ВЧТ, назвавши цей стан «серозний

менінгіт». У 1904 р. М. Nonne описав хворих з клінічними виявами пухлин головного мозку, але подальше спостереження за пацієнтами заперечувало цей діагноз, тому було запропоновано термін *pseudotumor cerebri*. Foley в 1955 р. ввів назву «доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія», але Bucheit у 1969 р. заперечив поняття «доброякісна», зазначивши, що для зорових функцій результат цього синдрому може бути і недоброякісним. Він запропонував назву «ідіопатична» або «вторинна внутрішньочерепна гіпертензія», залежно від того, чи відомий патологічний стан, з яким вона асоціюється [1, 4].

Незважаючи на зміни термінології та діагностичних критеріїв, це — розлад із невідомою етіологією та патогенезом. Найчастіше ІВЧГ уражає огрядних жінок дітородного віку. Її частота в 9 разів

© В. М. Жданова, К. С. Єгорова, Л. В. Задояний, А. О. Дядечко, 2016

більша серед жінок, частота серед підлітків корелює з поширеністю ожиріння. Дослідження, проведені в штатах Айова і Луїзіана в 1980-х роках, виявили загальну частоту захворювання 0,9 випадку на 100 тис. населення (3,5 випадку на 100 тис. жіночого населення віком 15—44 роки і 19,3 випадку на 100 тис. жіночого населення віком 20—44 роки, в яких маса тіла перевищувала нормальну на 20% і більше). Аналогічні дані одержано в дослідженнях, проведених у Лівії та Ізраїлі. Оскільки частка осіб з надлишковою масою тіла у світі (зокрема західному) зростає, рівень ІВЧГ збільшився вдвічі порівняно з 1980-ми роками.

Виникнення синдрому пов'язують з низкою патологічних станів, і перелік їх продовжує поповнюватися. Окрім ожиріння, до таких станів належать діабетичний кетоацидоз, отруєння важкими металами (свинець, миш'як), наслідки прийому лікарських препаратів (вітамін А, тетрацикліни, нітрофурані, налідиксова кислота, пероральні контрацептиви, психотропні засоби), гіпопаратиреоїдизм, хвороба Аддісона, деякі інфекційні захворювання, паразитарні інфекції тощо. У цих випадках гіпертензію розцінюють як вторинну, оскільки усунення зазначених патологічних станів сприяє її корекції. Однак щонайменше у половині випадків внутрішньочерепну гіпертензію (ВЧГ) не вдається пов'язати з іншими захворюваннями, і її розцінюють як ідіопатичну [5, 7, 10].

Останнім часом як можливий механізм розвитку ІВЧГ розглядають інтракраніальну венозну гіпертензію, пов'язану з різноманітними стенозами синусів твердої мозкової оболонки, що призводить до порушення абсорбції ліквору [8, 9]. Загальноновизнано роль у патогенезі ІВЧГ гіперпродукції ліквору, порушення резорбції та венозного відтоку, але складно пояснити, чому при високій частоті ожиріння цей синдром трапляється рідко та переважно у жінок.

Клінічно ІВЧГ можна запідозрити в осіб із головним болем, скороминущими змінами гостроти зору, відчуттям шуму в голові та набряком дисків ЗН (застій на очному дні). Швидке встановлення діагнозу та ранній початок лікування мають важливе значення, оскільки в таких пацієнтів є загроза розвитку незворотних змін — атрофії ЗН та сліпоті.

**Мета роботи** — проаналізувати ефективність лікування хворих на ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію.

### Матеріали і методи

Проаналізовано клінічні, нейроофтальмологічні дані, результати магнітно-резонансної (МРТ) і комп'ютерної томографії (КТ), ангиографії 50 хворих з підозрою на ІВЧГ, госпіталізованих в Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України в період з 1990 до 2016 рр. Серед пацієнтів переважали жінки — 37. Вік хворих — від 24 до 69 років (середній вік —  $(39,0 \pm 2,4)$  року).

Діагностичними критеріями ІВЧГ були «модифіковані критерії Денді», описані в 1937 р. W. Dandy, змінені T. Smith в 1985 р., доповнені D. Friedman та D. Jacobson у 2002 р. [5, 7]: симптоми ВЧГ, зокрема односторонній або двосторонній набряк диска ЗН; відсутність вогнищевої неврологічної симптоматики (за винятком парезу відвідного (VI) черепного нерва); відсутність ознак гідроцефалії, об'ємного утворення та іншої патології головного мозку за даними МРТ; підвищення ВЧТ понад 200 мм вод. ст. у положенні лежачи на боці; нормальний склад спинномозкової рідини; відсутність інших причин ВЧГ; нормальний психічний стан хворого.

### Результати та обговорення

Аналіз скарг хворих виявив, що дебют ІВЧГ виявився періодичною появою помірно вираженого головного болю, який спочатку можна було швидко ліквідувати прийомом будь-якого анальгетичного препарату або він минав самостійно. На цій стадії пацієнти практично ніколи не звертаються по медичну допомогу. Головний біль хворі описують як дифузне «розпирання» в голові з максимальною концентрацією в параорбітальній і лобній ділянках. Пізніше клінічні вияви головного болю набувають агресивнішого характеру і стають причиною тривалого розладу стану здоров'я. Виникають характерні ознаки ВЧГ: інтенсивність посилюється при нахилі голови, кашлі, при різкій зміні положення тіла в просторі, пацієнти часто відзначають запаморочення, нудоту, блювоту. Головний біль генералізований, сильніше виражений зранку, посилюється при пробі Вальсальви, при кашлі або чханні (внаслідок підвищення тиску у внутрішньочерепних венах).

Порушення зору зазвичай передують головному болю, до них належать напади короточасного затуманення зору, випадіння полів зору та горизонтальна диплопія. Під час об'єктивного дослідження у 3 пацієнтів виявлено односторонню невротію VI черепного нерва.

Після огляду хворого нейрохірургом застосовували схему обстеження пацієнтів з підозрою на ІВЧГ: огляд нейроофтальмолога та проведення периметрії за Гольдманом або комп'ютерної периметрії, МРТ головного мозку, люмбальної пункції. У 47 хворих спостерігали зниження гостроти зору. Під час офтальмоскопії у 46 пацієнтів виявлено двосторонній, а у 4 — односторонній набряк дисків ЗН різного ступеня. Застійні диски ЗН — один із основних критеріїв ІВЧГ, їх відсутність ставить під сумнів цей діагноз. Дефекти полів зору реєстрували у 48 хворих, звуження ізоптер у нижньоносовому квадранті — у 17, генералізоване звуження всіх ізоптер, утрата центрального зору — у 22, випадіння полів зору по горизонтальному меридіану — у 9.

Дані МРТ і КТ головного мозку свідчили про відсутність ознак об'ємного процесу. Шлуночкова система — без змін. У 3 хворих після проведення МРТ-ангіографії та селективної ангиографії виявлено

стенози поперечного венозного синуса, у 38 хворих — порожнє (або частково порожнє) турецьке сідло. Електроенцефалографія, ультразвукова доплерографія — без патології. Основний метод підтвердження діагнозу — люмбальна пункція. У 42 хворих виявлено підвищення тиску цереброспінальної рідини 200—400 мм вод. ст., у 8 — 400—500 мм вод. ст.

Лікування спрямоване на зниження підвищеного ВЧТ, збереження та поліпшення зорових функцій. Хворим проводили декілька (3—5) люмбальних пункцій, під час яких забирали до 30 мл ліквору. Пункції виконували через день, доки тиск не досягнув рівня 200 мм вод. ст., потім — 1 раз на тиждень. Також призначали діуретичні препарати з групи інгібіторів карбоангідрази (Діакарб) у поєднанні з препаратами калію.

Унаслідок застосування консервативної терапії застійні диски ЗН регресували у 9 хворих. Ранні ознаки зворотного розвитку набряку дисків ЗН (поява чіткіших обрисів скроневої половини диска) у деяких випадках виникали на 10—13-ту добу. Невеликі ділянки носової половини диска часто зберігали набряклість триваліший час. Регрес відбувався поступово (протягом 3—8 тиж від початку консервативної терапії). Повний регрес застійних дисків ЗН швидше відбувався у хворих з початковими стадіями.

У 41 хворого консервативна терапія виявилася неефективною. Їм було виконано нейрохірургічні втручання: встановлено люмбальний дренаж, що дало змогу знизити ВЧТ та зберегти зір у 31 пацієнта. У 10 хворих люмбальне дренивання не дало позитивного результату, тому 7 пацієнтам проведено люмбоперитонеальне шунтування. У хворих зі стенозами поперечного венозного синуса виконано операції стентування поперечних синусів, у 1 пацієнта — двостороннє.

Оцінку результатів лікування проводили за такими критеріями: зникнення скарг на головний біль, зменшення або регрес застійних дисків ЗН, поліпшення або стабілізація зорових функцій. Загальномозкова симптоматика (головний біль, нудота, блювота) регресувала раніше, ніж застій дисків ЗН. Деяких хворих після серійних люмбальних пункцій та люмбального дренажу турбували гіпотензивні головні болі, які складно диференціювати від головного болю при підвищеному ВЧТ, тому єдиним критерієм для динамічного спостереження був стан очного дна. За період спостереження регрес набряку ЗН відбувся в усіх хворих. Спочатку сплющувався набряк диска, зменшувалося його вистояння в скловидне тіло, потім зникав набряк у центральній частині диска ЗН. У подальшому відбувався зворотний розвиток крайового набряку, виникали темпоральні межі диску і, в останню чергу, — назальні. Преретинальні крововиливи поступово розсмоктувалися, не залишаючи змін на сітківці. При помірному повнокрів'ї вен спочатку зву-

жувалися артерії, потім зменшувався діаметр вен сітківки та зменшувалася їх звивистість. Гіперемія дисків ЗН змінювалася на блідо-рожевий колір, у частини хворих з'являлася знебарвленість.

Після стабілізації стану хворих їм призначали відновне лікування із застосуванням фізичних чинників. На підставі багаторічного досвіду роботи Інституту нейрохірургії доведено, що призначення фізіотерапевтичних процедур прискорює відновні процеси і не лише не протипоказане в ранній післяопераційний період, як вважали в класичній фізіотерапії, а навпаки, позитивно впливає на реституційні процеси. Позитивний ефект спостерігається при правильному виборі фізичних чинників, призначених в оптимальній дозі. Доцільне поєднання фізіотерапевтичних методів, які впливають на різні саногенетичні механізми для сумачії їх дії. З метою поліпшення мікроциркуляції та нейротрофічних процесів у ЗН застосовували трансорбітальний електрофорез хлористого кальцію, а також аскорбінової та нікотинової кислоти. Проводили трансорбітальну кризьшкірну електростимуляцію ЗН, а також імпульсну магнітотерапію. Відомо, що при більшості захворювань зорового аналізатора нервові волокна, які входять до складу ЗН, перебувають у стані парабіозу. Електростимуляція розгальмовує ці структури. При послідовних серіях впливу на ЗН починає реагувати коркова частина аналізатора, що запускає процес самовідновлення зорової системи. Магнітотерапія — безпечний лікувальний метод, який практично не має побічних ефектів. Важливо, що його можна застосовувати у пацієнтів будь-якого віку. Процедуру легко переносять навіть ослаблені хворі. Нині магнітотерапію успішно використовують для лікування і профілактики різних захворювань, особливо популярна вона в Японії, Китаї та США [2]. Патогенетичним обґрунтуванням використання магнітотерапії є здатність магнітного поля поліпшувати трофіку нервової тканини та відновлювати провідність нервових волокон.

Хворим з нейропатією VI черепного нерва призначали комбіновані фізіотерапевтичні процедури з потенціовальним впливом: ультразвукову (УЗ) терапію з наступною нейроім'язовою електростимуляцією око рухових м'язів. УЗ-терапія підвищує швидкість проведення імпульсів нервовим волокном, активність тканинних окисно-відновних процесів, поліпшує мікроциркуляцію. Нейроім'язова електростимуляція око рухових м'язів забезпечує зворотну аферентацію, зменшує дефіцит імпульсації в ЦНС, сприяє антипарабіотичній перебудові діяльності мозкових структур, підвищує працездатність м'язів, активізує обмін речовин у тканинах, особливо АТФ. У жодного хворого не виявлено небажаних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням УЗ-терапії, імпульсного та постійного електричного струму.

Під впливом лікування спостерігали поліпшення зорових функцій: підвищення гостроти зору,

розширення поля зору, зникнення окорухових порушень, двоїння, відновлення побутової та фізичної активності хворих.

Протягом як мінімум двох років після встановлення діагнозу ІВЧГ необхідне динамічне спостереження за хворими з повторним проведенням МРТ головного мозку для заперечення пухлин. Хворим рекомендована модифікація способу життя, зокрема розробка індивідуального раціону харчування, що дає змогу зменшити масу тіла не менше ніж на 10—15%.

### Висновки

У хворих на ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію застосовують як консервативне, так і хірургічне лікування. Методами лікування є усунення провокативного чинника (якщо він відомий), боротьба з надлишковою масою тіла, медикамен-

тозна терапія, за відсутності позитивного ефекту — хірургічні втручання. Проведення медикаментозного лікування та серійних люмбальних пункцій показано хворим зі збереженими зоровими функціями або при незначному зниженні гостроти зору та початкових дефектах поля зору за умови постійного динамічного спостереження. Встановлення люмбального дренажу на тлі медикаментозної терапії показана за неефективності серійних люмбальних пункцій та помірного погіршення зорових функцій, операції шунтування та стентування — при прогресивних зорових розладах, грубих порушеннях функції зору (гостроти зору та/або поля зору) та за наявності застійних дисків зорових нервів у стадії атрофії для швидкої стабілізації зору. Застосування фізіотерапевтичних методів лікування в ранній післяопераційний період сприяє поліпшенню зорових функцій (гостроти та поля зору).

### Література

1. Егорова К. С., Задояний Л. В. Нейроофтальмологічні аспекти ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії // Офтальмолог. журн. — 2015. — № 6. — С. 54—63.
2. Коилл Р. Магнитотерапія для всіх. — М.: Росмэн, 2006. — 128 с.
3. Dandy W. E. Intracranial pressure without brain tumor; diagnosis and treatment // *Ann. Surg.* — 1937. — Vol. 106, N 4. — P. 492—513.
4. Degnan A. J., Levy L. M. Pseudotumor cerebri: Brief review of clinical syndrome and imaging findings // *Am. J. Neuroradiol.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1986—1993.
5. Ducran F. J., Corbett J., Wall A. The incidens of pseudotumor cerebri. Populatic studies in Jowa and Louisiana // *Arch. Neurol.* — 1988. — Vol. 45, N 8. — P. 875—877.
6. Friedman D. I., Jacobson D. M. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension // *Neurol.* — 2001. — Vol. 59, N 10. — P. 1492—1495.
7. Hannerz J., Ericson K. The relationship between idiopathic intracranial hypertension and obesity // *Headache.* — 2009. — Vol. 49. — P. 178—184.
8. Kanagalingam S., Subramanian P. S. Cerebral venous sinus stenting for pseudotumor cerebri: a review // *Saudi J. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 29, N 1. — P. 1—6.
9. Lazzabo M. F., Darkhabani Z., Rembler B. F. et al. Venous sinus pulsatility and the potential role dural incompetence in idiopathic intracranial hypertension // *Neurosurg.* — 2012. — Vol. 71, N 4. — P. 877—884.
10. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension // *Neurol. Clin.* — 2010. — Vol. 28. — P. 593—617.

В. Н. ЖДАНОВА, Е. С. ЕГОРОВА, Л. В. ЗАДОЯНИЙ, А. А. ДЯДЕЧКО

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

## Современные аспекты лечения больных идиопатической внутрисерепной гипертензией

**Цель** — проаналізувати ефективність лікування больних ідіопатическої внутрисерепной гіпертензією.

**Матеріали і методи.** Проаналізувані клініческіє і нейроофтальмологіческіє данніє, результати магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії і ангиографіческіє данніє 50 больних (жєнщин — 37, мужчин — 13, вієст віє 24 до 69 лєт) ідіопатическої внутрисерепной гіпертензією, находівшихся на лієчєнніє в Інстїтує нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України в період 1990—2016 г.

**Результати.** У 9 больних ідіопатическої внутрисерепной гіпертензією хорощїє ефект получєн при применєнніє медїкаментозної терапїє і серїєйних люмбальних пункцій. У 31 больного бїл устаноєлен люмбальний дренаж, что позволюло снїзїтїє внутрисерепное давлюєє і сохранїтїє зрєєніє. Семїє больным проєвєдєно люмбопєрїтонеальное шунтієрєванїє, 3 — стєнтїєрєванїє поперєчного вєнозного сїнуса, із нїх у 1 паєєєнта — двухсторєнное.

**Выводы.** Медїкаментозное лієчєніє і люмбальнєє пункціїє показанїє больным с сохранєнными зрїтєльнїєми функцієми ілїє при незначїтєльном снїзєєнїє остроты зрєєнїє і начальнїєх дєфектєх полє зрєєнїє.

Установка люмбального дренажа на фоні медикаментозної терапії показана при неефективності серійних люмбальних пункцій і умереному ухудшенні зрительних функцій, операції шунтирування і стентування — при прогресуючих зрительних розладах, грубих порушеннях функції зору і наявності застоївних дисків зрительних нервов в стадії атрофії. Застосування фізіотерапевтичних методів в ранній післяопераційний період сприяє покращенню зрительних функцій (остроти і поля зору).

**Ключевые слова:** атрофия зрительных нервов, идиопатическая внутричерепная гипертензия, электростимуляция, восстановительное лечение, люмбальная пункция, магнитотерапия, нейрохирургические операции.

V. M. ZHDANOVA, K. S. EGOROVA, L. V. ZADOYANYI, A. O. DIADECHKO

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

## Modern aspects of idiopathic intracranial hypertension patients management

**Objective** — to analyze the effectiveness of treatment patients with idiopathic intracranial hypertension.

**Methods and subjects.** We analyzed clinical, neuro ophthalmological, MRI, CT and angiographic data derived from observations of 50 patients (women — 37 men — 13, aged 24 to 69) with idiopathic intracranial hypertension, who were treated in the Institute of Neurosurgery in the period 1990—2016.

**Results.** 9 patients with idiopathic intracranial hypertension demonstrated good effect by maintaining drug therapy and serial lumbar punctures. 31 patients had lumbar drainage installed in order to reduce the intracranial pressure and save vision. 7 patients underwent lumbar peritoneal bypass and 3 — transverse venous sinus stenting, including 1 patient — bilateral.

**Conclusions.** Drug treatment and lumbar puncture are indicated for patients with preserved visual functions or with a slight decrease in visual acuity and initial visual field defects. Setting lumbar drainage against the background of drug therapy is administered in case of ineffectiveness of serial lumbar punctures and a moderate deterioration in visual function. Bypass surgery and stenting operations are obligatory in patients with progressive visual disorders, serious violations of the functions of the optic nerve and stagnant disc atrophy stage. The use of physiotherapy treatment in the early postoperative period improves visual function, visual acuity and field of view.

**Key words:** optic atrophy, idiopathic intracranial hypertension, electrotherapy, rehabilitation treatment, lumbar puncture, magnetic therapy, neurosurgical operations.



О. І. МАСІК

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

## Стан загальноадаптивних та дезадаптивних реакцій при психосоматичних розладах у підлітків

**Мета** — визначити роль дезадаптивних реакцій у формуванні психосоматичних розладів у підлітків.

**Матеріали і методи.** Проведено оцінку соматичного стану підлітків (18 хлопців та 39 дівчат, середній вік підлітків —  $(14,0 \pm 2,0)$  роки) із загальноосвітньої школи та школи-інтернату, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому відділенні Хмельницької обласної та міської дитячої лікарні з приводу психосоматичних розладів. Проаналізовано результати дослідження з використанням психодіагностичних та патопсихологічних методик (тест-опитувальник батьківського відношення (А.Я. Варга, В.В. Столін), оцінка настрою, карта спостережень Д. Стоппа, шкала-термометр, тест Айзенка, тест Спілбергера—Ханіна).

**Результати.** У підлітків-сиріт та напівсиріт виявлено порушення механізмів особистісної адаптації. Такі діти можуть часто порушувати поведінку та вимагають уваги педагогічних працівників і психолога школи. Встановлено особливості дезадаптивних реакцій у формуванні психосоматичних розладів у підлітків. Визначено оптимальні патопсихологічні методики для діагностики дезадаптації при психосоматичних розладах.

**Висновки.** У виникненні психосоматичних захворювань провідну роль відіграють психотравмувальний чинник та стан суб'єкта, який зазнає його впливу.

**Ключові слова:** психосоматичні розлади, психічні порушення, підлітки, розлади адаптації, дезадаптація.

Тривалі емоційні навантаження, які виникають протягом життя, зумовлюють психосоматичні явища — тілесне віддзеркалення душевного життя людини. За даними ВООЗ, від 38 до 42 % пацієнтів, які відвідують лікарів соматичного профілю, належать до групи психосоматичних хворих [1, 8]. Психологічні механізми пов'язані з впливом емоцій на фізіологічні процеси та поведінкові реакції, які пояснюють поширеність психосоматичних розладів, їх соціальну зумовленість, зв'язок із культурними традиціями та умовами життя. Порушення емоційно-вегетативної сфери внаслідок психоемоційного стресу вважають основними тригерами формування психосоматичних розладів [8].

Загальноадаптивні реакції — відображення резистентності та реактивності організму людини. Саме їх станом можна пояснити індивідуальну варі-

абельність патогенезу та клінічних виявів, хронічний прогресивний перебіг інфекційних та соматичних захворювань у дітей [4].

Сучасна тенденція в дослідженнях психічних розладів передбачає використання біопсихосоціального підходу з урахуванням багатофакторної природи захворювань. Біопсихосоціальна модель припускає вплив психологічних і соціальних чинників на виникнення, перебіг, підтримку та наслідки не лише функціональних соматичних і психоемоційних розладів, а й усіх захворювань людини [9, 10].

Роль психіки найбільше виявляється у формуванні таких захворювань, які розвиваються на основі так званих вегетативних розладів за типом функціональних порушень системи кровообігу, симптомокомплексу вегетодистонії, функціональних розладів серцевого ритму, а також низки захворювань з «невідомих причин», тобто без чітко визначеної причини [5].

© О. І. Масік, 2016

**Мета роботи** — визначити роль дезадаптивних реакцій у формуванні психосоматичних розладів у підлітків.

### Матеріали і методи

Обстежено 57 підлітків-школярів загальноосвітніх шкіл № 1 та № 2 і школи-інтернату м. Хмельницького, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому відділенні Хмельницької обласної та міської дитячої лікарні з приводу психосоматичних розладів. Серед обстежених було 18 хлопців та 39 дівчат. Середній вік підлітків —  $(14,0 \pm 2,0)$  року.

Пацієнтів розподілили на дві групи спостереження. До першої групи залучено 43 особи, які виховувалися у повній сім'ї, до другої — 14 підлітків, які були сиротами та напівсиротами.

У всіх учасників дослідження вивчали скарги, дані анамнезу, проводили детальний аналіз психічного та соматичного станів. Під час обстеження використовували такі психодіагностичні та патопсихологічні методики: тест-опитувальник батьківського відношення (А. Я. Варга, В. В. Столін), оцінка настрою, карта спостережень Д. Стотта, шкала-термометр, тест Айзенка, тест Спілбергера — Ханіна.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.1 (Stat Soft Inc., США) [2].

### Результати та обговорення

Скарги соматичного характеру виявлено у 9 (20,93%) підлітків 1-ї групи і 10 (71,43%) — 2-ї. Найчастіше (відповідно у 7 (16,28%) та 4 (28,57%) підлітків) відзначено порушення з боку центральної нервової системи (загальна слабкість, зниження працездатності, головний біль, астенія, порушення сну, сні з кошмарами, зниження настрою, емоційна лабільність, плаксивість, сенситивність, дратівливість, агресивна поведінка, тремор верхніх та нижніх кінцівок, зниження уваги). Двоє (4,65%) хворих з 1-ї групи і 6 (42,86%) — 2-ї групи вказували на порушення з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, гіркота та неприємний присмак у роті, відчуття печії, нудота, блювання, послаблення випорожнення та діарея, карієс).

Виявлено наявність передвісників психосоматичної патології у вигляді окремих симптомів нервового перенапруження (тривога, відчуття внутрішнього занепокоєння або напруження, скутості, неможливість розслабитися, підвищена нервозність та роздратованість, зниження концентрації уваги і, як наслідок, — погіршення пам'яті, агрипнічні розлади, підвищена стомлюваність та різноманітні страхи) у підлітків 2-ї групи. У представників 1-ї групи цих ознак не спостерігали.

Проведене анкетування за методикою батьківського відношення А. Я. Варга та В. В. Століна виявило, що середні значення за шкалою «кооперація» в обох групах підлітків свідчать про високий рівень батьківського відношення (табл. 1).

Середні значення показників «симбіоз» та «авторитарна гіперсоціалізація» були у межах норми, показників «маленький невдаха» і «прийняття — відторгнення» визначаються на низькому рівні. З огляду на статистично значущі відмінності за показниками між групами можна дійти висновку, що батьківське ставлення до підлітків у школі-інтернаті ґрунтується на авторитарному типі виховання, тобто прийняття підлітка супроводжується вимогами соціальних успіхів і досягнень при тотальному контролі в цих сферах. Це свідчить про змішаний тип батьківського ставлення, а також про те, що батьки здебільшого сконцентровані на контролюванні поведінки підлітка, вимагаючи від нього повної покірності та слухняності, тим самим пригнічуючи його самостійність та автономність.

Отримані дані підтверджуються встановленими кореляційними зв'язками за Спірменом, а саме: показник «прийняття — відхилення» має прямо пропорційний зв'язок із показником «кооперація» ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ), який свідчить про те, що соціально бажаний образ батьків залежить від емоційного чинника прийняття. Показник «авторитарна гіперсоціалізація» обернено пропорційно корелює із показником «прийняття — відхилення» ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,05$ ), що вказує на поведінковий чинник контролю та емоційний чинник відхилення. Встановлено кореляційний зв'язок між шкалами «кооперація» у підлітків з повної сім'ї та сиротами

Т а б л и ц я 1

Результати опитувальника батьківського відношення (А. Я. Варга, В. В. Столін), %

Показник	1-ша група	2-га група	p
Прийняття — відхилення	61,52 ± 18,87 (0,38)	77,63 ± 18,87 (0,51)	< 0,001
Кооперація	39,59 ± 14,25 (0,35)	37,65 ± 18,74 (0,88)	< 0,001
Симбіоз	84,96 ± 17,55 (0,29)	67,12 ± 21,03 (0,74)	< 0,001
Авторитарна гіперсоціалізація	67,93 ± 22,39 (0,42)	72,66 ± 19,64 (0,67)	< 0,001
Маленький невдаха	61,33 ± 19,58 (0,39)	67,88 ± 21,83 (0,76)	< 0,01

Тут і далі дані наведено у вигляді  $M \pm t$  ( $\sigma$ ), де  $M$  — середнє арифметичне,  $t$  — похибка,  $\sigma$  — середнє квадратичне відхилення.

( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Наші дані близькі до результатів, отриманих І. М. Леоновою при дослідженні дитячо-батьківських стосунків у школі-інтернаті [3]. Автор виявила характеристики, які відображують об'єктивну подвійну батьківську позицію щодо ставлення до підлітка, та їх зв'язок із суб'єктивним чинником — образом, який створив підліток про це ставлення під впливом усвідомлюваних і неусвідомлюваних чинників.

Аналіз результатів тесту «Оцінка настрою» виявив знижений настрій, повільність і байдужість у групі сиріт, тоді як діти з повної сім'ї мали звичайний, добрий, спокійний настрій та працездатність. Статистично значущі відмінності при порівнянні досліджуваних груп отримані за критерієм Стюдента та F-критерієм Фішера (табл. 2).

Виховування підлітків у повній сім'ї формує у них відчуття міцної родини, безпеки, дає змогу брати участь у житті школи чи класу, доступ до улюбленого заняття і комфортні умови проживання. Все це сприяє впевненості у собі та психічному здоров'ю дитини.

Аналіз результатів опитувальника «Карта спостережень Д. Стотта» виявив наявність дезадаптованості у 14 (32,56%) підлітків з 1-ї групи та 12 (85,71%) — з 2-ї. Коефіцієнт дезадаптованості понад 25 балів встановлено відповідно у 3 (6,98%) та 9 (64,29%) підлітків, що свідчить про значне порушення механізмів особистісної адаптації. Таких підлітків можна віднести до категорії важковиховуваних, оскільки вони часто порушують поведінку і постійно потребують уваги педагогічних працівників та психолога школи [6, 7].

Анкетування з використанням шкали-термометра підлітків 1-ї групи виявило вищу середню суб'єктивну оцінку свого стану (табл. 3).

Що вищою була самооцінка в цілому, то більшою мірою можна припустити підвищення емоційного тла настрою. Настрій впливає на всю поведінку, створюючи засади загального самопочуття, тому відбивається на показниках усіх шкал [6]. Якщо стійке підвищення доходить до рівня верхнього інтервалу, то, найімовірнішою є нереалістичність самооцінки або навіть її неадекватність. Це зазвичай поєднується зі зниженням критичності.

Підлітки 2-ї групи оцінили свій стан за показниками самопочуття, активність, настрій шкали-термометра вище за середній рівень (див. табл. 3). Можна припустити, що завищена самооцінка є варіантом механізму психологічного захисту, зняття підвищеної тривожності, психічної дезадаптації. Суб'єктивна оцінка за показниками бажання працювати та задоволеність минулим етапом у 2-й групі була заниженою, що узгоджувалося з результатами тесту «оцінки настрою». Варіабельність оцінки за цими показниками може вказувати на нерівномірну самооцінку, що можна розцінити як емоційну нестійкість, яку виражає самооцінка.

За результатами тесту Айзенка, призначеного для діагностики екстра-інтраверсії і нейротизму, у 1-й групі виявлено характеристики сангвініка у 17 (39,53%) осіб, флегматика — у 9 (20,93%), меланхоліка — у 5 (11,63%), холерика — у 3 (6,98%), змішаний тип — у 9 (20,93%), у 2-й групі — відповідно у 3 (21,43%), жодного, 4 (28,57%), 4 (28,57%) та 3 (21,43%) підлітків, що свідчить про рівномірний розподіл типів темпераменту. Відсутність у групі підлітків-сиріт флегматичного темпераменту може вказувати на потребу таких дітей в активній поведінці, енергійності, здатності до ефективних дій у досягненні мети.

Тест Айзенка містить також «шкалу брехні». При оцінці ширості-нещирості випробуваного, його

Т а б л и ц я 2

## Показники тесту «Оцінка настрою»

Показник	1-ша група	2-га група	p
Настрій	4,721 ± 1,098 (0,077)	4,230 ± 1,691 (0,227)	0,011
Астенія	7,953 ± 1,463 (0,079)	5,923 ± 2,019 (0,230)	0,001
Ейфорія	8,488 ± 1,099 (0,058)	8,923 ± 0,277 (0,026)	0,00001

Т а б л и ц я 3

## Показники шкали-термометра

Показник	1-ша група	2-га група	p
Самопочуття	17,03 ± 3,43 (0,14)	15,50 ± 5,50 (0,44)	0,01
Активність	15,68 ± 4,27 (0,18)	14,50 ± 5,50 (0,46)	0,01
Настрій	17,03 ± 3,22 (0,13)	16,00 ± 5,16 (0,41)	0,01
Бажання працювати	13,68 ± 4,88 (0,22)	6,00 ± 6,83 (0,88)	0,001
Задоволеність минулим етапом	15,00 ± 3,91 (0,17)	9,10 ± 4,97 (0,52)	0,0001

ставлення до обстеження та вірогідності результатів найвищу суму балів виявлено у 18 (41,86 %) осіб з 1-ї групи та 5 (35,71 %) — з 2-ї ( $p > 0,05$ ).

Рівень як реактивної, так і особистісної тривожності за тестом Спілбергера — Ханіна розцінено як помірний в обох групах: у підлітків 1-ї групи — (41,26 ± 5,19) бала ( $\sigma = 0,12$ ) та (42,14 ± 7,34) бала ( $\sigma = 0,17$ ) відповідно, у підлітків 2-ї групи — (43,37 ± 10,15) бала ( $\sigma = 0,41$ ) та (42,0 ± 14,30) бала ( $\sigma = 0,59$ ). Різниця значень між групами була статистично значущою лише за F-критерієм Фішера ( $p < 0,001$  для обох показників).

Таким чином, результати дослідження засвідчили, що у виникненні психосоматичних захворювань провідну роль відіграє стан суб'єкта, який знає впливу психотравмального чинника.

### Висновки

У 28,57 % обстежених підлітків-сиріт і 16,28 % підлітків з повної сім'ї виявлено ознаки порушення з боку центральної нервової системи (загальна слабкість, зниження працездатності, головний біль, астенія, агрипнічні розлади, зниження на-

строю, емоційна лабільність, плаксивість, сенситивність, дратівливість, агресивна поведінка, тремор рук, ніг, зниження уваги), але симптоми нервового перенапруження, тривожність, дезадаптація, неадекватна оцінка свого стану, які сприяють розвитку психосоматичних розладів, виявлено лише в групі підлітків-сиріт.

Коефіцієнт дезадаптованості понад 25 балів за опитувальником «Карта спостережень Д. Стотта» зафіксовано у 64,29 % підлітків-сиріт, що свідчить про серйозні порушення механізмів особистісної адаптації. Виражене варіювання значень показників тесту шкали-термометра може свідчити про нерівномірну самооцінку та емоційну нестійкість підлітків-сиріт.

Рівномірний розподіл типів темпераменту, відсутність флегматичного темпераменту у групі підлітків-сиріт може свідчити про уразливість цих осіб та вірогідність розвитку у них психічної дезадаптації.

У діагностиці дезадаптації при психосоматичних розладах необхідно віддавати перевагу патопсихологічним методикам, спрямованим на виявлення тривожності, депресії, вегетативних розладів, оцінки самопочуття, активності, настрою.

### Література

1. Коломоєць М. Ю., Павлюкович Н. Д., Ходоровський В. М., Ткач Є. П. Теорії та концепції психосоматичних захворювань // Буковин. мед. вісн. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 141—144.
2. Лабодкий В. В. Управление знаниями (технологии, методы, средства представления, извлечения и измерения знаний). — Минск: Современ. шк., 2006. — 392 с.
3. Леонова І. М. Аналіз дитячо-батьківських стосунків підлітків школи-інтернат [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.socd.univ.kiev.ua/sites/default/files/library/elopen/actprob16\\_133—142.pdf](http://www.socd.univ.kiev.ua/sites/default/files/library/elopen/actprob16_133—142.pdf).
4. Пипа Л. В., Пілюйко Н. В., Філик А. В. та ін. Динаміка загально-адаптивних реакцій організму та показників крові у дітей із рецидивуючими бронхітами в умовах санаторно-курортної реабілітації // Клінічні дослідження — міждисциплінарна проблема. Дитячий лікар. — 2014. — № 7 (36). — С. 1—5.
5. Проблеми загальної та педагогічної психології: Зб. наук. пр. / За ред. С. Д. Максименко / Інститут психології ім. Г. С. Костюка АПН України. — К., 2002. — Т. 4, ч. 1. — С. 225—233.
6. Семенча Л. Г. Психологічні особливості поведінкових проявів дезадаптованих підлітків // Психологічні перспективи. — 2012. — Вип. 20. — С. 223—233.
7. Спіріна І. Д., Леонов С. Ф., Чернова М. М. та ін. Профілактика психосоматичної дезадаптації у родичів хворих із первинним психотичним епізодом // Таврич. мед.-биол. вестн. — 2009. — Т. 12, № 4 (48). — С. 194—198.
8. Старинець Н. Г. Сучасні аспекти психосоматичної медицини // Вісн. морфол. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 220—225.
9. Эйдемиллер Э. Г., Добряков И. В., Никольская И. М. Семейный диагноз и семейная психотерапия: Учебн. пособие для врачей и психологов. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб: Речь, 2006. — 352 с.
10. Эйдемиллер Э. Г., Юстицис В. Психология и психотерапия семьи — 3-е изд. — СПб: Питер, 2002. — 656 с.

О. И. МАСИК

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

## Состояние общеадаптивных и дезадаптивных реакций при психосоматических расстройствах у подростков

**Цель** — определить роль дезадаптивных реакций в формировании психосоматических расстройств у подростков.

**Материалы и методы.** Проведена оценка соматического состояния подростков (18 юношей и 39 девушек, средний возраст подростков — (14,0 ± 2,0) года) из общеобразовательной школы и школы-интерната, которые находились на стационарном лечении в детском отделении Хмельницкой областной и городской детской

больницы по поводу психосоматических расстройств. Проанализированы результаты исследования с использованием психодиагностических и патопсихологических методик (тест-опросник родительского отношения (А. Я. Варга, В. В. Столин), оценка настроения, карта наблюдений Д. Стотта, шкала-термометр, тест Айзенка, тест Спилбергера—Ханина).

**Результаты.** У подростков-сирот и полусирот выявлены нарушения механизмов личностной адаптации. Такие дети могут часто нарушать поведение и требуют внимания педагогов и психолога школы. Установлены особенности дезадаптивных реакций в формировании психосоматических расстройств у подростков. Определены оптимальные патопсихологические методики для диагностики дезадаптации при психосоматических расстройствах.

**Выводы.** В возникновении психосоматических заболеваний ведущую роль играют психотравмирующий фактор и состояние субъекта, испытывающего его влияние.

**Ключевые слова:** психосоматические расстройства, психические нарушения, подростки, расстройства адаптации, дезадаптация.

O. I. MASIK

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

## The state of general-adaptive and maladaptive reactions in formation of psychosomatic disorders in adolescents

**Objective** — to determine the role of maladaptive reactions in the formation of psychosomatic disorders in adolescents.

**Methods and subjects.** The article presents the assessment of adolescents' somatic state (18 males and 39 females, mean age —  $14.0 \pm 2.0$  years) of secondary school and boarding school who were hospitalized and treated for psychosomatic disorders in the pediatric department of Khmelnytskyi city children hospital; the results of research were analyzed by means of diagnostic psychological and pathopsychological methods: test questionnaire parental relationship (A. Ya. Varha, V. V. Stolin), assessment of mood, D. Stott's map observations, the scale thermometer, Eysenck's test, Spielberg's test.

**Results.** Disturbances of personal adaptation mechanisms in adolescent orphans and half-orphans were observed. Such children can often disrupt the behavior and require attention from the teachers and the school psychologist. The features of the formation of maladaptive responses in psychosomatic disorders in adolescents were defined. The best pathopsychological techniques aimed at identifying anxiety, depression, autonomic disorders, assessment of health, activity, mood for diagnosis maladjustment in psychosomatic disorders were detected.

**Conclusions.** Stressful factors and the state of a patient play a leading role in the origin of psychosomatic diseases.

**Key words:** psychosomatic disorders, psychiatric disorders, adolescents, adaptation disorders, maladjustment.



А. Я. ОРФІН, А. М. ЗАДОРЖНИЙ, Н. М. ПРИКУДА

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Ентеровірусний менінгіт — багатогранна проблема сучасної інфектології

За даними зарубіжної та вітчизняної літератури вивчено клініко-епідеміологічні особливості перебігу ентеровірусного менінгіту. Висвітлено сучасні напрями в його діагностиці та лікуванні. Описано випадки спалаху менінгіту ентеровірусної етіології у різних країнах. Проаналізовано перебіг ентеровірусного менінгіту у 46 дорослих хворих, госпіталізованих під час спалаху у 2013 р., за даними архіву Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні.

**Ключові слова:** ентеровірус, ентеровірусна хвороба, спалах, менінгіт.

Вірусні менінгіти — найпоширеніші інфекційні захворювання нервової системи. Найчастіше спричинюються ентеровірусами (за даними аналізу 75 тис. випадків менінгітів на рік у США) [13]. У Великій Британії вірусний менінгіт є причиною госпіталізації у 5—15 випадках на 100 тис. населення [11].

Вірусний менінгіт, який розвивається у дітей віком до 1 місяця життя або в осіб з імунодефіцитним станом може супроводжуватися тяжкими ускладненнями і становити серйозну небезпеку для життя.

Перші описи ентеровірусного захворювання, зроблені під час спалаху плевродинії в Ісландії, датовано 1856 р. Згодом захворювання отримало назву «хвороба Бронхольма» від назви острова Бронхольм, де було зафіксовано спалах [24].

Упродовж 1910—1913 рр. зафіксовано численні спалахи серозного менінгіту в Парижі, а в 1922—1934 рр. — схожі спалахи в скандинавських країнах [13].

Відомості про спалахи, спричинені ентеровірусами, дедалі частіше трапляються у науковій літературі, що свідчить про чітку тенденцію до інтенсифікації епідемічного процесу, а також про широке географічне поширення збудника [15].

У 2008 р. у Кореї під час епідемії серозного менінгіту було досліджено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу

ліквор у 758 пацієнтів і виділено ентеровіруси ЕСНО 6-го і 30-го типу [15]. Влітку 2012 р. у м. Сучава (Румунія) зареєстровано спалах ентеровірусного менінгіту, коли захворіли 62 пацієнти. Ізольований асептичний менінгіт виявлено у 53 хворих, ще у 9 пацієнтів захворювання поєднувалося з іншими клінічними формами (герпангіною, шлунково-кишковою формою) [18].

У Бразилії з грудня 1998 р. до грудня 2003 р. проведено моніторинг за ентеровірусними менінгітами. Загалом було досліджено 1022 зразки ліквору. У 162 (15,8%) зразках виявлено ентеровіруси людини, в 139 з них виділено ЕСНО тип 30. За період спостереження зафіксовано п'ять спалахів менінгіту, у чотирьох із них домінував збудник ЕСНО тип 30. Також повідомлено про 734 спорадичні випадки. У 70% хворих також виділено вірус ЕСНО тип 30. Незважаючи на переважно доброякісний перебіг ентеровірусних менінгітів, зафіксовано п'ять летальних наслідків [14].

З травня до вересня 2000 р. зафіксовано великий спалах асептичного менінгіту в Бельгії. Під час аналізу ліквору 122 пацієнтів методом RT-PCR отримано такі результати: вірус ЕСНО тип 30 (31,2%), тип 13 (23,8%), тип 6 (20,5%) [24].

У 2000 р. у Франції (регіон Рона — Альпи) зафіксовано 559 випадків асептичного менінгіту, спричиненого ентеровірусами. Від усіх пацієнтів отримано зразки ліквору, які обстежено на наяв-

© А. Я. Орфін, А. М. Задоржний, Н. М. Прикуда, 2016

ність РНК ентеровірусів методом ПЛР. Також обстежено кал та змиви з носоглотки. Виявлено переважання трьох типів ентеровірусів: ЕСНО 13, ЕСНО 30 та ЕСНО 6 [9].

У Марселі в період з травня до грудня 2000 р. зареєстровано 250 повідомлень про серозний менингіт. При дослідженні ліквору в більшості пацієнтів виділено РНК ЕСНО тип 30 [12].

За останнє десятиліття спалахи ентеровірусного захворювання зареєстровано в шести областях Білорусії. Два з них (у 1997 р. (Гомель) і в 2003 р. (Мінськ)) були численними — 461 і 1351 пацієнт відповідно. Вірус ЕСНО тип 30 визначено як етіологічний агент спалаху, який домінував у 1997 р., тоді як ЕСНО тип 30, ЕСНО тип 6 і Коксакі В5 переважали під час спалаху в Мінську, коли було зафіксовано велику кількість тяжких форм захворювання (70%), зокрема асептичний менингіт, енцефаліт [4].

Уперше ентеровіруси були ідентифіковані в 1948 р. G. J. Dalldorf і G. M. Sickles під час спроб розробити препарати для хворих на поліомієліт у містечку Коксакі (США). Спостерігаючи за мишами, зараженими вірусами, виділеними від хворих на поліомієліт, G. J. Dalldorf помітив, що деякі віруси можуть спричинювати поліомієлітоподібне захворювання або стерті і непаралітичні форми захворювання. За місцем відкриття віруси отримали назву «Коксакі» [7]. Згодом було доведено, що віруси Коксакі можуть спричиняти різні захворювання, зокрема епідемічну плевродію. За патологічною дією на новонароджених мишей віруси розподілили на дві великі групи — А (24 серотипи) і В (6 серотипів). У 1946—1948 рр. описано епідемічні спалахи захворювання під назвою «триденна гарячка». Пізніше було доведено причетність вірусів Коксакі до її виникнення [7, 10].

Віруси ЕСНО відкрив J. F. Enders у 1951 р. [6, 19] під час дослідження фекалій здорових осіб. Свою назву віруси отримали від скороченої назви «Enteric Cytopathogenic Human Orphan viruses» (кишкові цитопатогенні людські віруси-сирітки). Згодом було доведено причетність вірусів ЕСНО до великої кількості захворювань, зокрема тяжких, особливо в дітей першого року [6, 19].

Нині описано понад 105 серотипів ентеровірусів, близько 2/3 з них є патогенними для людини.

За останні 50 років виявлено чітку тенденцію в еволюції ентеровірусного захворювання. У 1969—1972 рр. ізольовано та ідентифіковано ще два віруси, яким присвоєно порядкові номери 70 та 71 [3]. У 1973 р. S. Pheynstoun у фекаліях хворого на інфекційний гепатит ідентифікував вірус гепатиту А. Згодом було доведено, що він належить до ентеровірусів. Йому присвоєно номер 72 [20]. У 1971—1973 рр. ідентифіковано ентеровіруси 68 і 69, які спричиняють гриппоподібне захворювання з розвитком млявих паралічів [20].

Процес виявлення та ідентифікації нових ентеровірусів триває. Відповідно до останньої класифікації вірусів, прийнятої Міжнародним комітетом з таксономії вірусів у 2005 р. в Парижі і у 2006 р. у Сан-Франциско, яка ґрунтується на молекулярно-біологічних властивостях вірусів, виділено 5 видів (поліовіруси та ентеровіруси людини А, В, С, D), які належать до роду *Enterovirus*, родини *Picornaviridae* (таблиця) [30].

Для кращого розуміння розмаїття ентеровірусів, а також їх можливості спричинити велику кількість клінічних форм ентеровірусного захворювання потрібно враховувати структуру як самого вірусу, так і його геному.

Ентеровіруси — це найбільш просто організовані сферичні віруси розміром 20—30 нм. Складаються з лінійної однониткової плюс-РНК і капсиду. Останній побудований із 60 білкових протомерів, розташованих за кубічним типом симетрії, до складу кожного входять чотири поліпептиди VP1, VP2, VP3 і VP4. Поліпептид VP4 розташований на внутрішньому боці. Поліпептиди VP2 і VP4 мають спільний протомер (VP0), який під час розщеплення дає початок різним компонентам капсиду [25].

Основним резервуаром ентеровірусів є хворі на клінічно маніфестні та стерті форми захворювання, а також здорові вірусоносії. Під час аналізу спалахів ентеровірусного менингіту в різних країнах основним механізмом передачі був повітряно-краплинний, тоді як фекально-оральний механізм мав другорядне значення. Також є дані про можливу причетність до епідемічного процесу домашніх тварин. У теплий період року певну роль можуть відігравати мухи — в їх випорожненнях ентеровіруси зберігають життєздатність упродовж місяця. Є повідомлен-

Т а б л и ц я

## Класифікація ентеровірусів людини за молекулярно-біологічними властивостями

Вид	Серотипи
Вірус поліомієліту (Poliovirus)	1—3
ЕВ людини А (Human enterovirus А)	Коксакі А: 2—8, 10, 12, 14, 16; ЕВ: 71, 76, 89—91
ЕВ людини В (Human enterovirus В)	Коксакі А: 9; Коксакі В: 1—6; ЕСНО: 1—7, 9, 11—21, 24—27, 29—33; ЕВ: 69, 73—75, 77—88, 95; ЕВ: 100—101
ЕВ людини С (Human enterovirus С)	Коксакі А: 1, 11, 13, 15, 17—21, 24
ЕВ людини D (Human enterovirus D)	ЕВ: 68, 70, 94

ня про розвиток спалахів ентеровірусного захворювання, фактором передачі якої були стічні води [8].

Для спалахів ентеровірусного менингіту характерна висока контагіозність і масовість захворювання. Так, показник захворюваності під час трьох великих спалахів, описаних V. Seybil, становив від 800 до 5000 на 100 тис. населення. Ще однією характерною ознакою є сезонність — підвищення рівня захворюваності у весняно-літній період [8, 23, 25].

Вхідними воротами для ентеровірусів можуть бути слизові оболонки ротоглотки, носоглотки та кишки. Далі вірус крізь регіонарні лімфатичні вузли або обминаючи їх потрапляє в кров, що призводить до первинної вірусемії. Після проникнення ентеровірусів у кров розпочинається стадія гематогенної генералізації вірусу. На цій стадії вірус можна виявити в крові, цереброспінальній рідині, слині, м'язах і фекаліях. Третя стадія характеризується органічними ураженнями, серед яких найбільше значення мають ураження нервової системи, зокрема головного мозку. Таким чином, ентеровірусна хвороба може виявлятися у вигляді менингоенцефалорадикулоневриту, але провідним є синдром серозного менингіту [16, 22, 26].

Інкубаційний період ентеровірусної хвороби триває 2—14 днів. Захворювання починається гостро з вираженого інтоксикаційного синдрому. Тривалість гарячки не перевищує 10—14 днів. Пацієнти переважно збуджені, хоча інколи загальмовані. Зазвичай обличчя у хворих гіперемоване, спостерігають ін'єкцію склер, шкіра суха, можливий поліморфний висип, який часто є причиною діагностичних помилок. Можливе порушення сну. Основним виявом захворювання є головний біль з локалізацією в лобно-тім'яній ділянці. Менінгеальних симптомів може не бути або вони можуть бути виражені незначно, особливо у хворих на легкі та середньотяжкі форми. Виражений менінгеальний синдром розвивається у 80% пацієнтів. У деяких хворих спостерігаються судоми, слабко виражена анізорефлексія, асиметрія мімічних м'язів, порушення конвергенції, анізокорія. Можливе поєднання менингіту з іншими формами ентеровірусної хвороби [10, 20, 22].

Для ентеровірусної хвороби, зокрема для менингіту, характерний двохвильовий перебіг, тобто через 5—7 днів настає так званий світлий період, коли пацієнт відзначає виражену позитивну динаміку, але згодом його стан знову різко погіршується. Хвилеподібний перебіг більш характерний для дітей [8, 23].

Перебіг серозного менингіту ентеровірусної етіології зазвичай доброякісний. На 3-тю—5-ту добу зникають загальнономозкові симптоми. Склад ліквору нормалізується через 2—3 тиж. Досить часто захворювання не потребує лікування і настає самовиліковування. Після перенесеного менингіту може розвинути астенічний синдром [1, 2, 21, 28].

Діагноз ентеровірусного менингіту має ґрунтуватися на анамнезі захворювання та епідеміологічному анамнезі, клінічній картині, а також результатах фізичного обстеження пацієнта, аналізу ліквору (вміст

білка, глюкози, плеоцитоз, ідентифікація збудника за допомогою ПЛР та серологічної діагностики). Методи нейровізуалізації для діагностики ентеровірусного менингіту неінформативні й можуть застосовуватися у разі підозри на ентеровірусний енцефаліт [27].

Під час аналізу ліквору можна виявити такі зміни: ліквор зазвичай прозорий, безбарвний, цитоз — 50—500 клітин, переважно за рахунок лімфоцитів. У загальному аналізі крові можливий помірний лейкоцитоз із незначним нейтрофільним зсувом лейкоцитарної формули, прискорення ШОЕ [1, 8, 16, 22, 23, 26].

Для специфічної вірусологічної діагностики ентеровірусних менингітів відбирають зразки цереброспінальної рідини, калу, змиви з носоглотки, а також зразки крові для моніторингу наростання титру специфічних антитіл.

Вірусологічний метод із використанням культури клітин — найінформативніший у діагностиці ентеровірусного менингіту. Проте це дослідження тривале (у середньому — 28 днів) і не завжди ефективне. Особливо тяжко виділити ентеровіруси зі спинномозкової рідини, що при ураженнях ЦНС є основним діагностичним маркером. Ще однією проблемою є виділення ентеровірусів у здорових носіїв або осіб із хронічною персистентною формою ентеровірусної хвороби, тому що такий стан не супроводжується утворенням повноцінних вірусів [29].

Останніми роками для діагностики ентеровірусної хвороби загалом і менингіту зокрема широкого застосування набув метод ПЛР, який має високу чутливість і специфічність. Якщо кількість вірусного матеріалу в зразках, які досліджують, менша за рівень детекції ПЛР, то використовують модифікацію ПЛР, яка дає змогу збільшити чутливість методу в 10 тис. разів [21, 29], — вкладену ПЛР.

Не втратили свого значення серологічні методи діагностики — виявлення специфічних антитіл методами імуноферментного аналізу або імунофлюоресценції. До ранніх маркерів ентеровірусної хвороби належать IgA і IgM. Вони з'являються в гострий період, їх можна виявити з перших днів захворювання. Найвищий рівень виявляють через 14—20 днів. Згодом можна виявити IgG, наростання титру характерне з 14-го дня захворювання. Дослідження проводять за методом парних сироваток. Для діагностики ентеровірусної хвороби суттєвим вважають підвищення титру антитіл у сироватці крові в 4 рази [27, 29].

Великою проблемою як для лікарів, так і для пацієнтів, є відсутність ефективної етіотропної терапії ентеровірусних менингітів. Тому провідну роль у лікуванні таких пацієнтів відіграє адекватна патогенетична терапія.

Є повідомлення про застосування препаратів інтерферонів [2, 21, 27, 28]. Резистентність до інтерферону у вірусів не виникає. Застосовують переважно  $\alpha$ -інтерферони, хоча доказова база ефективності цих засобів низька.

Ще один напрям етіотропної терапії ентеровірусних менінгітів є застосування імуноглобулінів. Більшість публікацій обґрунтовують використання імуноглобулінів за стандартною схемою лікування у новонароджених або в осіб із природженим або набутим імунодефіцитним станом. Досвід застосування імуноглобулінів як етіотропної терапії невеликий. Їх ефективність не підтверджено рандомізованими контрольованими дослідженнями [1, 20, 21].

Лікарським засобом, на який покладали найбільші надії, був плеконарил, який належить до групи капсидінгібувальних препаратів. Донедавна його широко застосовували як етіотропний засіб для лікування ентеровірусних менінгітів. Висновки рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень свідчили про те, що плеконарил виявляє високу протівірусну активність щодо риновірусів та ентеровірусів людини, має високу біодоступність (майже 70%) після перорального застосування, скорочує тривалість менінгеальних симптомів у дітей на 2 дні. Проте після детального вивчення та проведення другого етапу незалежних досліджень плеконарилу Комітет з протівірусних препаратів Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) у 2002 р. заборонив його використання як для етіотропного лікування, так і для профілактики ентеровірусної хвороби. Це було обґрунтовано тим, що за період із 1997 р. до 2000 р. за результатами трьох великих рандомізованих досліджень, організованих FDA, не доведено ефективності цього препарату, але виявлено велику кількість побічних ефектів, особливо у жінок [2, 21, 27, 28].

У Львівській області в 2013 р. зареєстровано спалах ентеровірусної хвороби. На стаціонарному лікуванні перебували 526 пацієнтів з виявами цієї хвороби, з них 480 дітей, у яких спостерігали діарейний синдром, вияви герпангїни, екзантему на долонях і стопах, симптоми менінгіту. У більшості хворих дітей з калу виділено вірус ECHO. Також зареєстровано спалахи у родинах.

За період з липня до серпня 2013 р. у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні на стаціонарному лікуванні у діагностичному відділенні перебували 46 пацієнтів із діагнозами ентеровірусний, вірусний та/або серозний менінгіт. Аналіз медичних карток пацієнтів показав, що серед них переважали міські жителі (29 (63%)). Жінок серед госпіталізованих було 26 (56,5%), чоловіків — 20 (43,5%).

У більшості хворих на ентеровірусний менінгіт виявлено менінгеальний синдром (у 39 (84,7%)). Так, інтенсивний головний біль спостерігали у 43 (93,5%) хворих, блювання — у 38 (82,6%), гарячку 38 °C і вище — у 32 (69,6%), порушення свідомості (загальмованість, сопор, кома) — у 5 (10,8%), менінгеальні симптоми — у 42 (91,3%).

Серед хворих з менінгеальними симптомами найчастіше спостерігали ригідність потиличних м'язів — у 42 (100%), симптом Керніга — у 23 (54,7%). Патологічних симптомів, ознак ураження черепних нервів, а також інших ознак, які б свідчили про ураження речовини головного мозку, не виявлено в жодного хворого.

Серозний менінгіт поєднувався з характерними для ентеровірусної хвороби ураженнями шкіри у 4 (8,7%) хворих, з міальгією — у 30 (65,2%), з герпангїною — у 27 (58,7%).

Патологічні зрушення в лікворі характеризувалися лімфоцитарним плеоцитозом у 42 (91,3%) хворих: плеоцитоз 10—50 клітин/мкл виявлено у 8 (17,4%), 51—200 клітин/мкл — у 16 (34,8%), 201—500 клітин/мкл — у 9 (19,6%), 501—1000 клітин/мкл — в 11 (23,9), понад 1000 клітин/мкл — у 2 (4,3%); рівень білка в лікворі 0,33—0,44 г/л — у 29 (63%), 0,45—1,0 г/л — у 14 (30,4%), понад 1,0 г/л — у 3 (6,6%).

Середня тривалість лікування хворих на ентеровірусний менінгіт становила (15 ± 2) доби: в 1 хворого — менше ніж 10 діб, у 42 (91,3%) — 10—20 діб, у 3 (6,6%) — 21—30 діб.

### Висновки

Невирішеним питанням діагностики ентеровірусної хвороби взагалі і менінгітів зокрема є відсутність оперативної вірусологічної діагностики, що ускладнює своєчасну верифікацію діагнозу.

Для кваліфікованої діагностики та адекватного лікування ентеровірусної хвороби в Україні необхідно розробити клінічні рекомендації та стандарти надання медичної допомоги.

У лікуванні ентеровірусної хвороби не виправдано часто застосовують антибіотик у разі відсутності даних щодо бактеріальних ускладнень.

Дотримання епідеміологічного нагляду за вірусносіями та своєчасне виявлення хворих на різні форми ентеровірусної хвороби — важлива ланка профілактики масштабних спалахів захворювання.

### Література

1. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. — К.: Здоров'я, 2001. — Т. 1. — 854 с.
2. Усачова О. В., Миронова К. С., Фірюліна О. М., Сиволап В. К. Сучасні клініко-лабораторні особливості ентеровірусних менінгітів // Патол. — 2014. — № 1. — С. 76—79.
3. Abu Bakar S., Chee H. Y., Al-Kobaisi M. F. et al. Identification of enterovirus 71 isolates from an outbreak of hand, foot and mouth disease (HFMD) with fatal cases of encephalomyelitis in Malaysia // Virus Res. — 1999. — Vol. 61. — P. 1—9.
4. Amvrosieva T. V., Paklonskaya N. V., Biazruchka A. A. et al. Enteroviral infection outbreak in the Republic of Belarus: principal char-

- acteristics and phylogenetic analysis of etiological agents // *Cent Eur. J. Publ. Health.* — 2006. — Vol. 14 (2). — P. 67—73.
5. Antero Airaksinen The VP1 intracapsid hook and uncoating of enteroviruses. University of Helsinki, 2000. — 65 p.
  6. Benschop K., Minnaar R., Koen G. et al. Detection of human enterovirus and human parechovirus (HPeV) genotypes from clinical stool samples: polymerase chain reaction and direct molecular typing, culture characteristics, and serotyping // *Diagn. Microbiol. Inf. Dis.* — 2010. — Vol. 68. — P. 166—173.
  7. Callen J., Paes B. A. A case report of a premature infant with coxsackie B1 meningitis // *Adv. Neonat. Care.* — Vol. 7. — P. 238—247.
  8. Cherry J. D., Krogstad P. Enterovirus and parechovirus infections // *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* / Ed. by J. S. Remington, J. O. Klein, C. B. Wilson et al. — 7th ed. — Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011. — P. 756.
  9. Chomel J.-J., Antona D., Thouvenot D., Lina B. Three ECHO virus serotypes responsible for outbreak of aseptic meningitis in Rhône-Alpes Region France // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 22. — P. 191—193.
  10. Dalldorf G., Gifford R. Clinical and epidemiologic observations of Coxsackie-virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 1951. — Vol. 244 (23). — P. 868—873.
  11. David R. Chadwick Viral meningitis // *Br. Med. Bull.* — 2005. — Vol. 75—76. — P. 1—14.
  12. De Lamballerie E., Zandotti X. et al. Prospective investigation of a large outbreak of meningitis due to echovirus 30 during summer 2000 in Marseilles, France. Bernit // *Medicine.* — 2004. — Vol. 83 — P. 245—253.
  13. Desmond R. A., Accortt N. A., Talley L. A. et al. Enteroviral meningitis: Natural history and outcome of pleconaril therapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50 (7). — P. 2409—2414.
  14. Dos Santos D., Skraba I., Oliveira D. et al. Enterovirus meningitis in Brazil, 1998—2003 // *J. Med. Virol.* — 2006. — Vol. 78. — P. 98—104.
  15. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm — 2012 // Meningitis outbreak, Suceava county, Romania, June 2012. — P. 1—5.
  16. Fitch M., van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis // *The Lancet Infect Diseases.* — 2007. — Vol. 7. — P. 191—200.
  17. Hong-ling Wen, Lu-ying Si, Xiao-jing Yuan et al Complete genome sequencing and analysis of six enterovirus 71 strains with different clinical phenotypes // *Virology.* — 2013. — Vol. 10. — P. 2—11.
  18. Hye-Jin Kim, Byoung-hak Kang, Seoyeon Hwang et al. Epidemics of viral meningitis caused by echovirus 6 and 30 in Korea in 2008 // *Virology.* — 2012. — Vol. 9. — P. 2—7.
  19. Joki-Korpela P., Hyypia T. Parechoviruses, a novel group of human picornaviruses // *Ann. Med.* — 2001. — Vol. 33 (7). — P. 466—471.
  20. Joseph L. Melnick history and epidemiology of hepatitis A Virus // *J. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 171. — P. 2—8.
  21. Kupila L., Vuorinen T., Vainionpää R. et al. Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 40 — P. 982—987.
  22. Kupila L., Vuorinen T., Vainionpää R. et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population // *Neurology.* — 2006. — Vol. 66. — P. 175—180.
  23. Lee B.E, Dele D. H. Aseptic meningitis // *Current Opinion in Infectious Diseases Journal.* — 2007. — Vol. 20 — P. 272—277.
  24. Lemey P., van der Donck I., Beuselink K. Molecular typing and epidemiology of enteroviruses identified from an outbreak of aseptic meningitis in Belgium during the summer of 2000 // *J. Med. Virol.* — 2003. — Vol. 70. — P. 420—429.
  25. Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity Centers for Disease Control and Prevention (CDC). — United States, 2003 // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* — 2003. — Vol. 52. — P. 761.
  26. Sawyer M. H. Enterovirus infections: diagnosis and treatment // *Current Opinion in Pediatrics.* — 2001. — Vol. 13. — P. 65—69.
  27. Steiner I., Budka H., Chaudhuri A. et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management // *Eur. J. Neurol.* — 2010. — Vol. 17 — P. 999—1009.
  28. Timoshenko V. S., Polushin O. G.. Clinicopathologic manifestations of enterovirus coxsackie infection of adults // *Pacific Med. J.* — 2003. — Vol. 2. — P. 61—63.
  29. Wessely R., Henke A., Zell R. et al. Transgenic expression of replication-estricted enteroviral genomes in heart muscle induces defective excitation-contraction coupling and dilated cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 1444—1453.
  30. Wexler P. et al. Encyclopedia of toxicology. — Oxford: Elsevier Academic press, 2005. — Vol. 2.

А. Я. ОРФИН, А. М. ЗАДОРЖНЫЙ, Н. М. ПРИКУДА

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

## Энтеровирусный менингит — многогранная проблема современной инфектологии

По данным зарубежной и отечественной литературы изучены клинико-эпидемиологические особенности течения энтеровирусного менингита. Освещены современные направления в его диагностике и лечении. Описаны случаи вспышки менингита энтеровирусной этиологии в разных странах. Проанализировано течение энтеровирусного менингита у 46 взрослых больных, госпитализированных во время вспышки в 2013 г., по данным архива Львовской областной инфекционной клинической больницы.

**Ключевые слова:** энтеровирус, энтеровирусная болезнь, вспышка, менингит.

A. Ya. ORFIN, A. M. ZADOROZHNYI, N. M. PRYKUDA

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

## Enteroviral meningitis as a many-sided problem of modern Infectology

This article based on the analysis of foreign and national literature studies clinical and epidemiological features of enteroviral meningitis, provides modern methods of its diagnostics and treatment. The most numerous outbreaks of enteroviral meningitis in different countries of the world are described. The course of enteroviral meningitis of 46 adult patients, who were hospitalized during the outbreak of 2013, are analyzed using the data of Lviv Regional Infectious Diseases Clinical Hospital Archive.

**Key words:** enterovirus, enterovirus disease, outbreak, meningitis.



Л. С. МІЛЕВСЬКА-ВОВЧУК

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## Вибір оптимального методу оцінки больового синдрому в пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом

**Мета** — обрати оптимальний метод оцінки больового синдрому в пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом для ефективного використання у повсякденній клінічній практиці.

**Матеріали і методи.** Обстежено 90 пацієнтів із дорсопатіями (код M40-M54 за МКХ-10). Діагноз встановлювали на підставі даних клініко-неврологічного та нейровізуалізаційного обстеження. Оцінку якісних та кількісних характеристик болю проведено за допомогою візуально-аналогової шкали, опитувальника Мак-Гілла (McGill Pain Questionnaire, 1975) та короткого опитувальника болю (Brief Pain Inventory, 1994).

**Результати.** В усіх пацієнтів провідним був хронічний поперековий больовий синдром різної інтенсивності. Захворювання характеризувалося хронічним перебігом з періодичними загостреннями. Переваги візуально-аналогової шкали: доступність, простота у застосуванні, швидкість виконання (до 1 хв), недоліки: визначення лише інтенсивності болю та відсутність інформації про його якісні характеристики. Опитувальник Мак-Гілла дає змогу оцінити не лише кількісну, а і якісну характеристику больового синдрому (сенсорний, афективний та евалюативний). Час, витрачений на оцінку болю, становив від 5 до 15 хв. Недоліки методу: містить терміни, не завжди зрозумілі пацієнтам, на результати впливають висока тривожність та особливості психотипу пацієнта. Переваги короткого опитувальника болю: швидкість та простота виконання (час, витрачений пацієнтом, — близько 5 хв), можливість застосування у пацієнтів різного віку та різних за соціальним станом, дає змогу оцінити не лише інтенсивність болю, а і його вплив на якість життя пацієнта.

**Висновки.** Одним з найоптимальніших методів оцінки больового синдрому в пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом можна вважати короткий опитувальник болю, який дає змогу оцінити інтенсивність болю та його вплив на якість життя пацієнта. Опитувальник Мак-Гілла можна використовувати для оцінки не лише болю, а й емоційного стану пацієнта. Візуально-аналогову шкалу доцільно застосовувати в умовах обмеженого часу та за потреби систематичної оцінки болю.

**Ключові слова:** хронічний поперековий больовий синдром, візуально-аналогова шкала, опитувальник Мак-Гілла, короткий опитувальник болю, якісна та кількісна оцінка болю.

За даними ВООЗ, поширеність так званого хронічного поперекового больового синдрому (low back pain) в економічно розвинених країнах досягає розмірів пандемії та є важливою медичною і соціально-економічною проблемою [5, 14, 15, 17]. Зазначена патологія — третя за частотою (після респіраторних захворювань та малих травм) причина звернень до лікаря і госпіталізації [6, 8, 13], а також одна з найчастіших причин обмеження фізичної активності та інвалідизації пацієнтів

віком до 45 років [6—8]. Кількість пацієнтів, які страждають на хронічний поперековий больовий синдром, зростає з віком і становить, за даними епідеміологічного дослідження Міжнародної асоціації вивчення болю (IASP), 56 % серед осіб віком понад 60 років.

Часто хронічний поперековий больовий синдром супроводжується депресією, постійною тривогою за власне здоров'я, страхом перед інвалідизацією та призводить до розвитку астено-депресивних, іпохондричних, сенестопатичних виявів та соматоформних розладів. Вони не лише

© Л. С. Мілевська-Вовчук, 2016

модулюють сприйняття больового синдрому, а й впливають на загальне функціонування та різні аспекти якості життя [7, 10, 18]. На розвиток симптомокомплексу психоемоційної недостатності з відповідними неврологічними, вегетативними та соматичними виявами впливає низка чинників (гендерні, етнічні, гормональні, генетичні, емоційний та фізичний стан пацієнта, особливості психотипу, які визначають реакцію на біль). Наприклад, екстраверти під час больових відчуттів яскраво виражають і демонструють емоції, інтраверти замикаються в собі та є чутливішими до больових подразників.

Таким чином, проблема об'єктивізації болю — одна із найскладніших у клінічній практиці сімейного лікаря, лікаря-невролога та фахівців інших спеціальностей [12]. Для адекватної оцінки ступеня тяжкості пацієнта, визначення обсягу знеболювальної терапії [19, 20], аналізу ефективності проведеного лікування, визначення ступеня непрацездатності та якості життя пацієнта проводять кількісне вимірювання та якісну оцінку болю за допомогою загальноприйнятих опитувальників, шкал і таблиць [1—4]. До найпоширеніших належать візуально-аналогова шкала (ВАШ, Visual Analog Scale, VAS), опитувальник Мак-Гілла (McGill Pain Questionnaire, MPQ, 1975) та короткий опитувальник болю (Brief Pain Inventory, 1994) [9, 16].

**Мета роботи** — обрати оптимальний метод оцінки больового синдрому в пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом для ефективного використання у повсякденній клінічній практиці.

### Матеріали і методи

Обстежено 90 пацієнтів із дорсопатіями (код M40-M54 за Міжнародною класифікацією хвороб-10), які перебували на стаціонарному лікуванні у Тернопільській обласній клінічній комунальній психоневрологічній лікарні. Діагноз дорсопатій (больових синдромів у ділянці тулуба та кінцівок невісцеральної етіології, пов'язаних із дегенеративними захворюваннями хребта) встановлювали на підставі даних клініко-неврологічного та нейровізуалізаційного обстеження (рентгенівської комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії хребта). В усіх пацієнтів захворювання характеризувалося хронічним перебігом з періодичними загостреннями, провідним був больовий синдром різного ступеня вираження.

Середній вік пацієнтів —  $(61,55 \pm 0,85)$  року. Чоловіків було 42 (46,7%), жінок — 48 (53,3%).

Дизайн дослідження передбачав детальний збір анамнезу (наявність супутніх захворювань, шкідливих звичок, щоденна фізична активність, особливості виробничої діяльності, перенесені хірургічні втручання, ступінь стійкої втрати працездатності), проведення загальноклінічного та неврологічного обстеження, визначення провідного неврологічного синдрому або їх поєднання.

У всіх пацієнтів оцінено якісні та кількісні характеристики болю за допомогою загальноприйнятих методів:

- ВАШ — шкали, яка передбачає асоціацію вираженості болю із довжиною відрізка з градуванням від 0 до 10. Пацієнт обирає цифру, яка, на його думку, найбільше відповідає силі больового відчуття. При аналізі вираженості болю використовують загальноприйнятну градацію ступеня тяжкості болю: слабкий біль (1—3 бали), помірний (4—6 балів), виражений (7—10 балів). В основі градації лежить наявність меж категорій тяжкості болю, при яких відбуваються якісні та кількісні зміни характеру впливу болю на основні параметри якості життя. При динамічній оцінці зміна інтенсивності болю вважається об'єктивною та істотною, якщо значення ВАШ відрізняється від попереднього більш ніж на 13 мм [16];

- опитувальник Мак-Гілла, який є анкетною з різними характеристиками болю. Якісні особливості болю (78 слів) розподілено на 20 класів (субшкал), об'єднаних у 3 великі групи: 1) сенсорно-дискримінативні (ноцицептивні шляхи проведення), 2) мотиваційно-афективні (ретикулярна формація та лімбічні структури), 3) когнітивно-оцінювальні (кора головного мозку). Пацієнт обирає позиції (дескриптори), які відповідають його відчуттям на цей момент у будь-якому із 20 підкласів (необов'язково у кожному, але лише одне слово у підкласі). Кожне обране слово має числовий показник, який відповідає порядковому номеру слова у підкласі. Результати опитувальника можна проаналізувати за кожною групою параметрів (сенсорна, афективна, оцінювальна та багатоаспектна). Вираховують два основних показники: індекс кількості вибраних дескрипторів (ІКВД) (сума обраних слів) та ранговий індекс болю (РІБ) (сума порядкових номерів дескрипторів у субкласах). Результати опитування можуть бути використані для оцінки болю та емоційного стану пацієнта;

- короткий опитувальник болю, розроблений у 1994 р. професором С. Cleeland, дає змогу оцінити тяжкість больового синдрому за допомогою обчислення середнього арифметичного із суми балів чотирьох 10-бальних шкал, які оцінюють інтенсивність больового синдрому протягом останньої доби (найслабший, помірний та найсильніший) і на момент обстеження. Вплив больового синдрому на якість життя оцінюють шляхом вирахування середнього арифметичного із суми балів семи 10-бальних шкал оцінки різних аспектів повсякденного життя пацієнтів (сон, настрій, здатність працювати та отримувати задоволення тощо)

Усі зазначені шкали використовують у клінічній практиці у різних країнах. Вони зарекомендували себе як надійні, валідні й чутливі інструменти кількісної та якісної оцінки болю, а також є простими у застосуванні, не потребують особливих умов та спеціальної підготовки особи, яка проводить тестування.

Т а б л и ц я

**Характеристика больового синдрому за опитувальником Мак-Гілла у пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом, бали**

Показник	Результат
Сенсорний ІКВД	2,77 ± 0,11
Афективний ІКВД	3,47 ± 0,57
Сенсорний РІБ	6,55 ± 0,10
Афективний РІБ	3,41 ± 0,07
Евалюативний РІБ	2,94 ± 0,07
Сумарний ІКВД	12,71 ± 0,53
Сумарний РІБ	11,44 ± 0,17

**Результати та обговорення**

Основні скарги пацієнтів: біль у попереку (100%), іррадіація болю в одну чи обидві нижні кінцівки (80%), порушення сну внаслідок вираженого больового синдрому (30%), зміна настрою та зниження працездатності (76,7%).

У всіх пацієнтів провідним був хронічний поперековий больовий синдром різної інтенсивності. Захворювання характеризувалося хронічним перебігом з періодичними загостреннями.

Аналіз результатів оцінки за ВАШ виявив наявність болю легкого ступеня у 33 (36,7%) пацієнтів (у середньому — (2,61 ± 0,09) бала), помірного болю — у 33 (36,7%) ((5,24 ± 0,13) бала) і вираженого болю — у 24 (26,7%) ((8,67 ± 0,18) бала).

При використанні цього методу виявлено його переваги: доступність для статистичної обробки, простота у застосуванні незалежно від віку, рівня освіти та соціального статусу пацієнтів, швидкість виконання — до 1 хв. Систематичне вимірювання болю за допомогою ВАШ дає змогу оцінити динаміку болю та ефективність лікування.

До недоліків слід віднести визначення лише інтенсивності болю та відсутність інформації про його якісні характеристики. У кількісній оцінці болю виявлено індивідуальні відмінності. Так, деякі пацієнти оцінюють біль у 10 балів лише за умови, що він досягне такого ступеня вираження, за якого вони можуть втратити притомність. Інші навіть нерізно виражений біль оцінюють у 10 балів, залишаючись при цьому спокійними і розслабленими. Очевидно, така цифрова система оцінки болю має певні межі надійності.

Дані опитувальника Мак-Гілла дали змогу отримати детальну характеристику больового синдрому (таблиця).

Оцінка результатів дає змогу отримати не лише кількісну, а і якісну характеристику больового синдрому, а саме — оцінити ІКВД та значущість слів-дескрипторів (РІБ). Сенсорна шкала (1—13 підкласи) аналізує біль у термінах механічної або термічної дії. Афективна шкала (14—19 підкласи) відображує

емоційний аспект болю в термінах напруження, страху, гніву або вегетативних виявів. Евалюативна шкала (20-й підклас) є суб'єктивною оцінкою інтенсивності болю пацієнтом. Час, затрачений на оцінку болю за цією шкалою, становив від 5 до 15 хв.

Використання зазначеного методу має певні недоліки. Так, опитувальник містить терміни, які не завжди зрозумілі для широкого загалу пацієнтів (біль, що супроводжується посмикуванням та затерпанням тощо) і доводиться роз'яснювати їх зміст. Окремі субшкали дуже схожі між собою, і це утруднює вибір дескриптора пацієнтом, який має обрати лише одне слово у підкласі. На результати опитувальника можуть вплинути висока тривожність та особливості психотипу пацієнта.

За даними короткого опитувальника болю, на момент обстеження біль легкого ступеня діагностовано у 33 (36,7%) пацієнтів (у середньому — (2,61 ± 0,09) бала), помірний біль — у 33 (36,7%) ((5,24 ± 0,13) бала), біль вираженого ступеня — у 24 (26,7%) відповідно ((8,67 ± 0,18) бала). Цей опитувальник дав змогу виявити найсильніший (у середньому (6,68 ± 0,12) бала) та найслабший ((2,7 ± 0,11) бала) біль, який пацієнти відчували протягом останньої доби. За даними цієї шкали можна встановити, як інтенсивність болю впливала на якість життя пацієнта через різні чинники: повсякденну активність (у середньому (5,29 ± 0,16) бала), зміни настрою ((5,02 ± 0,16) бала), здатність рухатися ((2,36 ± 0,10) бала), виконувати домашню роботу ((4,11 ± 0,15) бала), стосунки з оточенням ((1,63 ± 0,12) бала), сон ((5,77 ± 0,14) бала), здатність отримувати задоволення ((6,82 ± 0,12) бала).

Головні переваги зазначеного тесту — швидкість та доступність у виконанні (час, витрачений пацієнтом, становив близько 5 хв), можливість його застосування у пацієнтів різного віку та різних за соціальним станом. Опитувальник дає змогу оцінити не лише інтенсивність болю, а і його вплив на якість життя, що є важливим критерієм у світовій медичній практиці як показник загального стану пацієнта, ефективності лікувальних та реабілітаційних заходів, прогностичний критерій наслідку захворювання, а також як фармакоекономічний критерій випробування нових медичних технологій.

**Висновки**

Згідно з отриманими результатами одним з найоптимальніших методів оцінки больового синдрому в пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом є короткий опитувальник болю, який дає змогу оцінити інтенсивність болю та його вплив на якість життя пацієнта.

Опитувальник Мак-Гілла можна використовувати для оцінки не лише болю, а й емоційного стану пацієнта.

Візуально-аналогову шкалу доцільно застосовувати в умовах обмеженого часу та за потреби систематичної оцінки болю.

## Література

1. Бывальцев В. А., Белых Е. Г., Сорокичкин В. А., Арсентьева Н. И. Использование шкал и анкет в вертебрологии // Журн. неврол. и психиатрии. — 2011. — Вып. 2, № 9. — С. 51—56.
2. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. — М.: Изд-во РАМН, 2011. — 512 с.
3. Данилов А., Данилов Ал. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: АММ Пресс, 2012. — 568 с.
4. Петрова Л. Г., Марочков А. В., Якимов Д. А. Возможности количественной оценки переносимости боли // Вестн. оториноларингол. — 2009. — № 5. — С. 49—51.
5. Сапон Н. А. Нейропсихологические критерии оценки невропатического болевого синдрома // Укр. нейрохірург. журн. — 2005. — № 1. — С. 34—40.
6. Шкробот С. І., Сагайдак Л. О., Шкробот Л. В. Вікові особливості перебігу вертеброгенних больових синдромів // Вісн. наук. больових досліджень. — 2010. — № 2. — С. 83—86.
7. Шкробот С. І., Сохор Н. Р. Диференційований підхід у лікуванні хворих із неврологічними проявами поперекового остеохондрозу // Міжнар. неврол. журн. — 2009. — № 3 (25). — С. 20—26.
8. Шкробот С. І., Гара І. І., Боронілова В. В. та ін. Етапи реабілітації хворих із больовими синдромами при остеохондрозі шийного та поперекового відділів хребта // Вісн. наук. досліджень. — 2009. — № 4 (53). — С. 44—46.
9. Aicher B., Peil H., Peil B., Diener H. C. Pain measurement: Visual Analogue Scale (VAS) and Verbal Rating Scale (VRS) in clinical trials with OTC analgesics in headache // Cephalalgia. — 2012 Feb. — Vol. 32 (3). — P. 185—197.
10. Breen A. C., Carr E., Langworthy J. E. et al. Back pain outcomes in primary care following a practice improvement intervention: a prospective cohort study // BMC Musculoskelet Disord. — 2011. — N 12. — P. 28.
11. Breivik H., Borchgrevink C., Allen S. M. et al. Assessment of pain // Br. J. Anaesth. — 2008. — Vol. 101 (1). — P. 17—24.
12. Cole A. J., Herring A. S. Low back pain handbook. A guide for the practicing clinician. — 2nd ed. — 2003. — 584 p.
13. Coole C., Watson P. J., Drummond A. Low back pain patients' experiences of work modifications; a qualitative study // BMC Musculoskelet Disord. — 2010. — N 11. — P. 277.
14. Haig A. J., Wallbom A., Hill P. G. et al. Low back pain // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1644—1645.
15. Harms M. C., Peers Ch. E., Chase D. Low back pain: what determines functional outcome at six months? An observational study // BMC Musculoskelet Disord. — 2010. — N 11. — P. 236.
16. Hawker G. A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain // M. Arthritis Care Res (Hoboken). — 2011. — Vol. 63. — P. S240—252.
17. Janwantanakul P., Pensri P., Moolkay P., Jiamjarasrangsi W. Development of a risk score for low back pain in office workers — a cross-sectional study // BMC Musculoskelet Disord. — 2011. — P. 97—102.
18. Lambeek L. C., Bosmans J. E., Van Royen B. J. et al. Effect of integrated care for sick listed patients with chronic low back pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial // BMJ. — 2010. — Vol. 341. — P. 6414.
19. Prager J., Deer T., Levy R. et al. Best practices for intrathecal drug delivery for pain // Neuromodulation. — 2014. — Vol. 17 (4). — P. 354—372.
20. Ver Donck A., Vranken J. H., Puylaert M. et al. Intrathecal drug administration in chronic pain syndromes // J. Pain Pract. — 2014. — Vol. 14 (5). — P. 461—476.

Л. С. МИЛЕВСКАЯ-ВОВЧУК

ВГУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

## Выбор оптимального метода оценки болевого синдрома у пациентов с хроническим поясничным болевым синдромом

**Цель** — выбрать оптимальный метод оценки болевого синдрома у пациентов с хроническим поясничным болевым синдромом для эффективного использования в повседневной клинической практике.

**Материалы и методы.** Обследовано 90 пациентов с дорсопатиями (код M40-M54 по МКБ-10). Диагноз устанавливали на основании данных клиничко-неврологического и нейровизуализационного обследования. Оценку качественных и количественных характеристик боли провели с помощью визуально-аналоговой шкалы, опросника Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, 1975) и короткого опросника боли (Brief Pain Inventory, 1994).

**Результаты.** У всех пациентов ведущим был хронический пояснично-крестцовый болевой синдром разной интенсивности. Заболевание характеризовалось хроническим течением с периодическими обострениями. Преимущества визуально-аналоговой шкалы: доступность, простота применения, скорость выполнения (до 1 мин), недостатки: определение только интенсивности боли и отсутствие информации о его качественных характеристиках. Опросник Мак-Гилла позволяет оценить не только количественную, но и качественную характеристику болевого синдрома (сенсорный, аффективный и эвалюативный). Время, затраченное на заполнение опросника, составляло от 5 до 15 мин. Недостатки метода: содержит термины, которые не всегда понятны пациентам, на результаты влияют высокая тревожность и особенности психотипа пациента. Преимущества короткого опросника боли: скорость и простота выполнения (время, затраченное пациентами, составляло около 5 мин), возможность применения у пациентов разного возраста и разных по социальному положению, позволяет оценить не только интенсивность боли, но и ее влияние на качество жизни пациента.

**Выводы.** Одним из оптимальных методов оценки болевого синдрома у пациентов с хроническим пояснично-крестцовым болевым синдромом является короткий опросник боли, который позволяет оценить интенсивность боли и ее влияние на качество жизни пациента. Опросник Мак-Гилла можно использовать для оценки не только боли, но и эмоционального состояния пациента. Визуально-аналоговую шкалу целесообразно применять в условиях ограниченного времени и при необходимости систематической оценки боли.

**Ключевые слова:** хронический пояснично-крестцовый болевой синдром, визуально-аналоговая шкала, опросник Мак-Гилла, короткий опросник боли, качественная и количественная оценка боли.

L. S. MILEVSKA-VOVCHUK

I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Health Ministry of Ukraine

## Choice of optimal method for pain assessment in patients with chronic low back pain

**Objective** — to choose the best method for pain assessment in patients with chronic low back pain for effective use in daily clinical practice.

**Methods and subjects.** The study involved 90 patients with dorsopathy (code M40-M54 for ICD-10). Diagnosis was based on clinical neurological examination and data of neuroimaging. Evaluation of qualitative and quantitative characteristics of pain was performed by means of Visual Analog Scale (VAS), McGill Pain Questionnaire (MPQ, 1975) and Brief Pain Inventory (BPI, 1994).

**Results.** A leading syndrome was chronic low back pain of different intensity. The disease was characterized by chronic course with periodic exacerbations. The usage of VAS has demonstrated its following advantages: accessibility, easy in use, short time of performance (1 min). The disadvantages include the determination of only pain intensity and lack of information about its qualitative characteristics. The results of McGill Pain Questionnaire found out not only quantitative but also qualitative characteristics of pain in three areas — sensory, affective and evaluative. The time used for pain assessment according to this scale ranged from 5 to 15 minutes. Among the disadvantages should be noted: questionnaire contains terms that are not always clear and understandable to the general public; some subclasses in scale are very similar, making difficult the choice of correct descriptor; the results of the questionnaire depend on high anxiety and psychotype of the patient. The main advantages of Brief Pain Inventory were availability to patients of different ages and social status and time that was used for its implementation (about 5 minutes). The BPI helped to evaluate not only the intensity of pain, but its influence on quality of life.

**Conclusions.** The best method of pain assessment in patients with chronic low back pain should be chosen according to the clinical situation and its conditions. This comparative analysis of widely used questionnaires and scales for quantitative and qualitative measurement of pain in patients with chronic low back pain can be used during diagnostic search for effective systematic evaluation of pain, to determine the pattern of its dynamics and effectiveness of treatment.

**Key words:** chronic low back pain, Visual Analog Scale, McGill Pain Questionnaire, Brief Pain Inventory, qualitative and quantitative assessment of pain.



М. М. ОРОС

Ужгородський національний університет

## Міофасціальний біль обличчя

Міофасціальні розлади в лицьовій мускулатурі розвиваються за тими самими механізмами, що і в скелетній, і зумовлюють 10—20% больових синдромів обличчя. Механізм розвитку м'язового болю полягає в тому, що на початковому етапі в м'язі виникає залишкове напруження, а потім — постійний локальний гіпертонус. Комплексна терапія передбачає корекцію прикусу та обмеження навантаження на жувальні м'язи (протипоказана жувальна гумка). За наявності тригерних точок у жувальних м'язах добрий ефект забезпечують їх блокада з новокаїном і суха пункція. Показані постізометрична релаксація уражених м'язів, масаж обличчя, фізіотерапія, голкорексотерапія. Для фармакологічної терапії міофасціальної больової дисфункції використовують міорелаксанти (тизанідин, Баклофен), психотропні засоби (транквілізатори та антидепресанти), нестероїдні протизапальні препарати, вітаміни групи В (Неовітам).

**Ключові слова:** біль, міофасціальний синдром, тизанідин.

**М**іофасціальний біль — це біль, який виникає внаслідок порушення функції того або іншого м'яза через його перевантаження. Останніми роками до міофасціальних відносять до 70% больових синдромів у спині.

Міофасціальним болем обличчя називають регіональний м'язово-больовий синдром у ділянці голови та шиї, для якого характерні болючість жувальних і м'яких м'язів та м'язів шиї. Найчастіші симптоми — біль у нижній щелепі, скроневої ділянки, лицьовий біль, біль у вусі, зубний біль, біль у потиличній, лобній і тім'яній ділянках.

Міофасціальні розлади лицьової мускулатури розвиваються за тими самими механізмами, що і в скелетній, і зумовлюють 10—20% больових синдромів обличчя. Механізм розвитку м'язового болю полягає в тому, що на початковому етапі в м'язі виникає залишкове напруження, а потім — постійний локальний гіпертонус. Локальні м'язові гіпертонуси спричиняють короточасні болючі спазми м'язів (крампі), наприклад, спазм м'язів щелепної ділянки при форсованому відкриванні рота. Часто такі гіпертонуси призводять до постійного м'язового напруження і хронічного болю. При

тривалому фіксованому локальному гіпертонусі в спазмованих м'язах виникають вторинні розлади: судинні, обмінні, запальні, що посилює біль. Локальні м'язові гіпертонуси — джерело локального і відображеного болю, тригерні точки (ТТ). На обличчі ТТ найчастіше локалізуються в жувальних м'язах, скроневого, латерального і медіального крилоподібних м'язах.

### Етіологія

До чинників, які спричиняють міофасціальні розлади на обличчі, належать порушення прикусу (синдром Костена), іррадіація болю від м'язів шиї і верхнього плечового поясу, психофізіологічні феномени — напруження м'язів, стискування зубів, скреготіння зубами вночі (бруксизм), тривожність.

Ніючими односторонніми болями постійного характеру, які локалізуються у привушній ділянці та можуть віддавати у вухо, скроню, підщелепну ділянку, шию, посилюються при відкриванні рота і жуванні, клінічно виявляється синдром Костена (дисфункція скронево-щелепного суглоба) [10].

Патологічне положення нижньої щелепи в стані спокою при неправильному прикусі посилює скоротливу активність у жувальних м'язах, що може бути важливим чинником активації міофасціаль-

© М. М. Орос, 2016

них ТТ. Так, на боці передчасного оклюзійного контакту зубів уражаються латеральний і медіальний крилоподібні м'язи, а на протилежному боці — жувальний та скроневий. Відкривання рота обмежене, хоча сам хворий про це може і не знати. У суглобі з'являються хрускіт і клацання.

Для пояснення етіологічного початку дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) існують дві теорії. Одні автори обстоюють теорію оклюзійного дисбалансу, інші — психофізіологічну теорію. За твердженням перших, оклюзійні порушення є першопричиною функціональних розладів у СНЩС, усунення оклюзійного дисбалансу сприяє видужанню або поліпшенню стану пацієнта. Існування хворих з нормальною оклюзією, котрі мають функціональні розлади, свідчить про те, що не лише порушення оклюзії може бути причиною захворювання.

За даними О. Р. Орлова, Шварц, ввівши термін «скронево-нижньощелепний больовий синдром», припустив, що психофізіологічний стан хворого має більше значення, ніж порушення оклюзії [4].

Незалежно від того, що спричиняє спазм, пацієнт починає відчувати біль та обмеження відкривання рота, тобто виникає больова м'язова дисфункція. Виявлені порушення на цій стадії є функціональними. Однобічний спазм одного або кількох жувальних м'язів, особливо латерального крилоподібного, може спричинити легкі зміни в положенні щелепи. Цей стан належить до гострого порушення оклюзії. Якщо патологічне положення нижньої щелепи зберігається протягом декількох днів і більше, то зубощелепна система може значно змінюватися і акомодувати до нової позиції. Цю невідповідність не видно в положенні центральної оклюзії, однак коли спазм припиняється або слабшає і м'язи повертають нижню щелепу до її вихідної позиції, пацієнт відчуває оклюзійну дисгармонію. Зміни в позиції нижньої щелепи, які супроводжуються постійним міоспазмом, можуть спричинити анатомічні порушення суглобових структур аж до дегенеративних змін [2].

Патофізіологічна теорія дисфункціонального больового синдрому СНЩС має переваги, оскільки пояснює початкові ознаки і симптоми, а також виникнення оклюзійної дисгармонії до появи ознак захворювання. Стрес, емоційні чинники, тривога та напруження призводять до м'язової гіперактивності, м'язового спазму і болю.

Для визначення ступеня обмеження відкривання рота зазвичай використовують трьохфаланговий тест: у нормі при повністю відкритому роті між верхніми і нижніми різцями повинні проходити складені разом проксимальні міжфалангові суглоби вказівного, середнього та безіменного пальців. За наявності в жувальних м'язах активних або латентних ТТ відкривання рота можливе на товщину двох проксимальних міжфалангових суглобів. При сильному ураженні цих м'язів рот може бути відкритий максимум на товщину півтора суглоба.

D. G. Simons і J. Travell у 1980 р. опублікували дані про провідні чинники виникнення порушення функцій жувальної мускулатури з больочими ущільненнями та ділянками гіперчутливості — м'язові ТТ [11]. Автори виділяють два періоди — період дисфункції і період хворобливого спазму жувальної мускулатури. Основними причинами виникнення больового синдрому є психоемоційні порушення, які призводять до рефлекторного спазму жувальних м'язів. У спазмованих м'язах виникають болючі ділянки — «куркові» або «тригерні» м'язові зони, з яких біль іррадіює в сусідні ділянки обличчя та шиї. Початок того чи іншого періоду залежить від різних чинників, які діють на жувальну мускулатуру.

М'язовий спазм лежить в основі розвитку дисфункціонального синдрому. Він виникає внаслідок надмірного розтягування, скорочення та стомлення м'язів. Біль від міофасціальних ТТ, розташованих у м'язах шиї і верхнього плечового пояса, може іррадіювати в різні ділянки обличчя (рисунк).

Больовий синдром може виникнути після зубного протезування, коли функція жувальних м'язів не встигає адаптуватися до незвичної оклюзії. Зміни оклюзії можуть спричинити мінімальні по-

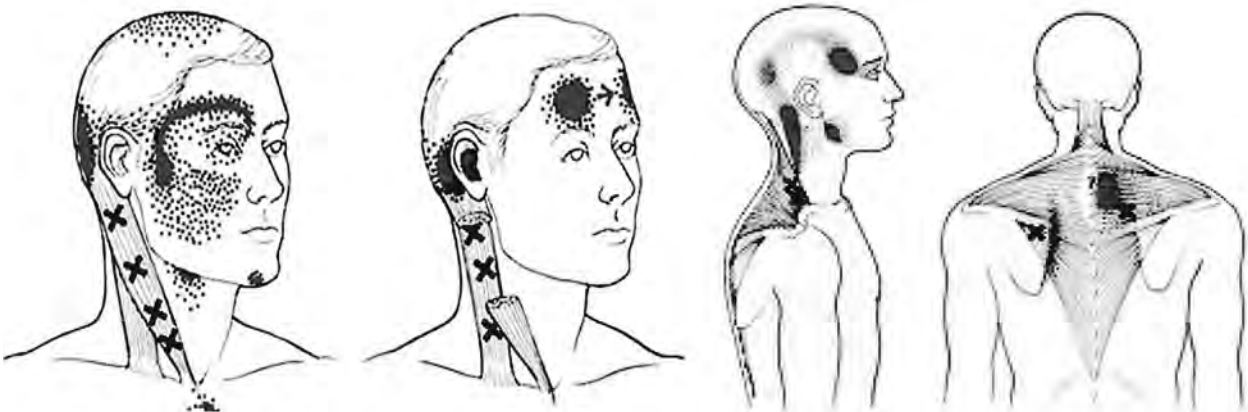


Рисунок. Іррадіація болю в різні частини обличчя при міофасціальних синдромах (за D. G. Simons і J. Travell)

рушення в СНЩС, однак у результаті тривалих незвичайних рухів нижньої щелепи в подальшому призводять до дегенеративних змін в одному або в обох зчленуваннях [4].

Бруксизм (скрегіт зубами) найчастіше спостерігається уві сні, особливо в другій його стадії. Ці патологічні звичні рухи спричиняють перевантаження жувальних м'язів, можуть призвести до виникнення в них ТТ і пролонгувати їх дію. Бруксизм може спостерігатися у хворих з епілепсією. Він належить до параепілептичних феноменів (сноходіння, сноговоріння тощо). Науковці вважають бруксизм парасомнією. Проте значно частіше він виникає у пацієнтів з емоційними розладами.

### **Діагностика міофасціального больового синдрому обличчя**

Скарги, анамнез захворювання та огляд — важливі методи діагностики міофасціального синдрому. Особливе місце у діагностиці відведено пальпації м'язів, яка дає змогу виявити зміни в жувальних м'язах у вигляді болючих ущільнень, у товщі яких визначаються ділянки гіперчутливості — м'язові ТТ, при тисненні на які виникає біль, котрий поширюється на вушну раковину, скроневу ділянку, зуби верхньої і нижньої щелепи. Дуже важливо на етапі пальпації жувальних м'язів та верифікації ТТ визначити глибину залегання останніх. Найчастіше уражується поверхнева частина жувального м'яза. Міофасціальні ТТ, локалізовані в поверхневій частині жувального м'яза, спричиняють біль переважно у нижній щелепі, в нижніх молярах, слизовій оболонці в проекції молярів нижньої щелепи, а також у верхній щелепі. При локалізації міофасціальних ТТ у ділянці переднього краю і верхнього кінця поверхневої частини м'яза біль відбивається у верхніх молярах, слизовій оболонці альвеолярного відростка верхньої щелепи в ділянці жувальної групи зубів і в самій верхній щелепі. Біль у верхній щелепі часто оцінюється хворими як «синусит». ТТ, локалізовані трохи нижче за середину черевця поверхневої частини м'яза, спричиняють біль у нижніх великих корінних зубах і в нижній щелепі. Від ТТ, локалізованої безпосередньо біля прикріплення глибокої частини м'яза до задньої ділянки виличної дуги, біль відбивається в глибокій структурі вуха. Крім того, ця ТТ може спричинити дзвін у вусі. Широке розкриття рота може або спричинити, або припинити дзвін у вусі. Останній зазвичай описується хворими як низькочастотний шум і не пов'язаний з глухотою та запамороченням центрального походження. При локалізації ТТ у поверхневій частині жувального м'яза обмеження відкривання рота (тризм) виражене сильніше, ніж при локалізації ТТ в її глибокій частині. Дивно, що хворі часто не знають про це обмеження, якщо рот відкривається досить широко, щоб з'їсти бутерброд. Однобічне ураження жувального м'яза при м'язовому больо-

вому синдромі призводить до відхилення щелепи в бік ураження [3].

Інтенсивність міофасціального болю має тенденцію посилюватися пропорційно до інтенсивності жування. Клацання в ділянці СНЩС, характерні для внутрішніх порушень у суглобі та пов'язані з дислокацією суглобового диска, можуть виникати внаслідок дисфункції латеральних крилоподібних м'язів, хоча обмеження відкривання рота хворі можуть не помічати.

Коли хворий поволі відкриває і закриває рот, спостерігається відхилення траєкторії різців від середини, нижня щелепа коливається вперед і назад. Найбільш виражене при таких рухах відхилення нижньої щелепи у протилежний від ураженого м'яза бік. Ураження інших жувальних м'язів, особливо медіального крилоподібного, також може відігравати певну роль у зміщенні нижньої щелепи. Якщо під час відкривання рота хворий ковзає кінчиком язика по твердому піднебінню назад до його задньої межі, то функція латерального крилоподібного м'яза практично елімінується, що запобігає зміщенню суглобової головки по суставному горбку. Якщо при повільному відкриванні рота траєкторія руху різців наближається до прямої лінії, то м'язовий дисбаланс спричинений переважно ураженням латерального крилоподібного м'яза. Якщо ця траєкторія має зигзагоподібну форму, то уражені інші м'язи та/або є внутрішні порушення в СНЩС, а латеральний крилоподібний м'яз може бути не ураженим.

В умовах амбулаторного прийому доступним методом діагностики є рентгенологічне дослідження. Цей метод дає змогу оцінити характер міжщелепних контактів, рівномірність змикання зубів праворуч і ліворуч, наявність адентії (вторинного або первинного походження), протезів та якості їх виготовлення, загальний стан тканин пародонту, наявність структурних змін в альвеолярній кістці верхньої та нижньої щелепи (остеопороз, атрофія, наявність системних захворювань, пухлинних процесів тощо), стан зубів і наявність періапікальних кісткових змін. Дистрофічні процеси в шийному відділі хребта, зокрема клінічно значущий шийний остеохондроз, також можуть бути причиною лицьового болю, зокрема міофасціального больового синдрому обличчя [11].

### **Лікування**

Лікування міофасціальної больової дисфункції обличчя слід розпочинати з аналізу причин захворювання. Часто спостерігають поєднання декількох етіологічних чинників. Наприклад, у пацієнта з неправильним прикусом (синдром Костена) можуть виникати емоційні розлади внаслідок перенесеного стресу, які спричиняють підвищене напруження жувальних м'язів, що є безпосереднім провокаційним чинником виникнення міофасціальних розладів. Поєднання відображеного болю від

м'язів верхнього плечового поясу і шиї з емоційними порушеннями тривожно-депресивного або іпохондричного характеру також може призвести до формування стійкої міофасціальної дисфункції на обличчі. Таким чином, аналіз причин та їх частки в патогенезі міофасціальних розладів на обличчі має важливе значення для вибору комплексу терапевтичних заходів.

Комплексна терапія передбачає корекцію прикусу, обмеження навантаження на жувальні м'язи (протипоказана жувальна гумка). За наявності ТТ у жувальних м'язах добрий ефект забезпечують їх блокада з новокаїном і суха пункція. Показані постізометрична релаксація уражених м'язів, масаж обличчя, фізіотерапія, голкорексфлексотерапія. Ефективні компреси з Димексидом на ділянку жувального та скроневого м'яза. Для фармакологічної терапії міофасціальної больової дисфункції використовують міорелаксанти (тизанідин, Баклофен), психотропні засоби (транквілізатори та антидепресанти), нестероїдні протизапальні препарати, вітаміни групи В (Неовітам, Київський вітамінний завод).

Своєчасне зняття спазму — основний метод лікування гострого болю при міофасціальному синдромі та профілактики хронізації больового синдрому і виникнення дисфункції СНЩС. Ефективним препаратом для лікування міофасціальних больових синдромів, м'язово-тонічних синдромів і спастичності різного генезу є релаксант скелетної мускулатури центральної дії, агоніст  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів тизанідин (Тізалуд, Київський вітамінний завод). В основі патогенетичної дії препарату лежить комплексний механізм — поєднання міорелаксантного ефекту, який зменшує больовий потік з перикраніальних м'язів, і центрального помірно вираженого знеболювального ефекту. Знеболювальний ефект препарату при больових м'язово-тонічних синдромах зумовлений як розслабленням патологічно напружених м'язів, так і безпосередньою антиноцицептивною дією, яка реалізується

на спінальному та супраспінальному рівнях і пов'язана з адренергічною активністю препарату. Тизанідин, пригнічуючи стимуляцію NMDA-рецепторів, блокує механізм, відповідальний за надмірний м'язовий тонус; пригнічуючи полісинаптичні рефлекс на рівні спинного мозку, він інгібує вивільнення збуджувальних амінокислот і активує гліцин, що знижує збудливість інтернейронів спинного мозку. В результаті знижується м'язовий тонус. Тизанідин володіє також безпосередньою, не пов'язаною зі зниженням м'язового тонусу, знеболювальною дією. Міорелаксувальний та анальгетичний ефекти тизанідину мають дозозалежний характер. При прийомі всередину максимальна концентрація тизанідину в крові досягається через 1 год. Прийом їжі не впливає на його фармакокінетику. Початкова доза препарату варіює від мінімальної (2 мг на ніч) до 6 мг/добу за 3 прийоми. Середня терапевтична доза — 12—24 мг/добу. Максимальна доза — 36 мг/добу. Використання тизанідину найбільш ефективно в гостру фазу захворювання. Позитивний ефект (зменшення вираженості м'язового спазму, болю у стані спокою, при русі, вночі) відзначено вже на 3-тю добу терапії. Оптимальна доза препарату — 8—12 мг/добу (2—4 мг вранці, 2—4 мг вдень і 4 мг ввечері). Підбір індивідуально ефективною дози (від 2 мг до максимальної дози 24—36 мг/добу) зазвичай здійснюють протягом 2—4 тиж [6]. Тизанідин посилює знеболювальну та протизапальну дію нестероїдних протизапальних препаратів (німесулід, диклофенак, мелоксикам та ін.), що дає змогу знизити їх дозу і, володіючи гастропротекторним ефектом, знижує ризик виникнення гастропатій, спричинених нестероїдними протизапальними засобами [5, 7, 8].

Нині тизанідин (Тізалуд, Київський вітамінний завод) — один із найширше використовуваних міорелаксантів для лікування болю різної локалізації, його ефективність і безпечність підтверджено сучасними зарубіжними дослідженнями.

## Література

1. Козлов Д. Л., Вязьмин А. Я. Этиология и патогенез синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Сибир. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 5—7.
2. Мицкевич И. И. Медико-психологические аспекты диагностики и лечения больных с дисфункциями височно-нижнечелюстного сустава // Обзорение психиатрии и мед. психол. им. В. М. Бехтерева. — 1996. — № 3—4. — С. 13—18.
3. Орлова О. Р., Мингазова Л. Р., Вейн А. М. Миофасциальный болевой синдром лица: новые аспекты клиники, патогенеза и лечения // Новое в стоматологии. — 2003. — № 1. — С. 26.
4. Орлова О. Р., Мингазова Л. Р., Соколова М. О., Вейн А. М. Миофасциальный болевой синдром лица: патогенез и комплексное лечение с применением миофункционального трейнера и антидепрессанта Феварина (флувоксамина) // Тез. докл. Рос. науч.-практ. конф. «Клинические и теоретические аспекты острой и хронической боли». — Нижний Новгород, 2003. — С. 112—113.
5. Coward D. M. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action // Neurology. — 1994. — Vol. 44 (suppl. 9). — P. 6—11.
6. Meythaler J. M., Guin-Renfroe S., Johnson A., Brunner R. M. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2001. — Vol. 82. — P. 1155—1163.
7. Smith C., Birnbaum G., Carter J. L. et al. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group // Neurology. — 1994. — Vol. 44 (suppl. 9). — P. 34—43.
8. Rosenthal M. et al. Die Behandlung chronisch rezidivierender Ruckenproblem mit tizanidin // Therapiewoche. — 1988. — Bd. 38. — S. 2597—2601.
9. Smith H., Elliott J. Alpha2 receptors and agonists in pain management // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2001. — Vol. 14(5). — P. 513—518.

10. Thilander B., Rubio G., Pena L., de Mayorga C. Prevalence of temporomandibular dysfunction and its association with malocclusion in children and adolescents: an epidemiologic study related to specified stages of dental development // *Angle Orthod.* — 2002. — N 72(2). — P. 146—154.
11. Travell J. Identification of myofascial trigger point syndromes: a case of atypical facial neuralgia // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1981. — Vol. 62. — P. 100—106.
12. Wagstaff A. J., Bryson H. M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders // *Drugs.* — 1997. — Vol. 53(3). — P. 435—452.

М. М. ОРОС

Ужгородський національний університет

## Миофасциальная боль лица

Миофасциальные нарушения в лицевой мускулатуре развиваются по тем же механизмам, что и в скелетной, и обуславливают 10—20% болевых синдромов лица. Механизм развития мышечной боли заключается в том, что на начальном этапе в мышце возникает остаточное напряжение, а затем — постоянный локальный гипертонус. Комплексная терапия предусматривает коррекцию прикуса, ограничение нагрузки на жевательные мышцы (противопоказана жевательная резинка). При наличии триггерных точек в жевательных мышцах хороший эффект обеспечивают их блокада с новокаином и сухая пункция. Показаны постизометрическая релаксация пораженных мышц, массаж лица, физиотерапия, иглорефлексотерапия. Для фармакологической терапии миофасциальной болевой дисфункции используют миорелаксанты (tizанидин, Баклофен), психотропные средства (транквилизаторы и антидепрессанты), нестероидные противовоспалительные препараты, витамины группы В (Неовитам).

**Ключевые слова:** боль, миофасциальный синдром, тизанидин.

M. M. OROS

Uzhhorod National University

## Myofascial facial pain

Myofascial violations in the facial muscles are developed by the same mechanisms as in the skeletal and cause 10—20% of face pain syndromes. The mechanism of development of muscle pain is that at the initial stage in the muscle there is residual voltage, and then locally persistent hypertonicity occurs. The combined therapy includes: occlusion correction, load limitation on the muscles of chewing (chewing gum is contraindicated). In the presence of CT in the masticatory muscles the procaine block and dry puncture ensure good results. The postisometric relaxation of the affected muscles, facial massage, physiotherapy, acupuncture are administered. The pharmacological treatment of myofascial pain dysfunction includes muscle relaxants (tizanidine, Baclofen), psychotropic drugs (tranquilizers and antidepressants), nonsteroidal anti-inflammatory drugs, vitamin B (Neovitam).

**Key words:** pain, myofascial syndrome, tizanidine.



## Захоплююча неврологія: цікаві факти

Продовжуємо рубрику про екскурс в історію неврології з пізнавальною метою, а також щоб з вдячністю згадати мудрих попередників, які по цеглинах будували фундамент сучасної медицини і чий імена ввійшли до скарбниці світової неврологічної науки. Цікаві факти надаємо у вигляді запитань, відповіді на які читач знайде в кінці статті.

1. У Британському музеї Лондона представлено двох дивних чоловічків з непропорційними частинами тіла (фото). Як вони зветься та що зображують?



2. У 1876 р. німецький лікар описав спадкове захворювання, на яке хворів сам, його діти та загалом 20 осіб з його родини. Незважаючи на атлетичну статуру «Геркулеса» у пацієнтів утруднені рухи, особливо хода. Ці порушення спричинені м'язовими спазмами, які посилюються на холоді, під час хвилювання та після вживання калію. Назвіть прізвище лікаря та захворювання, яке він описав.

3. Це захворювання, зазвичай зі сприятливим прогнозом, інколи зветься «рюкзачним паралічем», хоча причиною його нерідко є введення сироватки. Характерні його ознаки — біль у ділянці шиї, лопатки, утруднене підняття руки вище горизонтального рівня та штовхання вперед тяжких предметів, «крилоподібна» лопатка. Назвіть це захворювання. Параліч якого м'яза призводить до відхилення лопатки від грудної стінки за наявності цього захворювання?

4. Це не дуже поширене захворювання характеризується дивною клінічною симптоматикою — поєднанням моторних та вокальних тиків. Вважають, що на це захворювання страждав принц Конде, який, перебуваючи при дворі французького короля Людовіка XIV, змушений був закривати одягом рот, щоб не було чути звуків гавкання, які

він мимовільно видавав. Назвіть це захворювання. На чю честь воно отримало назву?

5. Перебіг деяких гострих захворювань нервової системи характеризується висхідним поширенням в'ялих парезів — спочатку виникає парез м'язів нижніх кінцівок, потім тулуба, верхніх кінцівок, далі залучається мускулатура обличчя, глотки, гортані, язика. Такий висхідний варіант перебігу захворювання отримав назву на честь французького лікаря, який уперше його описав. Назвіть цього лікаря та назву варіанта поступового поширення паралічів.

6. Перебіг цього захворювання, зумовленого аутоімунними порушеннями, які зазвичай виникають через 1—2 міс після перенесеної інфекції, часто має низхідний характер послідовного ураження структур периферичної нервової системи. Спочатку виникають порушення акомодатії, бульбарні розлади, згодом — периферичні парези м'язів кінцівок з порушенням чутливості, особливо пропріоцептивної з явищами сенситивної атаксії. Назвіть це захворювання.

7. Приводом для опису в 1872 р. цього прогресивного спадково-дегенеративного захворювання з передчасною загибеллю нейронів стріарної системи для автора стали матеріали спостереження впродовж 75 років за членами рідних поколінь однієї американської родини. Назвіть ученого, який описав цю хворобу, та її сучасну назву.

8. У 1840 р. німецький ортопед Яків Гейне (J. Heine) вперше дав повну клінічну характеристику цього переважно дитячого захворювання, відомого з давнини. В 1890 р., описуючи епідемічний спалах захворювання у Стокгольмі, шведський лікар Карл Оскар Медін (K. O. Medin) розвинув учення про цю хворобу, вказавши на її контагіозність. Про яке захворювання йдеться? Від яких слів походить його сучасна назва?

9. У 1817 р. англійський лікар у книзі «Essay on the Shaking palsy» дав вичерпну характеристику основних виявів описаної ним хвороби. Вкажіть цього лікаря та сучасну назву захворювання.

10. У 1917 р. на засіданні Віденського товариства неврологів та психіатрів відомий австрійський невролог зробив повідомлення про епідемічний спалах нової інфекційної хвороби, яка в наступні роки поширилася до пандемії. Захворювання виявлялося дивною на той час клінічною симптоматикою, яка свідчила про ураження про-

міжного та середнього мозку. Вкажіть прізвище вченого та захворювання, яке він описав. Поєднання яких клінічних ознак цього захворювання було дивним для лікарів того часу?

11. Чому в пацієнтів з позою Верніке — Манна м'язовий тонус підвищується саме у м'язах-згиначах руки та розгиначах ноги?

#### Відповіді

1. Їх звать сенсорний та моторний гомункулуси Пенфілда. Вони відображують правильну просторову проєкцію соматосенсорної інформації та соматичних м'язів різних відділів тіла на за- та передцентральною звивину кори головного мозку людини. В 1930-х канадський нейрохірург Вайлдер Грейвс Пенфілд (Wilder Graves Penfield) на підставі результатів, отриманих під час нейрохірургічних операцій та електричної стимуляції окремих ділянок мозку, встановив точне представництво в чутливій та руховій проєкційних ділянках мозку різних відділів тіла людини.

2. Юліус Томсен (J. Thomsen). Міотонія Томсена, для якої характерне повільне утруднене розслаблення поспригованих м'язів.

3. Невропатія довгого грудного нерва. Параліч *m. serratus anterior*.

4. Синдром Туретта. Жорж Жиль де ла Туретт (G. G. de la Tourette) в 1885 р., спостерігаючи за 9 хворими в клініці Шарко в Парижі, описав цю

хворобу. Саме Ж. М. Шарко (J. M. Charcot) назвав це захворювання на честь свого учня.

5. Параліч Ландрі. Французький лікар Ландрі (J. B. O. Landry) в 1859 р. описав таку послідовність появи паралічів у пацієнтів із синдромом Гійєна — Барре. За типом Ландрі можуть перебігати й інші захворювання (поліомієліт, мієліт, сказ, полінейропатії та ін.).

6. Післядифтерійна поліневропатія.

7. Американський психіатр та невролог Георг Гентингтон (G. Huntington). Хорея Гентингтона.

8. Поліомієліт. Від *гр. polios* — сірий, *mielos* — спинний мозок.

9. Джеймс Паркінсон (J. Parkinson). Хвороба Паркінсона.

10. Костянтин Економо (С. Economo). Летаргічний енцефаліт Економо. Патологічна сонливість, окорухові розлади, гіперсаливація.

11. Є декілька трактувань вибіркового підвищення м'язового тону в разі формування капсулярної пози. М. І. Аствацатуров у 1922 р. дав філогенетичне пояснення такої вибіркової спастичності, адже основна функція руки є хапальною, а ноги — опорною. На сьогодні домінує думка, що це пов'язано з порушенням пригнічувального впливу кори головного мозку на низхідні шляхи екстрапірамідної системи, які активізують групи м'язів, скорочення яких спрямоване на подолання сили земного тяжіння.

Підготували Л. І. Соколова, Т. І. Ілляш

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

## Друга конференція Європейської інсультної організації (10—12 травня 2016 р., Барселона, Іспанія)

Протягом трьох днів (10—12 травня 2016 р.) у Барселоні (Іспанія) на другій конференції Європейської інсультної організації (ESOC) лікарі-спеціалісти у галузі інсультології обговорювали основні досягнення в наданні допомоги хворим із цереброваскулярними захворюваннями. У конференції взяли участь 3500 делегатів з 95 країн. Заслухано 203 усні доповіді та представлено 1027 постерних.

На першій пленарній сесії було оприлюднено результати чотирьох великих досліджень — SOCRATES, ENCHANTED, ATACH-II та ARUBA, які нещодавно закінчилися.

Проф. Claiborne Johnston (Техаський Університет, США) навів дані щодо дослідження SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes), основною метою якого було порівняти ефективність Тикагрелору (селективний антагоніст P2Y<sub>12</sub>-рецепторів АДФ, запобігає АДФ-опосередкованій активації та агрегації тромбоцитів) та ацетилсаліцилової кислоти щодо вторинної профілактики інсульту. У дослідженні було залучено 13 тис. пацієнтів з гострим ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА). Результати засвідчили, що частота повторних інсультів та геморагічних ускладнень і рівень смертності не відрізнялися у групах. Ефективність Тикагрелору була порівняною з такою ацетилсаліцилової кислоти.

Проф. Craig Anderson (Сідней, Австралія) оприлюднив результати дослідження ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) щодо застосування меншої дози рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rtPA, альтеплаза) — 0,6 мг/кг маси тіла порівняно з дозою 0,9 мг/кг маси тіла при проведенні тромболізу. Згідно з результатами контрольованих рандомізованих досліджень тромболітична терапія із застосуванням альтеплази в дозі 0,9 мг/кг маси тіла — ефективний метод лікування ішемічного інсульту, незважаючи на незначно підвищений ризик розвитку симптоматичних внутрішньомозкових крововиливів (ВМК). Японські рекомендації щодо біобезпечності лікарських засобів дозволили застосування альтеплази в дозі 0,6 мг/кг маси тіла, з огляду на дані неконтрольованого відкрито-дослідження, яке продемонструвало схожу ефек-

тивність застосування альтеплази в дозі 0,6 та 0,9 мг/кг маси тіла, однак зі зменшеним ризиком розвитку ВМК. У дослідженні ENCHANTED було залучено 3 тис. пацієнтів з ішемічним інсультом, переважно з азіатських країн (63 % пацієнтів). Застосування меншої дози альтеплази знижувало ризик розвитку ВМК вдвічі (1,0 % проти 2,1 %,  $p = 0,01$ ) та рівень летальності протягом перших 7 діб (0,5 % проти 1,5 %,  $p = 0,01$ ). Летальність на 90-ту добу в групах не відрізнялася (8,5 % проти 10,3 %,  $p = 0,07$ ). Використання меншої дози альтеплази призводило до незначного збільшення частки пацієнтів з більш вираженою функціональною неспроможністю: «...з кожних 1000 пацієнтів, яким призначали меншу дозу rt-PA, порівняно з пацієнтами, котрі отримували стандартну дозу препарату, у 41 спостерігатиметься фізична неспроможність (вони потребуватимуть допомоги при одяганні чи ходьбі), а летальність у цій групі буде меншою у 19 пацієнтів». Статтю з результатами цього дослідження опубліковано в день проведення конференції в журналі «The New England Journal of Medicine».

Проф. Adnan Qureshi (штат Міннесота, США) висвітлив результати дослідження ATACH-II (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage — II), в якому оцінювали функціональні наслідки пацієнтів з геморагічним інсультом при інтенсивному зниженні артеріального тиску (АТ) у гострий період (110—139 мм рт. ст.) порівняно з менш інтенсивним його зниженням (140—179 мм рт. ст.). У дослідженні було залучено 1 тис. пацієнтів протягом перших 4,5 год від моменту розвитку ВМК з оцінкою рівня свідомості за шкалою ком Глазго понад 5 балів, з об'ємом гематоми менше ніж 60 см<sup>3</sup> та АТ понад 180 мм рт. ст. Випадковим чином пацієнтів розділили на дві групи з різним цільовим рівнем АТ. Доповідач зазначив, що в середньому систолічний АТ був знижений до 110 мм рт. ст. у групі інтенсивного лікування та до 140 мм рт. ст. — у стандартній групі протягом наступних 24 год рандомізації. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть або значна функціональна неспроможність (4—6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна) на 90-ту добу спостереження, що було досягнуто у 38,7 % пацієнтів у групі інтенсивного лікування та у 37,7 % — стандартної групи. Відмінність

між групами була статистично незначущою (скориговане відношення ризиків (BP) — 1,04, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,85—1,27;  $p = 0,72$ ). Інтенсивне зниження АТ сприяло повільнішому збільшенню внутрішньомозкової гематоми (18,9 % проти 24,4 %,  $p = 0,08$ ).

Про результати рандомізованого дослідження тактики при артеріовенозних мальформаціях (АВМ) головного мозку, які не розірвалися, ARUBA (A Randomised trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations) доповів проф. Christian Stapf (Монреаль, Канада). Відомо, що ризик розвитку інсульту від розриву АВМ становить щорічно 2,1 % (95 % ДІ 1,0—3,9). У дослідження було залучено 226 пацієнтів з АВМ, які не розірвалися. Їх розподілили на дві групи: 110 пацієнтів, які отримували консервативне лікування (терапія головного болю, судомних нападів, контроль судинних чинників ризику), та 116 хворих, котрим проводили хірургічні втручання. Вибір хірургічного втручання здійснював нейрохірург: нейрохірургічне видалення — 5 випадків, емболізація — 30, променева терапія — 31, нейрохірургічне видалення та емболізація — 12, емболізація та променева терапія — 15, оперативне втручання, емболізація та променева терапія — 1. Результати дослідження продемонстрували, що ризик розвитку інсульту або смерті від розриву АВМ був значно меншим у групі консервативного лікування порівняно з групою нейрохірургічного втручання (BP 0,27; 95 % ДІ 0,14—0,54). При епілепсії та головному болю не виявлено переваги від застосування нейрохірургічного втручання. Інсульт або смерть протягом 5 років спостереження розвинулися у кожного 5-го пацієнта при проведенні нейрохірургічного втручання і у кожного 3-го хворого, котрого лікують консервативно. Таким чином, превентивне лікування АВМ, які не розірвалися, шкідливе і не може бути рекомендоване пацієнтам.

На пленарному засіданні на другий день конференції були заслухані результати досліджень PATCH, IST-3, CLEAR III, VIST.

Проф. Y. Roos (Амстердам, Нідерланди), проф. С. Cordonnier (Ліль, Франція), проф. R. Al-Shahi (Единбург, Велика Британія) доповіли про результати дослідження PATCH (Platelet transfusion in Intracerebral Hemorrhage). Трансфузія тромбоцитарної маси пацієнтам з ВМК, які попередньо приймали ацетилсаліцилову кислоту, виявилася неефективною, збільшуючи ризик смерті та рівень функціональної неспроможності (ВШ — 2,05, 95 % ДІ 1,18—3,56).

Проф. P. Sandercock, д-р William Whiteley (Единбург, Велика Британія) та проф. Eivind Berge (Осло, Норвегія) оприлюднили результати 3-річного спостереження за пацієнтами у дослідженні IST-3 (The third International Stroke Trial), яким проводили внутрішньовенний тромболізис. Установлено, що, незважаючи на незначно підвищений рівень летальності протягом перших 7 днів, серед пацієнтів, яким проводили тромболізис, ризик смерті протя-

гом наступних 3 років був меншим (на кожні 1000 пацієнтів на 36 летальних випадків менше).

Проф. D. Hanley та д-р W. Ziai (США) презентували дані дослідження CLEAR III (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of intraventricular Hemorrhage, phase III) — однорічного спостереження за 500 пацієнтами з внутрішньошлуночковим крововиливом. Протягом перших 12—72 год пацієнтам з внутрішньошлуночковим крововиливом з оцінкою неврологічного статусу за шкалою NIHSS у середньому 20 балів вводили альтеплазу (1 мг) або сольовий розчин крізь катетер у шлуночки мозку кожні 8 год (максимум 12 доз або до повного очищення шлуночків). Результати дослідження засвідчили, що введення альтеплази асоціюється з тенденцією до зменшення смертності (життя 1 з 9 пацієнтів буде врятоване), без статистично значущого зменшення ступеня вираження функціональних наслідків.

Проф. Hugh Markus (Кембридж, Велика Британія) оприлюднив дані дослідження VIST (Vertebral Artery Ischemia Stenting Trial) щодо ефективності стентування хребтових артерій порівняно зі стандартною терапією. У дослідження було залучено лише половину від запланованої кількості пацієнтів через припинення фінансування. Як відомо, частка ішемічних інсультів у судинах вертебробазиллярного басейну (ВББ) становить 20 % від усіх ішемічних інсультів. Приблизно четверта частина цих інсультів асоційована зі стенозами хребтових або базиллярної артерії. Ці пацієнти мають високий ризик повторних інсультів. У дослідження було залучено 179 пацієнтів зі стенозом хребтових артерій понад 50 % протягом 3 міс від моменту розвитку ТІА або гострого інсульту в судинах ВББ, який не призводить до інвалідизації. Пацієнтів випадковим чином було рандомізовано в дві групи — нейрохірургічного втручання або медикаментозної терапії (антигіпертензивні препарати, статини, антиагрегантна терапія). Спостереження за пацієнтами тривало 1—7 років (у середньому — 3,5 року). Протягом періоду спостереження кількість інсультів була меншою в групі пацієнтів, яким проведено стентування артерії (5 випадків), порівняно з групою медикаментозного лікування (12 випадків), однак відмінність була статистично незначущою (BP 0,40; 95 % ДІ 0,14—1,13,  $p = 0,08$ ). Аналіз кількості пацієнтів, рандомізованих протягом перших 2 тиж від моменту розвитку ТІА або інсульту засвідчив, що стентування було ефективнішим порівняно з консервативною терапією ( $p = 0,04$ ). Додатковий прицільний статистичний аналіз результатів показав, що стентування може мати більший ефект щодо запобігання розвитку інсульту після ТІА або первинного гострого порушення мозкового кровообігу при екстракраніальних стенозах (BP 0,37), тоді як при інтракраніальних стенозах BP 0,47, однак ці показники отримано при обстеженні невеликої кількості осіб. Отже, стентування, особливо у разі екстракраніальних стенозів хребтових артерій,

безпечно у пацієнтів з перенесеним ішемічним інсультом або ТІА, може застосовуватися для запобігання повторній судинній події та асоціюватися зі зменшенням частоти повторного інсульту, однак для підтвердження цього необхідно провести додаткові дослідження.

Д-р Maurizio Paciaroni (Перуджа, Італія) у своїй доповіді окреслив час рекомендованого призначення антикоагулянтної терапії після перенесеного ішемічного інсульту. Він зазначив, що у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та неклапанною фібриляцією передсердь ризик раннього повторного інсульту становить 0,1—1,3% щоденно. Антикоагулянтна терапія — найефективніша терапія для запобігання розвитку повторного ішемічного інсульту у цих пацієнтів. Однак рандомізовані клінічні дослідження не виявили переваги призначення гепарину протягом перших 48 год від початку розвитку інсульту (статистично незначуще зменшення частоти повторних ішемічних інсультів, відсутність суттєвого зменшення рівня летальності та функціональної неспроможності, збільшення частоти ВМК). У доповіді наведено такі висновки:

1. Рандомізовані клінічні дослідження не змогли продемонструвати докази того, що призначення антикоагулянтів у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом протягом перших 48 год від моменту розвитку інсульту є ефективним. Тому ацетилсаліцилову кислоту слід призначати всім пацієнтам у цей часовий проміжок.

2. Після виключення геморагічної трансформації за допомогою комп'ютерної чи магнітно-резо-

нансної томографії головного мозку, проведеної протягом 48—72 год від появи перших симптомів інсульту, найкращий час для призначення антикоагулянтної терапії — протягом 4—14 днів від моменту розвитку інсульту.

3. Призначення пероральних антикоагулянтів — найкраща лікувальна тактика, оскільки пацієнти, які їх отримують, мають кращі функціональні наслідки порівняно з хворими, котрим призначали лише низькомолекулярні гепарини або послідовну терапію — низькомолекулярні гепарини з переходом на пероральні антикоагулянти.

4. Час початку призначення антикоагулянтної терапії залежить від розміру інфарктного вогнища: для пацієнтів з вогнищем малого розміру (<1,5 см) — через 4 дні від моменту розвитку інсульту, з вогнищем середнього розміру — через 7 днів, з вогнищем великого розміру — через 14 днів.

5. За наявності високого ризику геморагічного просочування (деякі випадки великих інфарктів, геморагічної трансформації на первинному знімку спіральної комп'ютерної або магнітно-резонансної томограми, неконтрольована артеріальна гіпертензія) має бути розглянуто відтерміноване призначення антикоагулянтів (через 14 днів від моменту розвитку інсульту).

Очікуються результати рандомізованих досліджень визначення ефективності прямих пероральних антикоагулянтів у гостру фазу інсульту в пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь.

Наступна конференція ESOC відбудеться 16—18 травня 2017 р. у Празі (Чехія).

Підготувала К. В. Антоненко

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
Кафедра неврології  
Академія практикуючих неврологів  
Медіамед

**Науково-практична конференція з міжнародною участю  
ВПРОВАДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ РОЗРОБОК  
У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

*Увага! Зміна дати проведення конференції*

**22—23 вересня 2016 року, Київ**

Місце проведення: м. Київ, вул. Володимирська, 55  
(Великий конференц-зал Національної академії наук України).

До участі в конференції запрошуються практичні лікарі-неврологи і нейрохірурги, наукові співробітники та лікарі інших спеціальностей.

**Наукова програма конференції**

- Предиктори, патогенез, клініка, діагностика та лікування інсульту
- Когнітивні та психоемоційні порушення в неврології
- Сучасні підходи до діагностики і лікування розсіяного склерозу
- Захворювання периферичної нервової системи
- Нейродегенеративні захворювання: хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера
- Епілепсія та не епілептичні пароксизмальні стани в неврології
- Фармакотерапія в неврології
- Якість життя та реабілітація пацієнтів із захворюваннями нервової системи

Заявки на участь у науковій програмі, а також вимоги до тез можна отримати на сайті [www.neurology.org.ua](http://www.neurology.org.ua).

Реєстрація: на місці.

**АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ**

01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 17  
Національний медичний університет, кафедра неврології  
E-mail: [apn.neuro@gmail.com](mailto:apn.neuro@gmail.com)

*Відповідальний секретар конференції*

Тетяна Анатоліївна Довбонос  
Тел. 091-902-61-08, 095-779-56-72. Факс (044) 224-58-61

## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською 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;
- таблиці, малюнки, графіки, фотографії мають бути включені в текст;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 40, 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 або словосполучень) **трьома мовами:** українською, російською та англійською (переклад має бути 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), розміром не менше ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті, поданий на наступній сторінці;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена 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.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та **участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

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». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

**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.

**ТАБЛИЦІ** слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

**ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ** вставляють у текст разом з відповідними даними, які використовували для побудови.

**ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ**, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на звороті мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в 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; 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 розміщено статтю.

**УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англійськомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назив брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням <http://translit.kh.ua/?passport>, географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

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 повернена 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: [vitalpol@i.com.ua](mailto:vitalpol@i.com.ua), [journals@vitalpol.com.ua](mailto:journals@vitalpol.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)

## How to submit an article in Ukrainian Neurological Journal

Papers are published in Ukrainian, Russian, or English.

Together with the text of the paper, the author provide:

- Index of the Universal Decimal Classification (UDC); article title, authors names, the name of the institution where the authors work (if multiple authors and they work in different institutions, it is necessary to personify them with badges 1, 2, 3), city, country (for foreigners);
- Figures, tables, diagrams and formulas should be included in the text;
- References;
- Abstract, including full title of the paper, last names and initials of the authors; keywords (3 to 7 words or phrases that reveal the content of the article) in three languages: Ukrainian, Russian and English (translation must be high quality and precise). FOR FOREIGN AUTHORS it could be just abstract and keywords in English;
- Photo of the first author (if more than two authors or one author) or a photo of two of the authors (if two authors). Photos should be at least 3×4 cm;
- Postal and e-mail address, phone number, professional, research doctorate, position of one author responsible for correspondence for publication in the journal;
- Completed form of article licensing terms;
- Telephone numbers to ensure rapid communication between editors and authors.

Additionally in three languages should be given: surname, name and patronymic of all authors, institutions titles, where the author is affiliated, professional, research doctorate, position, and contact details. NOTE! Surnames and names are not corrected by editorship, published in author's edition. Please check the spelling. FOR FOREIGN AUTHORS the translation into Ukrainian and Russian is optional, but it is advisable to provide the transcription of surnames, names and institutions titles.

The paper must be sent to the editor with the official assignment from the institution where the paper was prepared. For the collective paper the signatures of all the authors are required.

The manuscript must be submitted in two forms – typewritten on paper and electronic. Electronic and typewritten versions must be identical.

At the end of the article please submit **data on conflicts of interests** (eg, The project was supported by company N) and **the participation of each author in writing** (concept and design of the study, material collection, material processing, statistical data processing, writing text, editing, etc.).

THE STRUCTURE of the paper main text should correspond the generally accepted structure for the scientific papers. Thus, if the paper contains the results of experimental work, including dissertations, and is placed in the section of «Original research», it should include «Introduction», «The purpose», «Materials and methods», «Results and discussion», «Conclusions». Other items (clinical observations, lectures and reviews, articles on the history of medicine, etc.) may be made differently.

ABSTRACT of the article which published experimental results, is to have the same structure as the article and include the same categories: «The aim», «Materials and methods», «Results and discussion», «Conclusions». The volume of resumes – one printed page.

TABLES should be made in Microsoft Word format. Each table must have the title and number.

ILLUSTRATIONS (photographs, figures, graphs, diagrams etc.) must be marked as «Fig.» and numbered in the order of their appearance in the paper.

DIAGRAMS AND GRAPHS should be provided with the data used for their construction.

PHOTOS, ECHOGRAMS should be submitted in original or electronically scanned with resolution of at least 300 dpi and saved in TIFF or JPEG formats. Tags and symbols on figures should be clear and well-read in the image after diminution up to the journal column size. Patients' photographs must be provided either with their written permission or in such a view that the patient could not be identified. On the underside the label should be stuck on, containing the paper title, the figure inscription, indication of the picture top and bottom.

REFERENCES must be numbered in alphabetical order: first the papers of Ukrainian and Russian languages (Cyrillic letters) and then in other foreign languages (Roman letters). Reference to articles from the journal issued as follows: initials and surnames, the full title, normally abbreviated journal or collection, year of publication, volume number, pages (first and last) on which the article is placed on. References to the monograph must include the initials and names of the authors, title of the book, place of publication, date of publication, total number of pages.

Please limit the amount of sources to 40 references.

**Note!** Due to need in English-language site as one of the entry requirements for international scientometric databases, the registration of the references are changed. Citations Cyrillic should have duplicate in English (the name taken from the English summary) and indicate the language of writing in parenthesis (Ukrainian) or (Russian). If no primary source summary, it must be qualified translation or transliteration of the name in Latin letters. The Ukrainian language can transliterate names automatically in compliance with the CMU 2010 (passport) online at the link <http://translit.kh.ua/?passport>, names under standard UKPPT 1996 (Simplified) link <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Transliteration from the Russian language can make the link <http://ru.translit.net/?account=bsi>. At the end you have to choose a unique digital identifier article DOI, if any. Check the article ID DOI please visit <http://search.crossref.org> or <http://www.citethisforme.com>. For the DOI to enter into the search box the name of the article in English.

All articles received by the editor are subject to review and edited under the terms of the publication in the journal. Editors reserves the right to change the style of the article. If necessary, the article may be returned to authors for revision and answering questions.

The proof-sheet will not be sent to the authors, all pre-publishing preparation of author's manuscript has been done by the editors. The rejected manuscripts will not be returned to the authors.

We do not submit already published articles and papers sent to other issues.

The reprint of the articles is possible only with the permission of the editors. Reference to the journal is obligatory.

**Please send the papers to the editor:**

**M. Kotsiubynskogo st., 8a, Kyiv, 01030, Ukraine**

**E-mail: [journals@vitapol.com.ua](mailto:journals@vitapol.com.ua), [vitapol@i.com.ua](mailto:vitapol@i.com.ua)**