

Український неврологічний журнал

№ 3 (4)
2007

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 11357-230Р від 19.06.2006 р.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ
ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 1-ВР від 28.08.2007 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Періодичність – 4 рази на рік

Наклад – 2000 прим.

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Ум. друк. арк. 10,93
Замовлення № 0307N

Редакція

01030 Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А.
Тел.: (044) 465-30-83, 278-46-69, 406-29-13
E-mail vitapol@i.com.ua

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Передплатний індекс 96474

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

П. Г. Костюк (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

Н. М. Грицай (Полтава)

О. М. Дзюба (Київ)

В. М. Єфіменко (Донецьк)

Б. В. Западнюк (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

В. В. Кузнецов (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

Т. І. Негрич (Львів)

С. С. Пшик (Львів)

І. З. Самосюк (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Цимбалюк (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори,
за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці

Передрук опублікованих статей можливий
за згоди редакції та з посиланням на джерело

© УКРАЇНСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

ЛЕКЦІЇ

4 Поражение центральной нервной системы у больных дистрофической миотонией

Н.А. ШНАЙДЕР

Disorder of central nervous system in patients with myotonic dystrophy
N.A. SHNIDER**12 Деменция с тельцами Леви**

И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ

Dementia with Levy's bodies
I.S. PREOBRAZHENSKAJA

ОГЛЯДИ

23 Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома

В.В. ГОЛУБЕВА, Э.А. КАТУШКИНА

Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome
V.V. GOLUBEVA, E.A. KATUSHKINA**29 Сучасні уявлення про патогенез діабетичної енцефалопатії**

Н.В. ПАШКОВСЬКА, П.В. ВОЛОШИН, В.П. ПІШАК, В.М. ПАШКОВСЬКИЙ

Modern concepts of diabetic encephalopathy pathogenesis
N.V. PASHKOVSKA, P.V. VOLOSHIN, V.P. PISHAK, V.M. PASHKOVSKY

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

37 Исследование реактивности центральной нервной системы в ответ на фармакологическое воздействие в острейший период геморрагического инсульта

В.И. ЧЕРНИЙ, Т.В. ОСТРОВАЯ, Е.В. ЧЕРНИЙ, И.А. АНДРОНОВА

Research of CNS responsiveness to pharmacological influence in an acute period of hemorrhagic stroke
V.I. CHERNY, T.V. OSTROVAYA, E.V. CHERNY, I.A. ANDRONOVA**49 Динаміка когнітивних функцій у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію при застосуванні карведилолу та Краталу**

В.М. ПАШКОВСЬКИЙ, О.П. ІВАНЮК, І.І. КРИВЕЦЬКА, О.О. ЖУКОВСЬКИЙ

Dynamics of cognitive functions in patients with dyscirculatory encephalopathy on application of carvedilol and Cratal
V.M. PASHKOVSKY, O.P. IVANIUK, I.I. KRYVETSKA, O.O. ZHUKOVSKY**53 Циркадна варіабельність ритму серця після перенесеного ішемічного інсульту у хворих з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2 типу**

В.З. НЕТЯЖЕНКО, Т.І. МАЛЬЧЕВСЬКА

Circadian heart rate variability after ischemic insult in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease, and diabetes mellitus of 2 type
V.Z. NETIAZHENKO, T.J. MALCHEVSKA

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

60 Розширені рекомендації з визначення обмежень життєдіяльності інвалідів унаслідок мозкового інсульту

В.А. ГОЛІК, Г.В. РУСІНА

Extended recommendations concerned with the definition of vital activity limitations in disabled people after cerebral insult
V.A. GOLYK, G.V. RUSYNA**65 Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности**

С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Complex neuroprotection at the ischemic stroke: the pharmacologic justification of their clinical efficacy
S.G. BURCHINSKIY

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

- 71 Клінічна ефективність препарату Гілоба фітосоми у хворих в різні періоди після ішемічного інсульту**
Л.І. СОКОЛОВА, Н.М. ЛАСКАРЖЕВСЬКА, А.В. ТИМРІЄНКО, Н.В. СКРИПКА, О.І. ВОРОНОВА
Clinical efficacy of Giloba with phytosomas in patients during different periods after ischemic stroke
L.I. SOKOLOVA, N.M. LASKARZHEVSKA, A.V. TYMRYENKO, N.V. SKRYPKA, O.I. VORONOVA
- 77 Мексидол в реабілітації больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт**
С.М. КУЗНЕЦОВА, В.В. КУЗНЕЦОВ, Ф.В. ЮРЧЕНКО
Mexidol in the rehabilitation of aged people after ischemic stroke
S.M. KUZNETSOVA, V.V. KYZNETSOV, F.V. JURCHENKO

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 82 Дослідження дії ароматичних амінокислот при експериментальній ішемії мозку**
Т.М. КОВАЛЕНКО, І.О. ОСАДЧЕНКО, Г.Г. СКИБО
Study of aromatic amino acids action at the experimental brain ischemia
T.M. KOVALENKO, I.O. OSADCHENKO, G.G. SKYBO
- 87 Габапентин препятствует развитию толерантности к морфину**
М.Л. КУКУШКИН, В.С. СМІРНОВА, А.А. ТИХОНОВСКИЙ, А.В. КИСЕЛЕВ
Gabapentinum prevent from the development of morphine tolerance
M.L. KUKUSHKYN, V.S. SMIRNOVA, A.A. TYHONOVSKIJ, A.V. KISELJOV

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 91 XI конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS 2007) 25—28 серпня 2007 року, Брюссель (Бельгія)**
ПОДГОТУВАЛА Л.І. СОКОЛОВА
XI Congress of European Federation of Neurological Societies (EFNS 2007) 25—28 August 2007, Brussels (Belgium)
PREPARED BY L.I. SOKOLOVA
- 92 II Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт»**
ПОДГОТОВИЛА Т.Н. КАЛИЩУК-СЛОБОДИН
II Russian International Congress «Cerebrovascular pathology and insult»
PREPARED BY T.N. KALYSHCHUK-SLOBODIN
- 94 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Н.А. ШНАЙДЕР

ГОУ ВПО «Красноярская государственная
медицинская академия Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию»
Институт последипломного образования, Красноярск,
Россия

Поражение центральной нервной системы у больных дистрофической миотонией

Дистрофическая миотония является мультисистемным заболеванием, при котором мутация затрагивает развитие и функционирование различных органов и тканей: гладкой и скелетной мышечной ткани, сердца, органа зрения (глаза), головного мозга. Приведен обзор российской и зарубежной медицинской литературы, посвященный вопросам поражения нервной системы у больных дистрофической миотонией.

Ключевые слова: генетика, дистрофическая миотония, нервная система, патогенез, клиника.

Дистрофическая миотония (congenital myotonic dystrophy, myotonic dystrophy, DM) является мультисистемным заболеванием, при котором мутация затрагивает развитие и функционирование различных органов и тканей: гладкой и скелетной мышечной ткани, сердца, органа зрения (глаза), головного мозга [5, 8, 9, 11—16]. Это наиболее распространенное заболевание из класса миотоний. Клиническая картина дистрофической миотонии складывается из трех синдромов: миотонического, дистрофического и синдрома вегетативно-трофических нарушений. Главная особенность дистрофической миотонии — сочетание миотонии, характеризующейся отсроченным расслаблением после мышечного сокращения, и прогрессирующей мышечной слабости, дистрофии (атрофии). До 1994 г. дистрофическая миотония считалась однородным заболеванием. Однако в последние годы, после идентификации различных мутаций при сходной клинической симптоматике, напоминающей дистрофическую миотонию, было показано, что это гетерогенное заболевание, представленное тремя подтипами: DM1 (мутация 19q13.3), DM2 (мутация 3q21) и DM3 (мутация 15q21-q24) [5, 18, 22, 23].

Распространенность DM1 в больших популяциях составляет примерно один случай на 8 тыс. населения [7]. Распространенность DM2 и DM3 в настоящее время недостаточно изучена [6]. Высо-

кая распространенность заболевания характерна для Восточной Сибири (Российская Федерация). Так, по данным Н.А. Шнайдер и соавт. (2005), Е.А. Козулиной и соавт. (2006), в Красноярском крае распространенность DM1 достигает 14,2 на 100 тыс. населения; по данным А.Л. Сухомясовой и соавт. (2005) этот показатель в Якутии составляет 10,32 на 100 тыс. Считается, что на одного больного конгенитальной миотонией (миотонией Томсона) приходится семь-восемь больных дистрофической миотонией [1—5, 9].

В отличие от большинства других наследственных нервно-мышечных заболеваний (и от других форм миотоний, в частности) клинические проявления дистрофической миотонии переменны и могут различаться даже в пределах одной семьи. Качество жизни больных дистрофической миотонией снижается вследствие низкого уровня жизненной активности, пассивности, депрессии, облысения, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (нарушение глотания, дискинезия желчевыводящих путей, тонкого и толстого кишечника, атонические запоры и др.), сексуальных проблем, что в ряде случаев приводит к конфликтным ситуациям между пациентом и лечащим врачом. Следует помнить, что пассивное поведение пациента (апатия) является зачастую проявлением данного заболевания.

Классификация дистрофической миотонии в зависимости от возраста, в котором происходит дебют заболевания:

- *конгенитальная* (врожденная, congenital myotonic dystrophy, SmyD) — с характерной клинической симптоматикой сразу при рождении ребенка и серьезным прогнозом (не описана при DM2 и DM3);
- *ювенильная* (juvenile DM) — дебют заболевания в возрасте от 1 года до подросткового возраста;
- *взрослых* (adult DM) — с дебютом у людей старше 20, но моложе 40 лет;
- *с поздним дебютом* (DM with late onset) — у людей старше 40 лет и с более легким течением.

Этиопатогенез поражения нервной системы у больных DM. В последние годы возрос интерес исследователей к изучению особенностей поражения нервной системы у больных дистрофической миотонией (рис. 1). В первую очередь, это связано с тем, что при «классической» форме дистрофической миотонии (DM1) мутация заключается в экспансии тринуклеотидного повтора CTG (Cytosine-Thymine-Guanidine) в протеинкиназном гене 19-й хромосомы (19q13.3). Продуктом гена является белок миотонинпротеинкиназа (синонимы: серинтреонин-протеинкиназа, DM-протеинкиназа, myotonic dystrophy protein kinase, DMPK).

В настоящее время выделяют шесть подтипов DMPK, которые локализуются в различных тканях: скелетной и гладкой мышечной ткани, миокарде (волокна Пуркинье, вставочные диски кардиомиоцитов), центральной нервной системе (на апикальной мембране эпиндимы, plexus choroideus, в синапсах мозжечка, гиппокампе, продолговатом и среднем мозге), фибробластах, лимфоцитах. В клиническом плане важно отметить, что мутация гена DMPK, вызванная поражением начальной части гена, протекает более тяжело по сравнению с доброкачественной формой на фоне мутации центральной части гена. Однако клиническая картина заболевания может отличаться даже у членов одной семьи, имеющих одинаковый генетический дефект. Сложность клинического фенотипа DM1 в сочетании с противоречивыми данными относительно влияния CTG-экспансии на экспрессию DMPK обусловили необходимость исследования соседних генов, которые могут быть вовлечены в этиологию заболевания. Область локализации гена DMPK насыщена активно транскрибируемыми последовательностями, поэтому при DM1 также страдают соседние гены (расположенные вблизи гена DMPK) за счет негативного влияния увеличенного CTG-повтора. Экспансия тринуклеотидных CTG-повторов в ДНК приводит к продукции РНК с увеличенным размером CUG-повтора (доминантный негативный эффект) [17]. Функциональный эффект экспансии CUG-повтора при DM1 варьирует в зависимости от типа ткани и величины повтора. Абер-

рантный сплайсинг в мозге приводит к нарушению синтеза и функции NMDA-рецепторов 1-го типа (NMDA receptor 1, или — NMDAR1), нарушению их распределения на клеточной мембране тела нейронов. Отсутствие 5-го экзона является причиной повышения экспрессии фетальных изоформ микротубулинассоциированного тау-протеина в головном мозге (Microtubule-associated protein tau, MAPT). Экспансия CTG-повтора и вторичная экспансия CUG-повтора в нейронах приводят к аутосомно-доминантной церебральной дегенерации [17, 22].

В настоящее время убедительно показано, что, хотя DM2 может быть клинически гетерогенным заболеванием, это результат мутации в одном и том же гене. При ДНК-диагностике у больных DM2 выявляется характерное расширение тетра-нуклеотидного CCTG-повтора в 1 интроне гена ZNF9 (zinc finger protein 9) на длинном плече 3-й хромосомы (3q21.3). Кроме того, в результате экспансии тетра-нуклеотидного повтора CCTG могут страдать соседние гены, как при DM1. Клинические и молекулярные параллели DM1 и DM2 демонстрируют мультисистемные эффекты CUG и CCUG-экспансии. Преобладание механизмов повреждения РНК может быть общей причиной заболевания и обуславливать схожесть мультисистемной клинической симптоматики DM1 и DM2. Вовлечение в патологический процесс головного мозга при DM2 — редкое проявление заболевания (до 15 % случаев). Описаны когнитивная дисфункция в виде зрительно-пространственных нарушений, эпилептические припадки, синдром паркинсонизма, гиперсомния, инсультоподобные состояния [20, 37, 45].

В 2004 г. I. Le Ber и соавт. первыми описали семью, в трех поколениях которой прослеживалось 10 больных дистрофической миотонией в сочетании с фронто-темпоральной деменцией. На основе данных ДНК-типирования больных с дистрофической миотонией описана мутация гена на хромосоме 15q21-q24, в связи с этим был выделен третий тип дистрофической миотонии (DM3) с аутосомно-доминантным типом наследования. Авторы генотипировали 13 полиморфных маркеров, среди которых наиболее значимым был D15S153. Однако в настоящее время поврежденный локус на 15-й хромосоме при DM3 нуждается в уточнении, наиболее критическим признан регион между D15S970 и D15S114 у всех 10 наблюдаемых пациентов [14, 25]. Когнитивные нарушения в виде нарушений памяти, абстрактного мышления и нарушений речи (от негрубых проблем до полного распада речевой функции) выявляются у подавляющего большинства пациентов с DM3. Могут наблюдаться расстройства поведения: ажитация, агрессия или апатия, шизоидная психопатия. По данным I. Le Ber и соавт. (2004), средний возраст дебюта когнитивных нарушений составляет $(56,8 \pm 10,1)$ года (95 % ДИ: в возрасте 39—69) лет. Средняя продолжительность заболевания до развития му-

тизма — $(4,0 \pm 1,0)$ года. У некоторых пациентов описаны эпилептические (судорожные) припадки, а также фокальные миоклонические припадки.

На аутопсии при патоморфологическом исследовании головного мозга в случае DM3 выявляют билатеральную диффузную церебральную атрофию, фронто-темпоральный спонгиоз и потерю нейронов, микро- и макроvasкулярную спонгиозоформную дегенерацию. Помимо лобной коры, в патологический процесс вовлекаются височная и инсулярная, реже — теменная (рис. 1). Затылочная кора интактна. Реактивный астроцитарный глиоз выявляется в лобной и височной коре на уровне нижней лобной, верхней височной и парагиппокампальной извилины, гиппокампа. Аммонов рог относительно сохранен. Вовлечение в патологический процесс таламуса не характерно. Включения тау-протеина (64 и 69 кДа) в зонах Бродмана (39, 38, 20 и 10) выявлены в единичных наблюдениях [19].

Клинические формы поражения нервной системы у больных DM. В настоящее время показано, что при дистрофической миотонии в патологический процесс может вовлекаться не только центральная нервная система (ЦНС), но и периферическая, в том числе вегетативная нервная система (табл. 1). К наиболее часто поражаемым отделам относят неокортекс, лимбико-ретикулярный комплекс (гиппокамп, ретикулярная формация ствола мозга) и мозжечок (рис. 2).

Поражение нервной системы при дистрофической миотонии

Центральная нервная система:

- апатия;
- когнитивные нарушения: легкий или (реже) умеренный когнитивный дефицит при DM1 и DM2, выраженные когнитивные нарушения и фронто-темпоральная деменция при DM3;

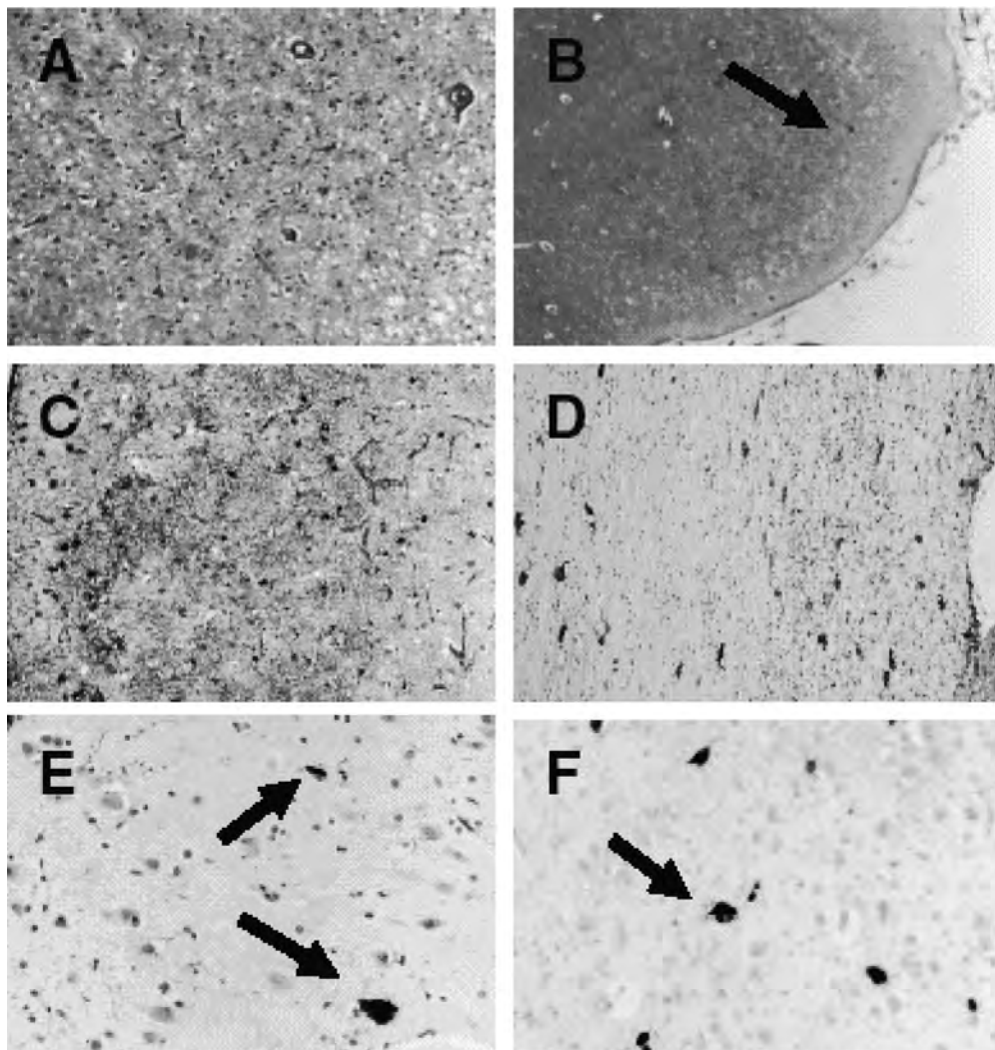


Рис. 1. Гистология головного мозга больного дистрофической миотонией 3-го типа (68 лет) (19). Фронтальная кора (H&E, G \times 100): A — умеренно выраженная потеря нейронов; B — микроспонгиоз (стрелка); C — фронтальная кора (GFAP, G \times 100): ламинарное расположение реактивных астроцитов близко к области микроспонгиоза; D — хвостатое ядро (nucleus caudatus): выраженная потеря нейронов и астроцитарный глиоз. Включение тау-протеина в гиппокампе (E) и ядре шва (F) (стрелки)

- нарушения процессов обучения, иногда вплоть до выраженной умственной отсталости (при конгенитальной и ювенильной формах DM1 — от 10 до 24 % случаев);
- неокклюзионная нормотензивная гидроцефалия;
- окклюзионная гидроцефалия (одиночные описания);
- поражение подкоркового белого вещества (лейкоэнцефалопатия).

Вегетативная нервная система:

- нарушения сна: гиперсомния — дневная сонливость (наиболее частое клиническое проявление дистрофической миотонии), нарушение цикла «сон—бодрствование», ночное апноэ («проклятие Одина»);
- выраженный гипергидроз при DM2.

Периферическая нервная система:

- умеренная сенсорная нейропатия (одиночные описания).

У каждого третьего пациента с DM1 имеются нарушения сна (диссомния): ночное апноэ («проклятие Одина») и гиперсомния. Последняя — одна из наиболее частых форм диссомнии при DM1. Встречаемость гиперсомнии составляет от 31 до 77 % всех случаев DM1, при этом не выявлено корреляции между тяжестью гиперсомнии и полом и возрастом пациентов, индексом массы тела, возрастом дебюта и длительностью заболевания, апатией. Корреляция между тяжестью гиперсомнии и величиной экспансии тринуклеотидного CTG-повтора сомнительна.

Патогенез дневной сонливости при DM связывают как с непосредственным поражением сомногенных структур ЦНС за счет мультисистемного поражения, так и с гипоксической энцефалопатией

на фоне альвеолярной гиповентиляции, хронической гиперкапнии и легочной гипертензии при поражении дыхательной мускулатуры. В последние годы одну из ведущих ролей в патогенезе гиперсонливости при DM1 отводят нарушению сплайсинга на уровне пре-мРНК, что является причиной нарушения синтеза и функции NMDA-рецепторов на мембране нейронов в ЦНС, а также дисфункции гипоталамической гипосекретинной системы. Показано, что уровень гипосекретина (нейропептида, синтезируемого в ЦНС на уровне гипоталамуса) у больных DM1 снижен (< 110 пг/мл), хотя и в меньшей степени по сравнению с больными нарколепсией. У 54,2 % пациентов отмечается храп во время ночного сна (ночное апноэ) и у 25,2 % — ощущение «остановки дыхания» во время приступов дневной сонливости. При полисомнографическом исследовании могут выявляться изменения ЭЭГ-структуры сна, характерные для нарколепсии, вследствие чего ряд авторов считают нарушение структуры ночного сна у больных DM причиной дневной сонливости, хотя исследования, посвященные изучению этой гипотезы, единичны и выполнены на небольших группах пациентов.

Когнитивные нарушения при DM чаще легкой или умеренной степени выраженности. К факторам невысокого риска когнитивного дефицита обычно относят дебют заболевания у взрослых, тогда как высокий риск когнитивных нарушений отмечается при раннем дебюте (в раннем детстве).

Когнитивные нарушения вплоть до задержки психического развития часто выявляются при конгенитальной форме DM1 (коэффициент умственного развития (IQ) от 20 до 70 ед.) [15, 21, 25, 26], однако это не всегда имеет место. Большинство экспертов в области наследственной нейромышечной патологии считают, что когнитивные наруше-

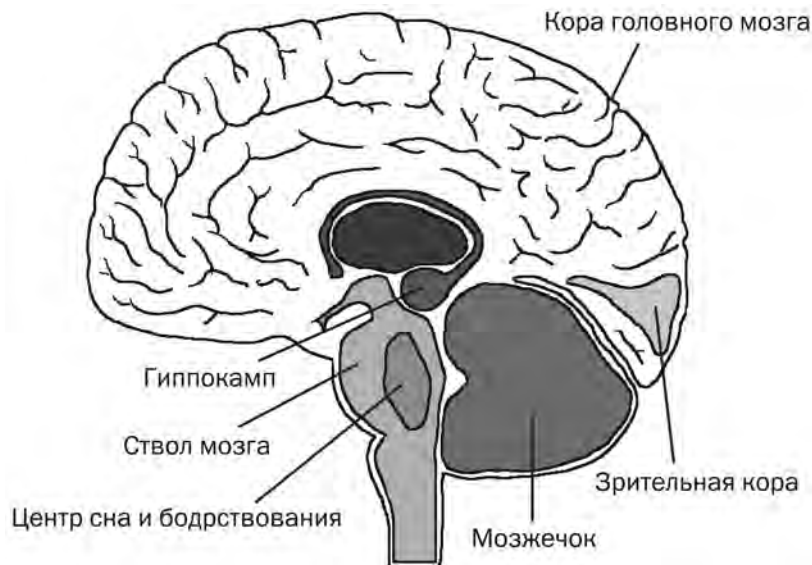


Рис. 2. Области головного мозга, наиболее часто вовлекающиеся в патологический процесс при дистрофической миотонии (MDA's World Wide Web-site, 2004)

ния в большей мере зависят от качества и своевременности проведения реанимационных мероприятий и длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в раннем постнатальном периоде, чем от наличия генетического дефекта у ребенка [5]. Вопрос о наличии прогрессивности в интеллектуальном снижении у детей является спорным. Истинная прогрессивность на клиническом уровне отсутствует. Более того, отмечается некоторая положительная динамика в развитии моторики и речи. Больным свойственны выраженная вялость, беспомощность даже при отсутствии заметных двигательных нарушений. Как правило, они робки и послушны.

С. Thornton считает, что в случае раннего дебюта ДМ свыше 75 % пациентов имеют проблемы с умственным функционированием, что создает существенные препятствия для обучения или получения профессиональных навыков и возможности вести независимый образ жизни. При дебюте заболевания в подростковом возрасте (ювенильная форма ДМ) когнитивные проблемы гораздо менее выражены. Подросток с этим типом ДМ может быть чрезмерно сонлив в течение дня или малоинициативен и малоподвижен.

Исследования характера когнитивных нарушений у больных ДМ показали, что умственные спо-

собности людей с поздним дебютом отличаются от таковых у пациентов с ранним дебютом. У больных с конгенитальной и ювенильной формами ДМ отмечено некоторое снижение количества нейронов на уровне ствола головного мозга (в области стволовых центров регуляции сна и бодрствования) (рис. 3), а также на уровне неспецифических ядер таламуса, регулирующих тонус различных отделов коры головного мозга. К неспецифическим ядрам таламуса относятся: срединный центр, парацентрально-медиальное, центральное медиальное, центральное латеральное, субмедиальное, вентральное переднее ядро, парафасцикулярный комплекс, ретикулярное и перивентрикулярное ядро и центральная серая масса. В норме под влиянием неспецифических импульсов ответная реакция корковых нейронов на специфическую стимуляцию заметно усиливается, то есть неспецифические таламические импульсы облегчают деятельность корковых нейронов, повышая их возбудимость. Неспецифические ядра таламуса оказывают на кору головного мозга модулирующее влияние, регулируя ее функциональное состояние. Деятельность этих ядер тесно связана с механизмами развития сна, саморегуляции функционального состояния мозга, интегративными процессами и высшей нервной деятельностью. У пациентов с ДМ при вовлечении в

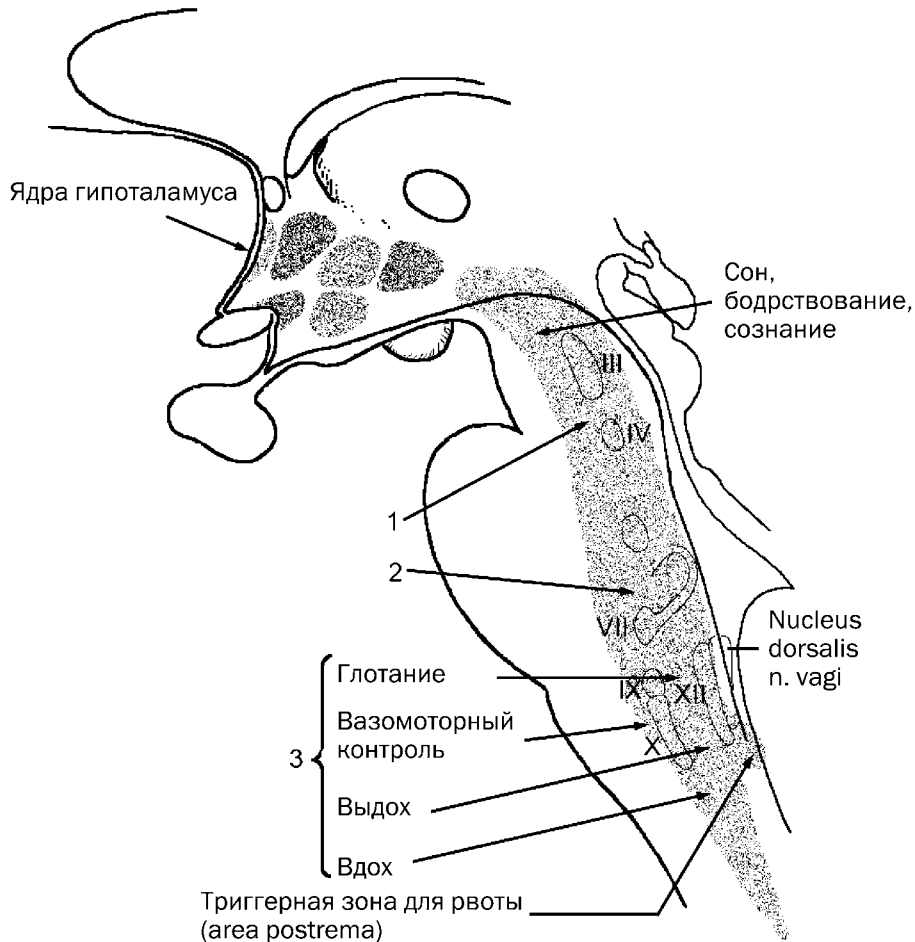


Рис. 3. Ретикулярная формация и ее наиболее важные регуляторные центры в продолговатом мозге, варолиевом мосту и среднем мозге (по П. Дуус, 1997)

патологический процесс неспецифических ядер таламуса нарушаются в различной степени как неспецифическая, так и специфическая афферентация и возбудимость конвекситальной коры.

При DM показано также изменение ветвления отростков, главным образом нейронов ретикулярной формации на уровне ствола и глубоких медиобазальных отделов полушарий, участвующих в регуляции эмоциональной сферы и процессах памяти.

Глубинные медиобазальные отделы головного мозга (лимбическая система) обеспечивают гомеостаз, самосохранение особи и сохранение вида. Лимбическая система играет важную роль в фор-

мировании различных аффективно-эмоциональных и вегетативных реакций, оказывает значительное влияние на условно-рефлекторную деятельность и участвует в мотивации поведения (рис. 4). Вовлечением в патологический процесс структур лимбической системы могут быть обусловлены характерные нарушения в эмоциональной сфере, снижение мотиваций и безынициативность у больных DM.

В последние годы на основе гистохимических исследований показано, что в мозге больных DM присутствуют необычные формы белка, называемого тау-протеином, чем может быть обусловлена,

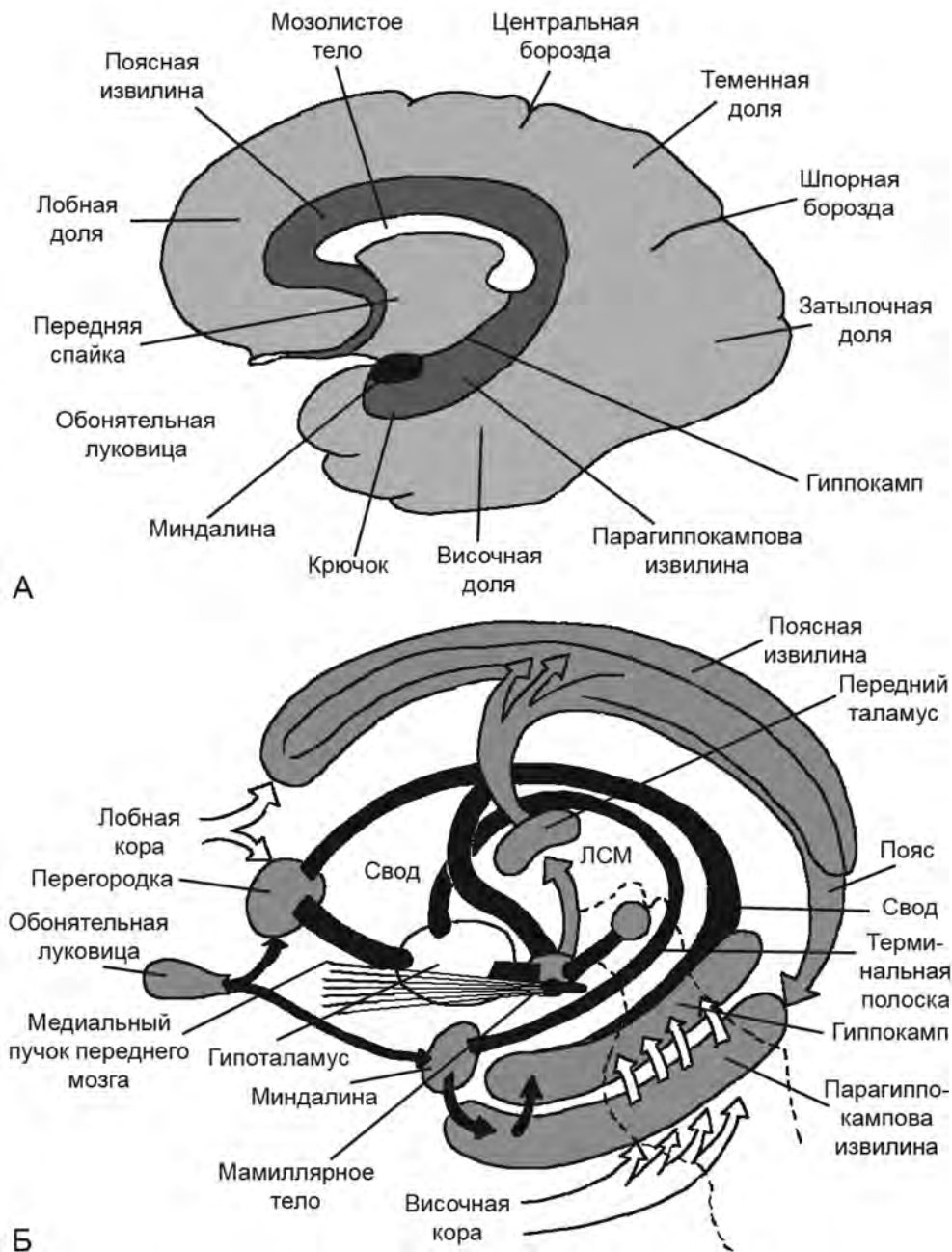


Рис. 4. Лимбическая система: А — расположение лимбической системы в виде кольца по краю неокортекса; Б — афферентные и эфферентные связи лимбической системы; ЛСМ — лимбическая система среднего мозга [5]



Рис. 5. Конгенитальная форма дистрофической миотонии 1-го типа:

А — типичная лицевая диплегия — слабость лицевой мускулатуры у новорожденного (этот мальчик представлен также в юношеском возрасте на рис. 5Б);

Б — мать со своими 17- и 15-летним сыновьями, больными конгенитальной формой DM1 [20].

по крайней мере, часть характерного для DM когнитивного дефицита, выявляемого у взрослых пациентов, а также у некоторых больных с ранним дебютом заболевания. Когнитивные нарушения типичны при наследовании заболевания по материнской линии при раннем дебюте заболевания и при дебюте в возрасте около 18 лет при наследовании по отцовской линии.

Считается, что выраженность когнитивного дефицита зависит от тяжести и типа DM как у самого больного, так и у его родителей, возраста и пола пациента. В. Sensori и соавт. (1990) показали, что при нейропсихологическом тестировании выявляется избирательный когнитивный дефицит в среднем у 50 % пациентов с DM, при этом отмечаются нарушения зрительного и пространственного гнозиса и конструктивных функций (праксиса). Оценка результатов нейропсихологического тестирования показала, что у женщин более выраженные когнитивные нарушения, чем у мужчин того же возраста. Не было идентифицировано случаев семейной предрасположенности к когнитивным нарушениям [13].

Когнитивные нарушения зависят во многом от типа DM: у лиц с DM1 когнитивный дефицит наиболее характерен при раннем дебюте заболевания, у больных с DM2 когнитивные нарушения менее выражены и последовательны, а у пациентов с DM3 — встречаются в большинстве случаев (фронтально-темпоральная деменция).

Следует отметить, что нередко когнитивные нарушения у больных DM предполагают ошибочно, основываясь лишь на характерном апатичном и унылом выражении лица пациентов, которое во многом обусловлено лицевой диплегией и атрофией лицевой мускулатуры (рис. 5).

С. Thornton подчеркивает, что «...у людей с поздним дебютом дистрофической миотонии ситуация

(для познавательного функционирования) намного менее последовательная, чем у пациентов с конгенитальной формой заболевания. Важно не клеймить болезнь, поскольку мы наблюдаем много высокоинтеллектуальных индивидуумов с дистрофической миотонией» [27].

У пациентов с DM может наблюдаться и более грубое поражение ЦНС. Например, нормотензивная гидроцефалия с прогрессирующим когнитивным дефицитом, что в начальных стадиях развития заболевания чаще всего проявляется в виде нарушения цикла «сон—бодрствование», появлении дневной сонливости, заторможенности, депрессии, снижении внимания и познавательных способностей.

W. Rettwitz-Volk и соавт. (2001) описали клинический случай развития окклюзионной гидроцефалии, потребовавший оперативного вмешательства, у 4-месячного ребенка с ранним дебютом DM. По мнению авторов, окклюзионная гидроцефалия встречается достаточно часто при раннем дебюте DM, однако редко описывается [24]. В Италии для объективизации поражения головного мозга у больных с дистрофической миотонией предложен новый информативный неинвазивный метод диагностики — функциональная магнитно-резонансная томография, в основе которой лежит картирование нейрональной активности головного мозга [5].

Таким образом, при ведении больных дистрофической миотонией важно помнить о вовлечении в патологический процесс не только мышечной, но и нервной системы. Для улучшения оказания лечебно-профилактической и реабилитационной помощи этому контингенту больных необходима консолидация усилий неврологов, психологов, педагогов и социальных работников [5, 6, 7].

Литература

1. Большакова Т.Ю., Гринштейн А.Б., Карпович Э.Г. и др. К вопросу о фенотипическом полиморфизме атрофической миотонии // *Неврол. журн.*— 2000.— № 5.— С. 23—25.
2. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни.— М.: Медицина, 1982.— С. 149—164.
3. Гринштейн А.Б., Горетов А.П., Белых Е.А. К проблеме дистрофической миотонии // *Журн. неврол. и психиатр.*— 1999.— № 4.— С. 17—19.
4. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. Нервно-мышечные болезни.— СПб: Гиппократ, 1998.— С. 138—144.
5. Миотония: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Шнайдер, С.Ю. Никулиной, В.В. Шпраха.— Москва: МБН, 2005.— 256 с.
6. Седышева Е.В., Леванев А.П., Прокопенкова А.Б. и др. Психологическая характеристика больных дистрофической миотонией и принципы их реабилитации // *Неврол. вестн.*— 1997.— № 2.— С. 86—88.
7. Чарухина Н.М. Миотония и миотонические синдромы // *Неврология детского возраста* / Под ред. Г.Г. Шанько, Е.С. Бондаренко.— Минск: Вышэйшая школа, 1990.— С. 350—357.
8. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Дмитренко Д.В. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии (обзор литературы) // *Международ. неврол. журн.*— 2007.— Т. 3, № 13.— С. 119—130.
9. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Козулин А.П. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика дистрофической миотонии в Красноярске // *Сибирский консилиум.*— 2006.— Т. 51, № 4.— С. 131.
10. Яхно Н.Н. Наследственные заболевания в неврологии // *Врач.*— 1999.— № 6.— С. 15—19.
11. Brook J.D., McCurrah M.E., Harley H.G. et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member // *Cell.*— 1992.— Vol. 68.— P. 799—808.
12. Bungener C., Jouvent R., Delaporte C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1998.— Vol. 65.— P. 353—356.
13. Corsi B., Danni M., Del Pesce M. et al. Neuropsychological profile in myotonic dystrophy // *J. Neurol.*— 1990.— Vol. 237, N. 4.— P. 251—256.
14. Day J.W., Roelofs R., Leroy B. et al. Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2) // *Neuromuscul. Disord.*— 1999.— Vol. 9.— P. 19—27.
15. Hashimoto T., Tayama M., Miyazaki M. et al. Neuroimaging study of myotonic dystrophy. Magnetic resonance imaging of the brain // *Brain Dev.*— 1995.— Vol. 17.— P. 24—27.
16. International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1) // *Neurol.*— 2000.— Vol. 54.— P. 1218—1221.
17. Junghans R.P., Ebralidze A., Tiwari B. Does (CUG)_n repeat in DMPK mRNA «paint» chromosome 19 to suppress distant genes to create the diverse phenotype of myotonic dystrophy? A new hypothesis of long-range cis autosomal inactivation // *Neurogenetics.*— 2001.— Vol. 3.— P. 59—67.
18. Larkin K., Fardaei M. Myotonic dystrophy — a multigene disorder // *Brain Res. Bull.*— 2001.— Vol. 56.— P. 389—395.
19. Le Ber I., Martinez M., Campion D. et al. A non-DM1, non-DM2 multisystem myotonic disorder with frontotemporal dementia: phenotype and suggestive mapping of the DM3 locus to chromosome 15q21—24 // *Brain.*— 2004.— Vol. 127.— P. 1979—1992.
20. Machuca-Tzili L., Brook D., Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review // *Muscle Nerve.*— 2005.— Vol. 32.— P. 1—18.
21. Martinello F., Piazza A., Pastorello E. et al. Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy // *J. Neurol.*— 1999.— Vol. 246, N. 3.— P. 186—192.
22. Ranum L.P.W., Day J.W. Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus // *Am. J. Hum. Genet.*— 2004.— Vol. 74.— P. 793—804.
23. Reardon W., Newcombe R., Fenton I. et al. The natural history of congenital myotonic dystrophy: Mortality and long-term clinical aspects // *Arch. Dis. Child.*— 1993.— Vol. 68.— P. 177—181.
24. Rettwitz-Volk W., Wikstroem M., Flodmark O. Occlusive hydrocephalus in congenital myotonic dystrophy // *Brain Dev.*— 2001.— Vol. 23, N. 2.— P. 122—124.
25. Roig M., Balliu P., Navarro C. et al. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy // *Pediatr. Neurol.*— 1994.— Vol. 11.— P. 208—213.
26. Steyaert J., Umans S., Willekens D. et al. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy // *Clin. Genet.*— 1997.— Vol. 52.— P. 135—141.
27. Thornton C.A., Griggs R.C., Moxley R.T. III. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion // *Ann. Neurol.*— 1994.— Vol. 35.— P. 269—272.

Н.О. ШНАЙДЕР

Ураження центральної нервової системи у хворих на дистрофічну міотонію

Дистрофічна міотонія є мультисистемним захворюванням, при якому мутація зачіпає розвиток і функціонування різних органів і тканин: гладенької і кісткової м'язової тканини, серця, органа зору (ока), головного мозку. Наведено огляд російської та закордонної медичної літератури, присвячений питанням ураження нервової системи у хворих на дистрофічну міотонію.

Ключові слова: генетика, дистрофічна міотонія, нервова система, патогенез, клініка.

N.A. SHNIDER

Disorder of central nervous system in patients with myotonic dystrophy

Myotonic dystrophy is a multisystemic disease in which mutation may influence the development and function of different organs and tissues: smooth skeletal-muscular tissue, heart, organs of the eye, brain. This review provides with the review of russian and foreign medical literature which deals with neural system disorder of patients with myotonic dystrophy.

Key words: genetics, myotonic dystrophy, neural system, pathogenesis, clinic.



И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ

ГОУ ВПО «Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова»

Деменция с тельцами Леви

Лекция посвящена сравнительно недавно описанному и выделенному в отдельную нозологическую форму нейродегенеративному заболеванию — деменции с тельцами Леви. Представлены морфология и патогенез этого заболевания, подробно описаны его клинические проявления, в которых сочетаются паркинсонизм, деменция и психические нарушения. Рассмотрены принятые в настоящее время критерии диагноза, особое внимание уделено автором дифференциальному диагнозу с такими заболеваниями, как паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция. Намечены основные принципы лечебной тактики.

Ключевые слова: деменция с тельцами Леви, паркинсонизм, психические нарушения, прогрессирующий надъядерный паралич.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — нейродегенеративное заболевание, в клинической картине которого сочетаются паркинсонизм, деменция и психические нарушения, наиболее часто представленные галлюцинациями и бредовыми расстройствами. Первое упоминание о ДТЛ как о самостоятельной нозологической единице датируется началом 90-х годов прошлого века. Тогда же были опубликованы первые описания данного заболевания, которые тогда именовали «диффузной болезнью телец Леви», «сенильной деменцией с тельцами Леви», «вариантом болезни Альцгеймера с тельцами Леви» и т. д. [13, 15]. Наличие множества названий одного заболевания создало значительные трудности в изучении ДТЛ. На первом международном симпозиуме по этому заболеванию (Newcastle, 1996) было предложено использовать единое обозначение этой патологии — «деменция с тельцами Леви» [19].

Частота распространения ДТЛ на сегодня изучена недостаточно. Результаты ранних исследований свидетельствовали, что на долю ДТЛ приходится от 7 % [9] до 30 % [18] всех случаев деменций. Дальнейшее изучение ДТЛ заставило засомневаться в этих цифрах, поскольку используемые до 1996 г. критерии способствовали постановке правильного диагноза только в 55 % случаев (по сравнению с чувствительностью морфологических критериев ДТЛ — около 99 % случаев). Так, часть случаев ДТЛ

расценивались как болезнь Альцгеймера (БА) [15], болезнь Паркинсона (БП) с деменцией [8], супрануклеарный паралич [10]. Учитывая недостаточную чувствительность критериев ДТЛ, многие авторы пытались определить наиболее существенные признаки этого заболевания. Так, I. McKeith и соавт. [18] предполагали, что сочетание деменции альцгеймеровского типа с такими «характерными» для БА симптомами, как бред или галлюцинации, позволяет почти достоверно установить диагноз ДТЛ у такого пациента.

A. Robles и соавт. [25] выдвинули предположение, что диагноз ДТЛ может быть поставлен в случае преимущественно корковой деменции, сочетающейся с брадифренией и паркинсонизмом. При этом преобладающими в клинической картине паркинсонизма должны быть ригидность и брадикинезия. По данным этих авторов, примерно у трети пациентов с ДТЛ отмечается колебание выраженности когнитивных нарушений, со спонтанным улучшением или ухудшением, длящееся 1—3 недели. У половины пациентов возникают психоз, бредовые идеи, слуховые или зрительные галлюцинации, несколько реже — депрессия. Редко может наблюдаться надъядерный парез взора. В результате анализа клинических симптомов Byrne и Robles в 1991 г. были предложены критерии ДТЛ (Nottingham, 1991) [25], которые включали сочетание корково-подкорковой деменции и паркинсо-

низма, флюктуацию когнитивных симптомов и психические нарушения (зрительные и слуховые галлюцинации, бред, депрессия).

Данные критерии также не были признаны вполне удовлетворительными, что заставило продолжить поиск ключевых симптомов ДТЛ. Так, R. McShane и соавт. [21] высказали предположение, что сочетание деменции, зрительных или слуховых галлюцинаций, бредовых идей и/или депрессии однозначно должно быть расценено как ДТЛ. Проведенный ими морфологический анализ показал, что во всех случаях с описанной выше клинической картиной были выявлены характерные морфологические признаки ДТЛ. В таком случае правильный анализ клинических симптомов может быть определяющим для постановки диагноза, а морфологическая верификация ДТЛ не является обязательной.

В 1996 г. на первом международном симпозиуме по ДТЛ I. McKeith и соавт. были предложены новые критерии этого заболевания (Newcastle, 1996) [14]:

1. Обязательное прогрессирующее нарушение когнитивных функций, степень которого достаточна для того, чтобы нарушить социальную и профессиональную адаптацию пациента (деменция). Мнестические нарушения, не обязательные на начальных стадиях заболевания и выраженные при развернутой клинической картине. Наличие лобно-подкоркового компонента когнитивных нарушений (нарушение внимания, зрительно-пространственных функций, мышления, регуляторные изменения праксиса и гнозиса).

2. Не менее двух признаков необходимо для диагноза «вероятной» ДТЛ и один — для диагноза «возможной» ДТЛ:

- флюктуация когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений;
- преходящие зрительные галлюцинации, подробные, детальные, хорошо очерченные;
- паркинсонизм, не связанный с предшествующим приемом нейролептиков.

3. Дополнительные критерии ДТЛ:

- падения;
- повторяющаяся потеря сознания;
- повышенная чувствительность к нейролептикам;
- иллюзии;
- галлюцинации других модальностей.

4. Диагноз ДТЛ маловероятен при наличии:

- очаговой неврологической симптоматики, связанной с перенесенным инсультом, диагностированным на основании клинических, анamnестических и нейровизуализационных данных;
- другой церебральной или соматической патологии, достаточной для объяснения клинических симптомов.

Анализируя эти критерии, ряд исследователей, занимающихся ДТЛ, опубликовали совместное

заключение, признающее адекватность данных диагностических критериев [19]. Повторный анализ валидности этих критериев через 5 лет показал, что возможность клинического прижизненного установления диагноза ДТЛ с использованием этих критериев составляет 83—95 % [17]. Согласно данным анализа распространения ДТЛ в течение последних лет, ДТЛ является второй после БА причиной развития деменции у пожилых людей.

Морфология и патогенез ДТЛ

Основным морфологическим признаком ДТЛ являются тельца Леви (ТЛ). Впервые ТЛ описал Ф. Леви в 1913 г. в черной субстанции и дорзальном ядре таламуса у пациента с БП. Морфологически ТЛ представляют собой цитоплазматические включения, состоящие из частично разрушенных белков цитоскелета нейронов; в основном это белок нейрофиламентов и убиквитин [6]. Таким образом, ТЛ, по сути, — следствие и проявление церебрального нейродегенеративного процесса.

Присутствие в ТЛ убиквитина заставило исследователей подробно изучить вопрос относительно участия данного белка в патогенезе ДТЛ. В результате проведенных исследований было выяснено, что при данном заболевании нарушается катаболизм убиквитина, вследствие чего он не разрушается полностью, а накапливается в клетке [16]. Эта способность нейрона накапливать убиквитин существенно отличает ДТЛ от БА, при которой убиквитин накапливается преимущественно во внеклеточных пространствах и является свидетельством гибели нейронов.

Образование ТЛ характерно для БП, при которой они и были впервые описаны. Однако при БП ТЛ обнаруживаются в основном в черной субстанции и нейронах лобной коры, при ДТЛ ТЛ верифицируются как в подкорковых образованиях (черная субстанция, голубое пятно, дорзальное ядро блуждающего нерва, базальное ядро Мейнерта, гипоталамус), так и в нейронах коры передней лобной извилины, височной доли, островковой и поясной извилины, затылочной коры [24].

Наиболее вероятным результатом отложения ТЛ в нейроне является изменение его функции, что подтверждается типичным видом нейронов при ДТЛ. Вторым типичным морфологическим признаком ДТЛ являются измененные, увеличенные в размерах нейроны. Областью их типичной локализации являются кора цингулярной извилины, энторинальная кора, а также кора височных долей и гиппокамп [22]. Это дает основания предположить, что данные морфологические изменения могут быть основой формирования когнитивных нарушений, типичных для ДТЛ. Таким образом, изменение катаболизма убиквитина и образование ТЛ является одновременно и характерным патоморфологическим признаком, и звеном патогенеза ДТЛ.

Не исключают диагноз ДТЛ такие типичные для БА находки, как нейрофибрилярные сплетения и сенильные бляшки. Структурно они неотличимы от таковых при БА и состоят из патологического амилоидного белка и гиперфосфорилированного тау-протеина. В этом случае патогенез образования гиперфосфорилированного тау-протеина сходен с таковым при БА: он образуется в результате изменения функции пролиферативных нейрональных белков. Существенным отличием ДТЛ от БА является то, что при БА измененный тау-протеин обнаруживается и в нейропиле нейронов коры головного мозга, в то время как при ДТЛ он присутствует только в нейрофибрилярных сплетениях. По этому признаку ДТЛ занимает промежуточное место между БА и БП, поскольку для последней образование и отложение гиперфосфорилированного тау-протеина не характерно [26].

Роль отложения в головном мозге патологического амилоидного белка при ДТЛ окончательно не определена. Так, на данный момент описаны два типа отложения амилоида при ДТЛ. В первом случае амилоидные отложения обнаруживаются только в веществе височных долей и гиппокампе. Масивность этих отложений соответствует таковым при нормальном старении. Во втором случае масивность и топика амилоидных отложений соответствуют таковым при БА [23]. На сегодня нет данных о том, что эти два варианта ДТЛ отличаются клинически. Таким образом, можно признать очевидным тот факт, что накопление церебрального амилоида при ДТЛ возможно, и абсолютно не доказанным — мнение, что отложение амилоида указывает в патогенезе данного заболевания.

Патогенез ДТЛ имеет много общего с патогенезом других церебральных дегенераций. Так, гибель церебральных нейронов при ДТЛ реализуется путем апоптоза, или запрограммированной клеточной смерти, в результате активации генов-индукторов и/или угнетения генов-ингибиторов апоптоза. Определенную роль в указанном процессе может играть снижение активности антиокислительных церебральных систем, повышение активности глутаматэргической системы и последующая активация NMDA-рецепторов. Результатом активации NMDA-рецепторов является транспорт ионов кальция внутрь клетки, изменение заряда нейрональной мембраны и последующая гибель клетки.

На данный момент неизвестно, где при ДТЛ происходят первичные нейродегенеративные изменения. Большинство авторов придерживается мнения, что на ранних этапах нейродегенеративный процесс затрагивает дофаминпродуцирующие клетки черной субстанции, что приводит к снижению уровня дофамина, развитию паркинсонизма и когнитивных нарушений, связанных с деаферентацией передних отделов головного мозга, а именно к снижению внимания и развитию нейро-

динамических и регуляторных нарушений. Видимо, это далеко не полное описание патогенеза ДТЛ. Из анализа как патоморфологии, так и клинических проявлений этого заболевания очевидно, что при ДТЛ страдают многие медиаторные системы. В частности, так же, как и при БА, отмечается ацетилхолинэргический дефицит, развивающийся в результате гибели клеток базального ядра Мейнерта. Схолинэргическими нарушениями ряд авторов склонны связывать не только мнестические нарушения, но также и нарушение внимания и флюктуации когнитивных функций, типичные для данного заболевания. Поражение locus coeruleus предполагает развитие дефицита норадреналина и нарушение работы так называемых неспецифических систем мозга, наиболее очевидным симптомом при этом является нарушение цикла «сон—бодрствование» и изменение фаз сна, что также типично для ДТЛ. Таким образом, несмотря на неясность стадий поражения патологическим процессом мозга при данном заболевании, можно с уверенностью утверждать, что в этом случае задействованы многие подкорковые образования, и что кора головного мозга, скорее всего, поражается вторично и, возможно, опосредованно в результате деаферентации и снижения влияния на нее ряда медиаторных систем.

Клинические проявления ДТЛ

Средний возраст дебюта ДТЛ — 69—70 лет; таким образом, это заболевание по сравнению с БА поражает более пожилых. По данным некоторых авторов, ДТЛ в большей степени возникает у мужчин (66 % мужчин и 34 % женщин) [27], в отличие от БА, которой преимущественно болеют женщины.

Наиболее характерным дебютом ДТЛ является развитие паркинсонизма, к которому в течение года присоединяются когнитивные нарушения, быстро прогрессирующие и достигающие степени деменции, и зрительные галлюцинации. Начало болезни с деменции не противоречит диагнозу ДТЛ, но считается менее типичным [4]. В любом случае, при классическом варианте ДТЛ период развития деменции, паркинсонизма и возникновения зрительных галлюцинаций — не больше года.

Паркинсонизм при ДТЛ, как правило, не имеет четкой ассиметрии, что отличает его от такового при БП [2, 20]. Характерным инициальным симптомом является нарушение ходьбы и развитие общей замедленности. При дальнейшем развитии заболевания эти симптомы остаются доминирующими в клинической картине паркинсонизма. Ригидность по сравнению с брадикинезией выражена значительно меньше и, как правило, симметрична. Возможно некоторое преобладание ригидности в аксиальной мускулатуре, при этом у пациентов с ДТЛ никогда не формируется разгибательная поза, характерная для пациентов, страдающих супрануклеарным параличом. Тремор при ДТЛ ма-

ло выражен или отсутствует вовсе. Рядом авторов описывается преобладание постурального и кинетического тремора при ДТЛ над тремором покоя [11]. Следует отметить, что в целом такой симптом, как тремор, не типичен для ДТЛ, хотя его наличие и не исключает данный диагноз.

Таким образом, основные проявления паркинсонизма при ДТЛ — брадикинезия, нарушение ходьбы и постуральные нарушения. Указанные изменения при ДТЛ как правило, выражены грубее, чем при БП равной степени тяжести [7]. Брадикинезия при ДТЛ в основном симметрична и, возможно, несколько более выражена в ногах, что опосредует связь указанных нарушений с изменением ходьбы. В спектр нарушений ходьбы включаются все проявления, типичные для паркинсонизма, — нарушение инициации ходьбы, топтание, трудности при выполнении поворотов, прохождении дверных проемов и пр. Безусловно, эти изменения тесно связаны с постуральными нарушениями, поскольку падения наиболее часто развиваются у пациентов именно при ходьбе. Подобная специфика двигательных нарушений заставляет исследователей задуматься, в какой степени они могут быть опосредованы поражением только базальных ганглиев. Такие феномены, как неустойчивость, раскачивание при ходьбе, неравная длина шага, сами по себе имеют неординарный генез, и могут быть следствием поражения не только подкорковых образований, но и лобных долей головного мозга. Следует отметить, что в случае лобной атаки многие симптомы сходны с таковыми при поражении червя мозжечка и его связей с вышележащими отделами головного мозга, и в ряде случаев нельзя с уверенностью сказать, какая из этих структур виновна в развившихся нарушениях равновесия и ходьбы. Этот факт легко объясним, учитывая многоступенчатую связь всех уровней организации системы движения и поддержания позы.

Таким образом, можно предположить, что значительная выраженность паркинсонической брадикинезии у пациентов с ДТЛ может быть обусловлена не большим поражением нигростриарного комплекса, а сочетанным поражением подкорковых образований, их связей с передними отделами головного мозга, собственно передних отделов головного мозга и прогрессирующим рассогласованием между лобными и мозжечковыми структурами в результате поражения соответствующих проводящих путей. Возможно, комплексность поражения различных отделов системы организации движений при ДТЛ и обуславливает большую выраженность такого симптома, как брадикинезия, являющегося патогенетически наиболее сложным из всех симптомов паркинсонизма.

Ряд исследователей придерживаются мнения, что специфика двигательных нарушений при ДТЛ обусловлена более грубым поражением именно базальных ганглиев [23]. Однако существующая

тенденция к уменьшению выраженности ригидности у пациентов с ДТЛ, видимо, в большей степени свидетельствует в пользу гипотезы сочетанного поражения различных отделов головного мозга. Так, при более грубом поражении базальных ганглиев логично было бы ожидать параллельного нарастания выраженности как ригидности, так и брадикинезии, что, однако, не отмечается у пациентов с ДТЛ.

Вторым типичным проявлением ДТЛ являются когнитивные нарушения, достигающие степени деменции. Наиболее грубо нарушаются: интеллект, который страдает как в операциональном звене (способность к обобщению, абстрагированию, семантизации, построению умозаключений), так и в звене регуляции произвольной деятельности (определение цели, построение программы и контроль за ее выполнением), беглость психических процессов, конструктивный и динамический праксис [1]. Характерным для ДТЛ симптомом является общее замедление, истощение и инертность психических процессов. Внимание, как правило, страдает значительно и в первую очередь, при этом ряд авторов считают, что мнестические нарушения при ДТЛ, в отличие от таковых при БА, в большей степени вторичны и определяются именно грубым нарушением внимания, в силу чего страдает запоминание предъявляемого материала [5]. Такие проявления, как сенсорная или амнестическая афазия, дезориентация в пространстве и времени, выраженные нарушения памяти, в общем не характерны для ДТЛ или представлены у данных пациентов значительно мягче, чем при БА [3].

Специфической особенностью ДТЛ является нарушение зрительно-пространственных функций, не только проявляющееся нарушениями динамического и пространственного праксиса и гностическими нарушениями, но выявляющееся практически во всех когнитивных сферах. Так, более низкий уровень внимания при ДТЛ отмечается в отношении графических образов. То же выявляется в отношении способности к обобщению и выполнению программы при сравнительном предъявлении вербальных и невербальных образов. Отмечается более грубое нарушение памяти при запоминании зрительных образов [5].

Происхождение зрительно-пространственных нарушений при ДТЛ в настоящее время окончательно не выяснено. Ряд исследователей объясняют специфику данных нарушений при ДТЛ преимущественным поражением субдоминантного полушария наряду с относительной сохранностью доминантного полушария, что приводит к значительному нарушению способности к оперированию с абстрактными образами, при этом способность к оперированию реальными образами остается ненарушенной. Предполагается повреждение самого зрительного анализатора, причем это поражение, скорее всего, обширно и захватывает как восприятие

зрительных образов, так и операциональные функции головного мозга.

Лобная дисфункция играет при ДТЛ значительную роль, поэтому остановимся на ней подробнее. Она проявляется при ДТЛ как развернутый симптомокомплекс, включающий нарушение инициации психической деятельности, инертность, часто возникающие персевераторные ошибки. Значительная замедленность психической деятельности дает основания предположить, что лобные нарушения у пациентов с ДТЛ являются результатом сочетанного поражения медио-базальных отделов лобных долей, подкорковых образований, связей подкорковых образований с нижележащими отделами головного мозга. Вероятно, определенную роль в формировании данного синдрома играют неспецифические структуры головного мозга, учитывая сочетание указанных нарушений с выраженной истощаемостью психической деятельности.

Наряду с выраженной истощаемостью психических процессов, для пациентов с ДТЛ характерны выраженные нейродинамические нарушения, что проявляется снижением беглости речи, мышления (брадифрения) и пр. Сочетание истощаемости и нейродинамических нарушений приводит к специфическому феномену, который отличает пациентов с ДТЛ от больных с БП: у первых замедленность при выполнении задания нарастает по мере его выполнения. Скорее всего, реализация данного феномена включает измененный уровень внимания и общей психической активации в сочетании с поражением подкорковых образований и их связей.

Галлюцинации при ДТЛ развиваются, как правило, в течение первого года болезни. Они могут быть как медикаментозно обусловленными, то есть манифестирующими на фоне назначения противопаркинсонических препаратов, так и спонтанными, то есть развивающимися у пациентов, не получающих какого-либо специфического лечения. К препаратам, вызывающим галлюцинации при ДТЛ, относятся препараты леводопы и агонисты дофамина. Следует подчеркнуть, что развитие галлюцинаций у пациентов с паркинсонизмом, получающих данные лекарственные препараты, нередко расценивается как побочный эффект терапии. Это мнение является правильным только в том случае, если суточная доза леводопы превышает 1000 мг, поскольку в меньшей дозе они при БП не вызывают галлюциногенного эффекта. Если галлюцинации возникают у больных с БП, получающих меньшие дозы леводопы, можно предположить наличие у них ДТЛ.

Развитие галлюцинаций при ДТЛ на фоне приема низких доз леводопы дает основания предположить, что указанные нарушения могут быть следствием гиперэргической реакции дофаминовых рецепторов. Это предположение подтверждается тем фактом, что при ДТЛ на фоне приема практи-

чески любых доз агонистов дофамина развиваются галлюцинации. Таким образом, развитие галлюцинаций на фоне приема низких доз агонистов дофамина должно насторожить врача в отношении наличия у пациента ДТЛ. С другой стороны, агонисты дофамина не следует назначать пожилым пациентам, имеющим специфическую картину паркинсонизма, которая была описана выше, в сочетании с когнитивными нарушениями.

Галлюцинации при ДТЛ практически всегда зрительные, хотя изредка пациенты описывают слуховые или тактильные галлюцинации. Как правило, галлюцинации четко очерчены, предметны; в основном, это видения людей и животных, при этом пациенты довольно четко описывают цвета, формы и размеры. Мнимые люди или животные как правило, совершают действие, смысл которого больному понятен и детально описывается при беседе с врачом. В ряде случаев галлюцинации носят устрашающий характер. Характерным симптомом является уменьшение выраженности или полное исчезновение галлюцинаций при привлечении к ним внимания. Так, пациенты, как правило, сообщают, что при попытке прикоснуться к мнимому человеку или животному последние исчезают. Таким образом, галлюцинации при ДТЛ имеют много общего с иллюзорными представлениями (принятие предмета за что-либо другое при недостаточном уровне внимания или частичной сенсорной депривации), которые также весьма характерны для ДТЛ. Максимальная выраженность галлюцинаций достигается при частичной сенсорной депривации, например, при недостаточном освещении. Практически все пациенты и их родственники сообщают о максимальной выраженности галлюцинаторного синдрома ночью. Выраженность галлюцинаций в ходе заболевания может быть различной и варьирует от легких иллюзорных представлений, развивающихся преимущественно в ночное время, до полного вытеснения реальности мнимыми образами. В таком состоянии это очень напоминает снаподобное состояние, или онейроид. Пациент полностью поглощен общением с окружающим его мнимым миром и не способен к контакту с окружающими. При выходе из галлюцинаторного периода пациент полностью или частично амнезирует события, происходившие с ним в течение этого периода. Наиболее вероятно, что этот феномен связан с изменением уровня сознания и снижением внимания к реальным событиям при развитии галлюцинаций, в результате чего запоминание событий реальной жизни нарушается. Как правило, амнезируются и сами галлюцинации, но, что парадоксально, при развитии их вновь пациент сообщает о тех же образах, что и ранее.

Происхождение галлюцинаций при ДТЛ связывают с рядом факторов. Так, по одной из гипотез галлюцинации могут быть следствием снижения уровня внимания, что типично для пациентов с

ДТЛ. Поскольку предполагается, что уровень внимания определяется холинэргической медиацией, данный симптом связывается с дегенерацией холинэргических нейронов ядра Мейнерта. Скорее всего, эта гипотеза не лишена основания, поскольку в основе как иллюзий, так и галлюцинаций при ДТЛ лежат ошибки или дефекты восприятия окружающей реальности, что вполне может быть связано с дефицитом внимания. Однако, очевидно, что значительный холинэргический дефицит типичен и для БА, при которой галлюцинации развиваются не в начале заболевания, а на стадии грубой деменции. Таким образом, можно предположить, что нарушение внимание — это только один из факторов, приводящих к развитию галлюцинаций при ДТЛ, и эти факторы, действуя совместно, потенцируют друг друга и приводят к развитию психотических расстройств.

Специфическая, а именно зрительная, модальность галлюцинаций при ДТЛ заставляет предположить роль зрительно-пространственных нарушений в их формировании. Так, нарушение зрительно-пространственных функций при ДТЛ выражено в значительно большей степени, чем при БА, и, как правило, грубее, чем при БП. Имеющиеся трудности в распознавании, обобщении, запоминании и работе именно со зрительными образами, наряду со снижением уровня внимания, очевидно, могут приводить к развитию галлюцинаций.

При изучении вопроса о развитии галлюцинаций в рамках ДТЛ следует обсудить возможные дофаминэргические механизмы их реализации, влияние на формирование галлюцинаций неспецифических систем мозга, сосудистые факторы. Так, тот факт, что галлюцинации при ДТЛ могут развиваться в ответ на назначение противопаркинсонической терапии, заставляет предположить, что механизм их реализации может быть связан с изменением уровня дофамина, или, скорее, с изменением состояния дофаминэргических рецепторов. Так, при сниженном уровне дофамина в рамках ДТЛ или БП в ответ на медикаментозное лечение могут развиваться лекарственно-обусловленные галлюцинации. При ДТЛ указанные симптомы развиваются на фоне назначения более низких доз противопаркинсонических препаратов. Таким образом, можно предположить гиперэргию дофаминовых рецепторов, возможно, обусловленную именно значительным снижением уровня церебрального дофамина. Не вполне ясно, каков механизм реализации галлюцинаций в данном случае, но можно предположить, что в условиях гиперстимуляции фронтальной коры снижаются ее тормозные влияния на нижележащие отделы головного мозга, что может приводить к нарастанию дефицита внимания у пациентов, которые уже изначально демонстрируют сниженный уровень внимания.

При манифестации галлюцинаций пациенты с ДТЛ демонстрируют ряд симптомов, которые зас-

тавляют предположить, что в формирование галлюцинаций могут вовлекаться так называемые неспецифические церебральные системы. Так, нередко развитию галлюцинаций предшествует изменение цикла «сон—бодрствование»: пациенты становятся сонливы днем и испытывают бессонницу ночью. Выше были описаны изменения уровня сознания у пациентов с ДТЛ во время флюктуации. Для больных с ДТЛ, даже в отсутствие флюктуации, характерна измененная структура сна. Эти изменения заключаются в уменьшении или отсутствии фазы быстрых движений глаз (rapid eye movement, REM-фаза). Можно предположить, что снижение или изменение уровня церебральной активации также может усугублять имеющийся у пациентов дефицит внимания и участвовать в развитии галлюцинаций.

В рамках механизмов, способных приводить к снижению уровня церебральной активации, следует обсудить сосудистые факторы. Так, в условиях неполноценного мозга церебральная ишемия может приводить к гипоксии в том числе и неспецифических церебральных структур, изменяя уровень сознания и внимания и приводя к развитию психических нарушений. Это предположение подтверждает тот факт, что при сосудистой деменции, а также у пожилых людей без деменции при гемодинамических нарушениях, развившихся на фоне кардиальной патологии, гиповолемии и ряда других факторов, также развиваются галлюцинации, сходные с таковыми при ДТЛ. Таким образом, развитие галлюцинаций — это, возможно, универсальная реакция измененного мозга на ишемию. Следует подчеркнуть, что сосудистые факторы в развитии галлюцинации при ДТЛ на настоящий момент активно изучаются, но их природа не до конца понятна.

К другим психическим нарушениям, развивающимся в рамках ДТЛ, относятся бредовые расстройства. Как правило, бред формируется уже на стадии развернутой деменции. Спектр бредовых расстройств при ДТЛ весьма широк и включает бред преследования, ущерба, двойников и так далее. Как правило, при нарастании деменции бредовые расстройства имеют тенденцию к угасанию. Природа бредовых расстройств при ДТЛ не изучена, скорее всего, это неспецифический симптом, связанный с деменцией, поскольку бредовые расстройства одинаково часто развиваются при ряде деменций, в частности при БА и сосудистой деменции.

К симптомам, обозначенным в критериях ДТЛ как дополнительные для постановки диагноза, относится периодическая потеря сознания. Этот симптом и, в частности, его происхождение, следует обсудить более подробно, поскольку он вносит значительную интригу в патогенез ДТЛ. Так, соматическое неблагополучие, в частности ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца, равно как и кар-

диальные пороки, ставят диагноз ДТЛ под сомнение. Соответственно, повторяющаяся потеря сознания не может быть объяснена указанными причинами, и в основе ее возникновения, вероятнее всего, лежат вегетативные нарушения. В последние годы появилось значительное количество описаний клинических случаев сочетания ДТЛ с ортостатической гипотензией. Ряд исследователей выдвинули предположение, что периферическая вегетативная недостаточность (ПВН) и ортостатическая гипотензия как ее проявление при ДТЛ — не случайные, а типичные клинические симптомы. Были предприняты попытки определить, почему при ДТЛ развивается ПВН. Выявлено, что нейродегенеративный процесс при данном заболевании захватывает не только церебральные, или надсегментарные вегетативные структуры, но и периферические образования, в частности, такие как ядро Онуфа и ганглии симпатической цепочки. В результате гибели нейронов симпатических ганглиев погибают и постганглионарные симпатические волокна, что приводит к деафферентации жизненно важных органов, в частности, миокарда; нарушается вегетативная иннервация сосудов [28]. Таким образом, вегетативные нарушения и, в частности, ортостатическая гипотензия при ДТЛ развиваются в результате не столько центральных, сколько периферических нарушений. К сожалению, исследованию этого феномена уделяется не такое внимание, которого, по нашему мнению, он заслуживает. В публикациях, посвященных ДТЛ, не приводится точных данных относительно частоты распространения ПВН при данном заболевании, хотя указанные нарушения представляются исключительно важными не только с клинической, но и с патофизиологической точки зрения, поскольку они могут лежать в основе сердечно-сосудистой декомпенсации, которая, как обсуждалось выше, может быть одной из причин развития галлюцинаций. Мы полагаем, что этот аспект клинических проявлений ДТЛ нуждается в самом внимательном изучении.

Характерная клиническая особенность ДТЛ — так называемые флюктуации, или колебания выраженности двигательных и когнитивных нарушений. Наряду с колебаниями самочувствия в течение суток, что не является специфическим симптомом и присуще БП, симптоматическому паркинсонизму, сосудистой деменции и ряду других заболеваний, для ДТЛ характерно совершенно особенное течение заболевания, проявляющееся эпизодами спонтанного и нередко лавинообразного нарастания клинических проявлений. Этот период декомпенсации, или флюктуации, длится от нескольких дней до нескольких месяцев и заканчивается спонтанным улучшением состояния.

Начало периода флюктуации, как правило, проявляется нарушением цикла «сон—бодрствование» и появлением иллюзий или галлюцинаций в ночное время. Выраженность психических нару-

шений и изменения уровня сознания нарастает, параллельно отмечается нарастание выраженности двигательных и когнитивных нарушений. Ухудшение двигательных функций проявляется нарастанием выраженности речевых нарушений, трудностей при ходьбе, степени брадикинезии и ригидности. Тремор, напротив, имеет тенденцию к угасанию во время флюктуации. Чем тяжелее флюктуация, тем больше выраженность таких симптомов, как нарушение ходьбы и застывание при ходьбе, аксиальная ригидность, постуральные нарушения. Одновременно отмечается нарастание тяжести деменции. Наиболее грубо во время флюктуации нарушается способность к выполнению сложных команд, динамический праксис, способность к выполнению и удержанию программ, общий уровень внимания и инициации психической деятельности. Чем тяжелее флюктуация, тем больше дезориентация, грубее снижены беглость речи и способность к обобщению. Нарастают нарушения внимания, инертность, фрагментарность восприятия, что позволяет говорить о доминировании лобной дисфункции и наиболее тяжелом поражении передних отделов мозга во время флюктуации. Следует отметить, что такие симптомы, как нарушение способности к обобщению предъявляемого материала, неузнавание предметов и фрагментарность восприятия зрительных образов прямо зависят от выраженности флюктуации. Так, у пациентов, находящихся в умеренной флюктуации, не отмечается нарастания нарушения обобщения или дефектов предметного гнозиса. Выявляемые во время вхождения во флюктуацию мнестические нарушения, скорее всего, являются вторичными и возникают в результате нарушения инициации психических процессов и уровня внимания.

По выходе из флюктуации пациенты не полностью восстанавливают первоначальный когнитивный уровень. Чем больше число перенесенных пациентами флюктуаций, тем сильнее дезориентация в пространстве и времени, нарушение экспрессивной речи. Сфера речи нарушается как из-за снижения беглости речи, так и из-за появления элементов сенсорной афазии и ошибок чисто «лобно-го» характера в виде импульсивности, фрагментарности, неправильного использования отдельных речевых элементов и грамматических конструкций. Нарастает нарушение внимания, способности к обобщению, ухудшается память. Достоверно больше нарушается предметный и пальцевой гнозис. Лобная дисфункция реализуется не столько в виде замедленности, сколько в виде импульсивности и фрагментарности восприятия. Таким образом, пациенты с большим количеством флюктуаций в анамнезе демонстрируют значительно более широкое поражение как корковых, так и подкорковых образований головного мозга с вовлечением в патологический процесс не только медио-базальных лобных отделов, подкорковых образований и об-

ласти зрительного анализатора, но и конвекситальной лобной коры, височных долей и ТРО-зоны.

Интересными представляются данные о зависимости выраженности двигательных нарушений от количества перенесенных флюктуаций. Так, выраженность тремора, ригидности и брадикинезии существенно не меняется с нарастанием числа перенесенных флюктуаций, однако существенно нарастают нарушения речи, почерка и ходьбы. Указанные симптомы можно объединить на основании того факта, что все они являются сложными двигательными программами, которые выполняются путем взаимодействия различных уровней когнитивной деятельности и организации движения. Таким образом, можно предположить, что каждая последующая флюктуация приводит к интенсификации поражения структур, координирующих и интегрирующих когнитивные и двигательные процессы, и, соответственно, может обладать неким патогенетическим влиянием на течение ДТЛ. К сожалению, на данный момент механизмы, приводящие к развитию флюктуаций когнитивных и двигательных проявлений, не изучены.

Течение заболевания при ДТЛ — неуклонно прогрессирующее. Тазовые нарушения присоединяются примерно через три года после дебюта заболевания, и проявляются центральным недержанием мочи. На поздних стадиях заболевания возможно присоединение миоклоний, гиперэксплексии и подобных ей симптомов, что типично для нейродегенеративных заболеваний и является результатом дегенерации нейронов моторной коры с последующим снижением пирамидных влияний. Продолжительность заболевания несколько ниже, чем при БА, и составляет около 5 лет. Смерть пациентов наступает от ослабления сердечно-сосудистой деятельности в период флюктуации или от вторичных инфекций.

Диагностика и дифференциальный диагноз ДТЛ

Можно с уверенностью утверждать, что диагноз ДТЛ к настоящему времени перестал быть морфологическим. Установление этого диагноза возможно при жизни пациентов, в том числе и на первом году болезни. Однако проведение дифференциального диагноза ДТЛ и других заболеваний, в клинической картине которых деменция сочетается с паркинсонизмом, в ряде случаев бывает очень актуальным.

Так, продолжает обсуждаться вопрос дифференциальной диагностики ДТЛ и БА. Следует подчеркнуть, что до недавнего времени бытовало мнение, что экстрапирамидные нарушения и, в частности, паркинсонизм — симптом, частый для БА в развернутой стадии. Анализ и сопоставление клинических проявлений и патоморфологической картины заставляют исследователей все больше склоняться к мнению о том, что паркинсонизм не

развивается в рамках БА. Более того, исключительно редким является сочетание БА и БП. То, что при БА описывается как экстрапирамидные нарушения, наиболее часто является паратониями или симптомами противоудержания (нем. — *gegenhalten*) и возникает не в результате поражения подкорковых образований и их связей, а при гибели нейронов передних отделов головного мозга. Брадикинезия, являющаяся основным симптомом паркинсонизма, для БА не характерна. Таким образом, развитие брадикинезии и ригидности в сочетании с деменцией альцгеймеровского типа, скорее всего, свидетельствует в пользу ДТЛ. Полезными для постановки диагноза ДТЛ в этом случае могут оказаться развитие паркинсонизма до дебюта деменции, манифестация зрительных галлюцинаций на первом году болезни, положительная динамика двигательных нарушений в ответ на терапию препаратами леводопы. Нейропсихологический анализ показывает развитие лобной дисфункции и нейродинамических нарушений на первом году деменции при ДТЛ, что не характерно для БА.

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и ДТЛ роднит сочетание деменции и паркинсонизма. При ПНП, также как и при ДТЛ, паркинсонизм характеризуется преобладанием брадикинезии над ригидностью и, как правило, отсутствием тремора. Типично развитие постуральных нарушений уже на начальных стадиях заболевания. Таким образом, паркинсонизм при этих заболеваниях весьма сходен. Выше уже упоминалось, что, несмотря на преобладание аксиальной ригидности над ригидностью конечностей, при ДТЛ никогда не развивается разгибательная поза, типичная для пациентов с ПНП. Супрануклеарный парез зрения также не типичен для ДТЛ. В рамках этого заболевания может наблюдаться такой симптом, как легкое ограничение взора вверх; типичный супрануклеарный парез взора с выраженным ограничением движения глазных яблок во всех направлениях и окулоцефалическим феноменом при ДТЛ не развивается никогда. Однако следует отметить тот факт, что в дебюте заболевания симптомы могут быть выражены неярко, и в таком случае дифференциальный диагноз ДТЛ и ПНП может быть затруднен. Полезным в этом случае может оказаться нейропсихологический анализ симптомов деменции. При ПНП на любой стадии развития деменция носит подкорковый характер. При ДТЛ, как правило, отмечаются симптомы, типичные для поражения коры височных, теменных и затылочных отделов головного мозга. Иногда в дебюте заболевания нейропсихологический анализ также не позволяет провести полную дифференциальную диагностику этих заболеваний; в этом случае правильная диагностика возможна при динамическом наблюдении за пациентом.

Наиболее сложным является проведение дифференциальной диагностики ДТЛ и БП с деменци-

ей. Причины развития деменции при БП на настоящий момент остаются неизвестными, хотя доказано, что развитие БП в более позднем возрасте является фактором риска для развития деменции [12]. Обсуждается, что в развитии деменции при БП могут принимать участие сопутствующая сосудистая патология, присоединившаяся БА или возрастные нарушения памяти. Однако подробный анализ клинических проявлений БП с деменцией показывает, что двигательные нарушения при этом носят специфический характер и довольно схожи с таковыми при ДТЛ. Более того, широкое распространение телец Леви не только в подкорковых ганглиях, но и в нейронах коры, преимущественно фронтальной, также весьма характерно для пациентов с сочетанием БП и деменции и может встречаться при БП в отсутствие деменции. Таким образом, четких морфологических отличий БП и ДТЛ нередко также не отмечается. По данным ряда авторов, развитие спутанности и зрительных галлюцинаций в ответ на инфекцию или метаболические нарушения при сочетании БП и деменции не является редкостью [12]. Указанные нарушения могут развиваться при назначении таким пациентам практически любой антипаркинсонической терапии, что также роднит БП с деменцией и ДТЛ. По сути, различия между этими заболеваниями носят количественный характер [2], и единственным признаком, отличающим эти два заболевания, является почти одновременное возникновение деменции и паркинсонизма при ДТЛ и отсроченное развитие деменции при БП с деменцией. Учитывая общность клинических и, более того, морфологических проявлений, мы позволяем себе предположить, что этот диагностический признак не вполне надежен, и сходство нейропсихологических, двигательных, а также морфологических проявлений при этих заболеваниях с высокой долей вероятности может свидетельствовать о том, что это одно и то же заболевание, при котором дегенеративный процесс имеет одинаковую направленность и поражает одни и те же участки головного мозга, однако, развивается с разной скоростью.

Диагноз ДТЛ является клиническим, нейровизуализация, как правило, не выявляет специфических признаков заболевания. Изменения МРТ-картины в основном сходны с таковыми при БА и включают атрофию коры преимущественно височных, теменных и затылочных отделов головного мозга, а также внутреннюю атрофию с расширением боковых желудочков. Типичным является перивентрикулярный лейкоареоз, несколько больше выраженный в передних отделах головного мозга, однако его распространенность и выраженность, как правило, невелики. Функциональная визуализация, в частности, ПЭТ и СПЕКТ, дает несколько большую информацию. Так, по данным большинства авторов, для пациентов с ДТЛ характерны гипоперфузия и гипометаболизм затылочных долей,

что не типично для БА. ПЭТ с 18-флюородопой показывает более грубое поражение базальных ганглиев не только по сравнению с БА, но также и по сравнению с БП. Таким образом, в сложных случаях проведение ПЭТ и СПЕКТ может быть полезным для установления точного диагноза. Диагностически целесообразным может оказаться и исследование состояния вегетативной нервной системы. В частности, сцинтиграфия миокарда с веществами, тропными к вегетативным образованиям, выявляет при ДТЛ, как было упомянуто выше, грубое их поражение, что является дифференциально-диагностическим отличием от БА, при котором такие нарушения не отмечаются.

Лечение ДТЛ

Симптоматическое лечение ДТЛ включает противопаркинсоническую терапию, препараты, уменьшающие выраженность когнитивных нарушений и противопсихотические препараты.

Для лечения паркинсонизма при ДТЛ в основном используются препараты леводопы. Как правило, средние суточные дозы при данном заболевании несколько ниже, чем при БП. Назначение высоких доз не приводит к значительному улучшению состояния пациентов и чревато развитием побочных эффектов, в частности, зрительных галлюцинаций. Назначение противопаркинсонических препаратов других фармакотерапевтических групп при ДТЛ не рекомендуется.

Для лечения деменции при ДТЛ показаны холинэргические препараты. Считается, что холинэргический дефицит при ДТЛ даже несколько более выражен, чем при БА, что приводит к более выраженному эффекту при назначении препаратов данной фармакотерапевтической группы. В настоящее время показана эффективность таких препаратов, как Экселон, амиридин, обсуждается эффективность Арисепта. Лечение холинэргическими препаратами должно быть постоянным, поскольку как внезапная, так и постепенная отмена могут вызвать не только нарастание выраженности деменции, но и спровоцировать развитие галлюцинаций. Предполагается, что механизм развития галлюцинаций, как было описано выше, частично связан с дефицитом ацетилхолина, поэтому назначение холинэргических препаратов благотворно сказывается не только на выраженности когнитивных нарушений, но и на степени и частоте эпизодов.

Для лечения деменции при ДТЛ могут быть использованы антагонисты NMDA-рецепторов. В ряде работ был показан положительный эффект Акатинола мемантина на выраженность деменции при ДТЛ. Следует отметить, что в то время, как Экселон и подобные препараты в большей степени влияют на выраженность мнестических и речевых нарушений, Акатинол мемантин оказывает большее действие на выраженность лобной дисфунк-

кції и степень нейродинамических нарушений. Исходя из указанных особенностей действия, можно предположить, что результатом совместного назначения этих препаратов будет максимальный терапевтический эффект.

Лечение галлюцинаций при ДТЛ осуществляется путем назначения холинэргических препаратов и противопсихотической терапии. Последняя показана при появлении бредовых расстройств и возбуждения. При назначении нейролептической терапии следует учитывать высокую чувствительность пациентов с ДТЛ к антагонистам дофаминовых D2 рецепторов и высокую вероятность развития побочных реакций, в том числе нарастание паркинсонизма, вплоть до обездвиженности пациентов, и развитие потенциально опасного для жизни

злокачественного нейролептического синдрома. В этой связи наиболее предпочтительным считается назначение атипичных нейролептиков с низким D2 аффинитетом.

В настоящее время обсуждаются возможности патогенетического лечения ДТЛ, в частности, назначение нейропротективных препаратов. Можно предположить, что некоторое влияние на патогенез могут оказывать антагонисты NMDA-рецепторов, однако их нейропротективная функция на сегодняшний день не вполне доказана. Перспективным для лечения ДТЛ является разработка методов купирования или уменьшения выраженности флюктуаций, что, по-видимому, станет возможным, когда будут более понятны механизмы их реализации.

Литература

- Ballard C., O'Brien J., Tovee M. Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2002.— Vol. 72.— P. 565—566.
- Brooks D.J. Diagnosis and managements of atypical parkinsonian syndromes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2002.— Vol. 72.— Suppl. 1.— P. 110—116.
- Calderon M., Perry R.J., Erzinclioğlu S.W. et al. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2001.— Vol. 70.— P. 157—164.
- Del Ser T., Yachinski V., Merskey H. et al. Clinical and pathological features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load // *Alzheimer disease and associated disorders.*— 2001.— Vol. 1, N 1.— P. 31—44.
- Doubleday E.C., Snowden J.S., Warma A.R. et al. Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2002.— Vol. 72.— P. 602—607.
- Galvin J.E., Lee V.M., Baba M. et al. Monoclonal antibodies to purified cortical Lewy bodies recognize the mid-size neurofilament subunit // *Ann. Neurol.*— 1997.— Vol. 42, N 4.— P. 595—603.
- Gnanalingham K.K., Byrne E.J., Thornton A. et al. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1997.— Vol. 62.— P. 243—252.
- Hansen L.A., Crain B.J., Making the diagnosis of mixed and non-Alzheimer's dementias // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 1995.— Vol. 119, N 11.— P. 1023—1031.
- Ince P.G., McArthur F.K., Bjertness E. et al. Neuropathological diagnoses in elderly patients in Oslo: Alzheimer's disease, Lewy body disease, vascular lesions // *Dementia.*— 1995.— Vol. 6, N 3.— P. 162—168.
- Jendroska K. The relationship of Alzheimer-type pathology to dementia in Parkinson's disease // *J. Neural. Transm. Suppl.*— 1997.— Vol. 49.— P. 23—31.
- Knuffman L., Mohsin F., Feder J. et al. Differentiating between Lewy body dementia and Alzheimer's disease: a retrospective brain bank study // *JAMDA.*— 2001.— P. 146—148.
- Korczyn A.D. Dementia in Parkinson's disease // *J. Neurol.*— 2001.— Vol. 248.— Suppl. 3.— III/1-III/4.
- Kosaka K., Iseki E. Dementia with Lewy bodies // *Curr. Opin. Neurol.*— 1996.— Vol. 9, N 4.— P. 971—975.
- Krzyminski S. Clinical diagnosis of Lewy bodies-type dementia: criterion of Newcastle // *Psychiatr. Pol.*— 1996.— Vol. 30, N 3.— P. 529—532.
- Lippa C.F., Smith T.W., Nee L. et al. Familial Alzheimer's disease and cortical Lewy bodies: is there a genetic susceptibility factor? // *Dementia.*— 1995.— Vol. 6, N 4.— P. 191—194.
- Mantle D., Falkous G., Ishiura S. et al. Comparison of proline endopeptidase activity in brain tissue from normal cases and cases with Alzheimer's disease, Lewy body dementia, Parkinson's disease and Huntington's disease // *Clin. Chim. Acta.*— 1996.— Vol. 249, N 1—2.— P. 129—139.
- McKeith I.G., Ballard C.G., Perry R.H. et al. Prospective validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies // *Neurology.*— 2001.— Vol. 57.— P. 1497—1499.
- McKeith I.G., Fairbairn A.F., Bothwell R.A. et al. An evaluation of the predictive validity and inter-rater reliability of clinical diagnostic criteria for senile dementia of Lewy body type // *Neurology.*— 1994.— Vol. 44, N 5.— P. 872—877.
- McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop // *Neurology.*— 1996.— Vol. 47, N 5.— P. 1113—1124.
- McKeith I.G., Perry E.C., Perry R.H. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on dementia with Lewy bodies // *Neurology.*— 1999.— Vol. 53.— P. 902—905.
- McShane R., Gedling K., Reading M. et al. Prospective study of relations between cortical Lewy bodies, poor eyesight, and hallucinations in Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1995.— Vol. 59, N 2.— P. 185—188.
- Pellise A., Roig C., Barraquer-Bordas L.I. et al. Abnormal, ubiquitinated cortical neurites in patients with diffuse Lewy body disease // *Neurosci. Lett.*— 1996.— Vol. 206, N 2—3.— P. 85—88.
- Ransmayr G., Seppi K., Donnemiller E. et al. Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease // *Eur. J. Nucl. Med.*— 2001.— Vol. 28.— P. 1523—1528.
- Rezaie P., Cairns N.J., Chadwick A. et al. Lewy bodies are located preferentially in limbic areas in diffuse Lewy body disease // *Neurosci. Lett.*— 1996.— Vol. 212, N 2.— P. 111—114.
- Robles A., Rodriguez R.M., Aldrey J.M. et al. Clinical diagnosis of dementia associated with cortical Lewy bodies // *Rev. Neurol.*— 1995.— Vol. 23, N 119.— P. 62—66.
- Strong C., Anderton B.H., Perry R.H. et al. Abnormally phosphorylated tau protein in senile dementia of Lewy body type and Alzheimer disease: evidence that the disorders are distinct // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*— 1995.— Vol. 9, N 4.— P. 218—222.
- Weiner M.F., Risser R.C., Cullum C.M. et al. Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases // *Am. J. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 153, N 10.— P. 1269—1273.
- Yoshita M., Taki J., Yamada M. A clinical role for [123I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2001.— Vol. 71.— P. 583—588.

I.S. ПРЕОБРАЖЕНСЬКА

Деменція з тільцями Леві

Лекція присвячена порівняно нещодавно описаному й виділеному в окрему нозологічну форму нейродегенеративному захворюванню — деменції з тільцями Леві. Наведені морфологія і патогенез цього захворювання, детально описані його клінічні вияви, в яких поєднуються паркінсонізм, деменція та психічні порушення. Розглянуто прийняті нині критерії діагнозу, особливу увагу приділено автором диференційному діагнозу з такими захворюваннями, як паркінсонізм, прогресуючий над'ядерний параліч, деменція. Окреслені головні принципи лікувальної тактики.

Ключові слова: деменція з тільцями Леві, паркінсонізм, психічні порушення, прогресуючий над'ядерний параліч.

I.S. PREOBRAZHENSKAJA

Dementia with Levy's bodies

Lecture is dedicated to the recently described neurodegenerative diseases — dementia with Levy's bodies which has been singled out into a separate nosological form. The morphology and pathogenesis of this disease are present. Its clinical manifestations, which are accompanied by parkinsonism, dementia and psychological disorders, are described. The diagnostic criteria are examined. Author pays attention to the differentiated diagnosis of such diseases as parkinsonism, progressive over core paralysis, dementia. The main principles of clinical treatment have been defined.

Key words: dementia with Levy's bodies, parkinsonism, psychological disorders, progressive over core paralysis.



В.В. ГОЛУБЕВА, Э.А. КАТУШКИНА

ГОУ ВПО «Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова»

Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома

Антифосфолипидный синдром (АФЛС) — заболевание, характеризующееся развитием тромбозов, акушерской патологии, тромбоцитопении. В основе патогенеза АФЛС лежит иммунологически опосредованная коагулопатия. Для АФЛС весьма характерно вовлечение центральной нервной системы у большинства пациентов. Помимо артериальных и венозных тромбозов сосудов головного мозга, существует ряд неврологических синдромов нетромботического характера. Представлены некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения АФЛС, подробно рассмотрена его связь с неврологическими заболеваниями. Приведено собственное наблюдение пациентки с АФЛС, манифестирующим хореическим гиперкинезом.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, неврологические проявления, хореический гиперкинез.

Антифосфолипидный синдром (АФЛС) — симптомокомплекс, характеризующийся венозным или артериальным тромбозом, акушерской патологией, тромбоцитопенией, возникающими на фоне гиперпродукции антител к фосфолипидам. АФЛС пока остается одним из редких заболеваний в практике врача-невролога. Знание клинических проявлений и патологических механизмов АФЛС позволяет своевременно диагностировать заболевание и тем самым предотвратить его грозные осложнения. В основе заболевания лежит развитие аутоиммунной реакции на широко распространенные фосфолипидные детерминанты, присутствующие на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия сосудов, клетках центральной нервной системы, то есть это иммунологически опосредованная коагулопатия [20].

Антифосфолипиды (АФЛ) — это гетерогенная группа антител, специфичность которых в основном определяется разнообразными фосфолипидсвязывающими белками. Еще в 1990 г. тремя группами исследователей (из Италии, Австралии и Японии) было показано, что АФЛ направлены не против фосфолипидов (ФЛ), а против комплекса ФЛ — белок, последний при этом выполняет кофакторную роль. Для большинства АФЛ таким кофактором является В2-гликопротеин 1, который служит маркером достоверности [25].

Патогенез тромбофилии при АФЛС

Известно, что антифосфолипидные антитела могут персистировать годами. При отсутствии до-

полнительных традиционных факторов риска — беременность, длительная иммобилизация, злокачественные новообразования и пр. — острый тромбоз также может развиваться, хотя при этом не удается выявить триггерный механизм.

Некоторое время существовало мнение, что АФЛ являются скорее вторичным явлением, нежели причинным фактором тромбофилического состояния. Однако на сегодняшний день связь АФЛ и тромбозов не вызывает сомнений. Патогенез тромбозов при АФЛС еще недостаточно изучен, поскольку АФЛ сами по себе столь гетерогенны, что и механизмы их участия в патогенезе тромбофилического состояния могут быть различными. Несмотря на многообразие механизмов патологических эффектов АФЛ, в настоящее время не вызывает сомнений, что АФЛ нарушают гемостатический баланс в организме между факторами свертывания, фибринолитической системой, тромбоцитами и эндотелием в такой степени, что существенно снижаются естественные антиагрегантный и антикоагулянтный потенциалы организма, что, в свою очередь, создает условия для развития тромбофилического состояния и венозных и/или артериальных тромбозов.

К аутоиммунным АФЛ относят:

- а) первичные — в отсутствие системной красной волчанки и других заболеваний;
- б) вторичные — при наличии системной красной волчанки и других заболеваний соединительной ткани;

в) обусловленные лекарственными средствами, такими как антибиотики (амоксциллин), фенитоин, фанзидар, хинидин, хинин, гидралазин, прокаинамид, фенотиазин, α -интерферон, кокаин. Чаще представлены IgM.

К аллоиммунным относят АФЛ при наличии:

а) инфекции: вирусной, бактериальной, протозойной, грибковой, чаще смешанной;

б) злокачественных новообразований: лейкемии, лимфопролиферативных процессов, эпителиальных опухолей [13].

Диагностика АФЛС

В клинической практике наиболее часто исследуются два вида АФЛ — первичный и вторичный — антитела к кардиолипинам и волчаночный коагулянт. Антитела к ФЛ содержатся также в сыворотке здоровых людей, однако в очень малом количестве, и биологические мембраны защищены от их воздействия [1].

Состояния, при которых могут обнаруживаться антитела к ФЛ, следующие: первичный АФЛС; вторичный АФЛС при системной красной волчанке и других ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, системная склеродермия, синдром Шегрена); злокачественные новообразования, лимфопролиферативные синдромы: хронические и острые вирусные, паразитарные, бактериальные инфекции; употребление некоторых лекарственных средств (фенитоин, вальпроат натрия, новокаинамид, гидралазин, квинидин).

К основным клиническим проявлениям АФЛС относятся: повторные тромбозы вен верхних и нижних конечностей, почек, сетчатки глаза, печени (синдром Бада-Киари); тромбозы артерий сердца, кишечника, легочных артерий; акушерская патология: привычный выкидыш, тромбоз сосудов плаценты, внутриутробная гибель плода, преэклампсия.

Впервые первичный АФЛС был выделен в 1988 г., а вторичный АФЛС при системной красной волчанке — в 1989 г.

Лабораторная диагностика АФЛС не может быть отнесена к рутинным методам и требует строгой стандартизации.

Выявление АФЛ осуществляется как с помощью иммунологических методов (ELISA), так и с использованием фосфолипидзависимых коагуляционных тестов, направленных на детекцию волчаночного антикоагулянта (ВА). Методом выбора при определении антикардиолипиновых антител (АКА) является твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), при этом возможно определение идиотипов IgG, M, A [2, 16].

Лабораторными признаками служат: наличие в крови антикардиолипинов классов IgG, IgM, волчаночного коагулянта, тромбоцитопении, положительной реакции Кумбса, увеличение тромбoplastинового времени. Дополнительными клиническими признаками АФЛС являются: поражение нервной системы, тромбоз артерий мозга, рецидиви-

рующий ишемический инсульт у молодых, хорея, эпилептические припадки, асептический некроз кожи; эндокардит [9, 22, 31].

Среди артериальных тромбозов чаще наблюдаются тромбозы церебральных артерий, а среди венозных — тромбозы нижних конечностей. При привычном невынашивании беременности большая часть плодных потерь приходится на I триместр. В качестве возможных причин обсуждаются тромбоз артерий плаценты и иммуноопосредованное влияние АФЛ на ворсины хориона [34].

Происхождение тромбоцитопении связано с разрушением тромбоцитов при взаимодействии мембранных ФЛ с АФЛ. Парадоксом является ассоциация тромбозов с гипокоагуляцией и тромбоцитопенией [28].

Ливедо — наиболее частое дерматологическое проявление АФЛС. При обследовании кожных биоптатов в части случаев выявляют тромбоз артерий дермы и нарушение иннервации артерий. Во всех случаях причиной тромбоза служит васкулопатия, чаще сочетающаяся с васкулитом при вторичном АФЛС [4, 20, 29, 35].

Поражения клапанов сердца достаточно разнообразны — от «немых» до острых клапанных деструкций. Вопрос о механизме поражения клапанов сердца продолжает дискутироваться [10].

Неврологические нарушения — одно из частых проявлений АФЛС.

Для антифосфолипидного синдрома весьма характерно вовлечение ЦНС у большинства пациентов. Клинические проявления при этом довольно разнообразны и включают артериальные и венозные тромбозы, расстройство психики и ряд неврологических синдромов нетромботического характера.

Неврологические проявления АФЛС

(Относительно молодой возраст — обычно менее 55 лет)

- Один или более эпизодов из следующих:
 - сосудистая деменция;
 - церебральный инфаркт;
 - преходящее нарушение мозгового кровообращения;
 - преходящая слепота;
 - миелопатия.
- Острая ишемическая энцефалопатия.
- Синдром Снедона — прогрессирующая деменция и сетчатое ливедо.

По данным Т.М. Решетняк [20], частота неврологических нарушений при АФЛС следующая: инсульты при первичном АФЛС — 52 %, при сочетании системной красной волчанки и АФЛС — 26 %; транзиторные ишемические атаки — соответственно 61 и 36 %; мигренозные головные боли — 93 и 73 %; хорея — 22 и 12 %; эпилептические припадки — 22 и 32 %; поперечный миелит — 1,4 и 2 %; снижение интеллекта — 11 и 4 %.

Возможно, столь широкая палитра неврологических проявлений АФЛС объясняется отчасти тем, что ткани мозга чрезвычайно богаты фосфолипидами. Выраженность нарушений ЦНС, включая кому, припадки *grand mal*, психозы, аффективные и когнитивные расстройства, а также фокальные симптомы, зависит от области и объема поражения мозга [27, 28].

Церебральная ишемия на фоне АФЛС чаще всего имеет тромботический или тромбоэмболический генез [5, 7, 17, 19, 24, 26, 30, 31]. Цереброваскулярные нарушения при АФЛС имеют ряд особенностей [4, 11, 21]: молодой возраст (32—42 года), чаще всего встречается у женщин (57—80 %), ишемический характер инсульта, сочетание инсультов с транзиторными ишемическими атаками, тенденция к их рецидивированию, преимущественное поражение интракраниальных артерий, отсутствие гемодинамически значимых изменений магистральных артерий головы, хорошее восстановление двигательной функции.

Инсульты возникают в молодом возрасте, самый ранний возраст при первом инсульте — 11—12 лет. Чаще болеют женщины — это может быть обусловлено тем, что их гормональный фон благоприятствует развитию иммунного процесса. Нарушения мозгового кровообращения (НМК) носят ишемический характер и развиваются чаще в каротидной системе, чем в вертебро-базилярной. Зона инфаркта обычно имеет средние и небольшие размеры, что косвенно указывает на поражение артерий среднего и малого калибра. Некоторые нарушения протекают асимптомно и являются случайной находкой при магнитно-резонансной томографии. Характерны поражения интракраниальных артерий и хорошее восстановление неврологического статуса. Морфологической основой этого являются небольшой размер зоны инфаркта и его расположение в функционально менее значимой области мозга. Распознаванию НМК при АФЛС помогает и наличие других проявлений АФЛС, которые на несколько месяцев или лет опережают развитие острого нарушения мозгового кровообращения [32].

Рецидивирующие инсульты у пациентов с сетчатым ливедо (синдром Снеддона) на фоне циркуляции антифосфолипидных антител (АФА) могут вести к прогрессирующей деменции [8, 34]. Частота циркуляции АФА у пациентов с синдромом Снеддона колеблется в широких пределах — от 0 до 85 %. Деменция развивается чаще при множественных инфарктах. Однако возможно развитие деменции при АФЛС без других проявлений синдрома Снеддона. Так, для катастрофического АФЛС характерны множественные инфаркты и фульминантная энцефалопатия, которая развивается, по данным Asherson, у 50 % пациентов с катастрофическим АФЛС.

Психические расстройства в форме психозов являются одними из наиболее загадочных мани-

фестаций АФЛС. В то же время следует отметить, что существует мнение о ятрогенном генезе психических нарушений у пациентов с АФЛС. Так, кортикостероиды, которые в некоторых случаях применяются при лечении АФЛС, могут индуцировать психические расстройства уже сами по себе. Эти расстройства могут включать депрессию, гипоманию и, в меньшей степени, психозы.

Целый ряд проявлений со стороны ЦНС у пациентов с циркуляцией АФА, как уже указывалось, возможно, связаны с прямым взаимодействием АФА с фосфолипидами тканей мозга и в меньшей мере — со следствием тромботических процессов в сосудах мозга. К таким проявлениям, вероятно, относятся поперечная миелопатия, хорея, эпилептиформные припадки и, в меньшей степени, мигрень, которая клинически может сопровождаться аурой. Тем не менее, согласно результатам некоторых исследований, мигрень у пациентов с АФА может приводить и к ишемии мозга тромботического характера [6, 14, 28]. В то же время такие неврологические проявления, как нейросенсорная тугоухость, транзиторная глобальная амнезия и глазные синдромы, в основном, имеют ишемический генез в результате тромбозов.

Особенностями мигренозных головных болей являются отсутствие наследственной отягощенности и то, что цефалгии часто предшествуют другим проявлениям АФЛС. Механизмом головной боли служит иммуноопосредованное нарушение функции мембран эндотелия, тромбоцитов, нейронов.

Хорея, по данным некоторых авторов [3], встречается в 7—10 % наблюдений, а по данным Т.М. Решетняк, с частотой до 22 % [20, 21]. Механизм развития эпилептических припадков до конца неясен — предполагается изменение электрогенеза нейронов. Припадки характеризуются вариабельностью, отсутствием связи с очаговыми изменениями по данным магнитно-резонансной томографии. Поперечный миелит описан, но окончательная связь с ним некоторых случаев АФЛС не установлена.

Таким образом, нарушение мозгового кровообращения, мигренозные головные боли, хорея и снижение интеллекта чаще всего встречаются при первичном АФЛС. Наибольшие сложности представляет дифференциальная диагностика первичного и вторичного АФЛС, связанного с системной красной волчанкой. Т.М. Решетняк [20] при обследовании 280 больных у 75 % установила дебют системной красной волчанки с признаками этого заболевания, у 17 % — с признаками АФЛС, у 8 % — с тромбоцитопенией. При этом дебют заболевания в 12 % случаев связан с появлением ЛПРВ, а в 37 % — с одним из ассоциированных с АФЛС признаков. Разграничение первичного и вторичного АФЛС необходимо для прогноза заболевания: по данным [10], выживаемость больных при первичном АФЛС составляет 83 %, а при вторичном — 75 %.

В литературе описан любопытный случай развития АФЛС на фоне ревматоидного артрита (РА) [15]. Ткань нервной системы является одной из многочисленных мишеней аутоиммунных антител, синтезируемых В-клетками при РА. Неврологи и ревматологи, изучающие вопрос о неврологических проявлениях РА, отмечают, что последние наблюдаются у значительного количества больных — до 91 % [23, 33]. Именно поражение нервной системы считают одной из основных причин стойкой инвалидизации, а нередко и смерти больных РА [12, 18]. АФЛС, развивающийся при РА, значительно отягощает поражение нервной системы. Необходимо отметить, что сосудистые поражения ЦНС при АФЛС имеют некоторые особенности клинической симптоматики, отличающиеся от атеросклеротического процесса [7, 17, 31]. Это делает необходимым тщательное описание клинической симптоматики нарушений церебрального кровоснабжения у больных РА с АФЛС.

Таким образом, клинические проявления со стороны ЦНС у пациентов с циркуляцией АФЛ еще раз подтверждают гетерогенность антифосфолипидных антител, а также существование разнообразных механизмов их постоянного эффекта, что требует дальнейшего, более глубокого изучения.

Лечение больных с АФЛС включает воздействие на реологические свойства крови: антиагреганты, антикоагулянты; снижение уровня АФЛ: стероиды, плазмаферез, иммуносупрессоры [21].

Приводим клинический случай. Больная Д., 15 лет, поступила в клинику с жалобами на произвольные движения в конечностях, туловище, лице, голове, практически постоянные, при эмоциональном напряжении усиливающиеся до «бури» и исчезающие во время сна. Кроме того, периодически беспокоят эпизоды повышения температуры тела до 37,5—38 °С, язвенно-некротические кожные высыпания на кистях, стопах, голени, потемнение кожных покровов над мелкими суставами кистей рук, снижение аппетита, эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, нарушение сна с трудностями засыпания, частыми пробуждениями.

Анамнез болезни: больна с 27.08.1999 г., когда внезапно появились генерализованные гиперкинезы. Примерно за месяц до этого отмечались эмоциональное напряжение, повышенная утомляемость. Пациентка была госпитализирована в стационар, где ей назначен преднизолон в дозе 50 мг в сутки и фенибут по 1 таблетке. На 3-и сутки от начала приема кортикостероидов гиперкинетический синдром практически полностью регрессировал. В крови однократно отмечалось повышение СОЭ до 25 мм/ч, общий анализ мочи и биохимический анализ крови без патологических изменений. С-реактивный белок не выявлен, данные ревматологической пробы отрицательные. На фоне улучшения состояния через две недели доза пред-

низолона была снижена до 25 мг в сутки. Однако 24.09.1999 г. внезапно развилась слабость в правых конечностях, появились сглаженность правой носогубной складки, нечеткость зрения на правый глаз, речевые нарушения. При компьютерной томографии головного мозга выявлен ишемический очаг в области таламуса слева. Доза преднизолона вновь была повышена до 50 мг в сутки, присоединена сосудистая и метаболическая терапия. Двигательный дефект исчез на 3-и сутки. 28.09.1999 г. появилась слабость в левых конечностях, которая сохранялась в течение 2 нед, что было расценено как повторное острое нарушение мозгового кровообращения. Через 2 нед дозу кортикостероидов снизили до 25 мг в сутки, на фоне чего вновь усилился гиперкинетический синдром. К терапии добавили по 1/4 таблетки галоперидола 2 раза в день и дважды ввели иммуноглобулин. Состояние несколько улучшилось.

Пациентка обследовалась в НИИ неврологии, где диагностирована ревматическая хорея. С 10.11.1999 г. дозу преднизолона уменьшили до 15 мг, на фоне чего гиперкинезы вновь усилились, появилось ощущение стягивания в конечностях, нечеткость речи, периодически отмечалось двоение в глазах. К концу ноября гиперкинетический синдром генерализовался до уровня хореической «бури». Она проявлялась беспорядочными, быстрыми движениями рук и ног различной амплитуды, резкими энергичными размахами их, переразгибанием туловища, произвольной мимикой. Несколько позже присоединились выраженная потливость, жажда, нарушения сна, повышение температуры тела, по поводу чего пациентка в феврале 2000 г. поступила в клинику.

Анамнез жизни: закончила 8 классов, успеваемость нормальная. Очень замкнута, ранима. В возрасте 3 лет перенесла пневмонию, страдает частыми ринитами, склонностью к нагноению любых ссадин и ран. В 7-летнем возрасте при диспансеризации выявлен пролапс митрального клапана, в связи с чем девочка наблюдалась у терапевта. С 8 лет периодически появлялись пузырьковые высыпания на коже бедер, голени и стоп, по поводу которых никогда специально не лечилась. Наследственный анамнез неизвестен, так как больная является приемным ребенком.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, отмечается несколько избыточное развитие подкожной жировой клетчатки на лице и в верхней половине туловища. Кожные покровы и видимые слизистые сухие, бледные. На ладонных поверхностях участки шелушения и гиперпигментации. На коже бедер и в меньшей степени голени — сетчатое ливедо. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны несколько приглушены, артериальное давление 70/110 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги. Дизурических явлений

нет, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: при поступлении сознание ясное, больная ориентирована в месте, времени и собственной личности. Хореоатетоидная установка кистей рук. Краниальная иннервация: легкая сглаженность правой носогубной складки. Двигательная сфера: парезов нет. Мышечный тонус диффузно снижен, отмечаются генерализованные гиперкинезы в виде произвольных бросательных движений конечностями, переразгибания туловища, а также сморщивания и подергивания мышц лица, вытягивания губ трубочкой, высовывания языка. Сухожильные рефлексы оживлены с преобладанием справа, рефлексогенные зоны расширены, патологических пирамидных рефлексов нет. Пяточно-коленную и пальценосовую пробы выполняет с трудом ввиду выраженного гиперкинеза, из-за его усиления в позе Ромберга падает.

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин — 68 г/л, эритроциты — 4×10^6 , лейкоциты — 13 200; СОЭ — 23 мм/ч. На третий день госпитализации — гемоглобин — 118 г/л, эритроциты — 4×10^6 , лейкоциты — 10 700; тромбоциты — 58 %, анизохромия, пойкилоцитоз, титр анти-О-стрептолизина 250 ед., титр анти-О-гиалуронидазы 250 ед. С-реактивный белок отрицательный. Латекс-тест отрицательный. Иммуноглобулин А 100 г/л, М — 175 г/л, G — 1350 мг/мл. Реакция Вассермана отрицательная. Электрофорез белков: альбумины 59,3 г/л, А1 — 4,5 %, А2 — 12,8 % (выше нормы), В — 10,6, глобулины 12,8 (выше нормы), LE-клетки — отрицательные, комплемент — 31,2; антитела к нативной ДНК — 1,2 ед., к денатурированной — 1,3 ед. (норма до 1,1 ед.); железо — 129 мг%, церулоплазмин — 0,2 г/л. Коагулограмма — умеренное снижение коагуляционной активности тромбоцитов. Результат анализа крови на антитела к кардиолипинам положительный.

ЭКГ: синусовый ритм, нормальное направление электрической оси сердца, умеренные изменения миокарда. При эхокардиографии определяется недостаточность митрального и аортального клапанов.

Заключение окулиста: глазное дно без патологии; дерматолога: васкулит кожи в рамках основного заболевания; ревматолога: данных о наличии ревматизма нет, необходимо исследование на системную красную волчанку; гинеколога: дисфункция яичников; терапевта: антифосфолипидный синдром, отсутствие антител к ДНК. Анализ LE-клеток: диагноз системной красной волчанки представляется сомнительным. Нейропсихологом установлены легкие когнитивные нарушения по подкорковому типу. Больная консультирована в Институте ревматологии РАМН и НИИ неврологии РАМН. Рекомендовано исследование крови на антитела к кардиолипинам.

Таким образом, у больной можно выделить следующие синдромы: хореические гиперкинезы — произвольные генерализованные движения, нерегулярные, беспорядочные по рисунку; диффузную мышечную гипотонию; пирамидные нарушения в виде анизорефлексии в руках с преобладанием справа, в ногах — слева, без пирамидных рефлексов; легкие когнитивные и эмоционально-личностные нарушения; кожные проявления в виде сетчатого ливеда на бедрах, высыпаний на коже в области мелких суставов.

Топический диагноз: поражение базальных ганглиев, кортико-спинальных и кортико-нуклеарных путей с двух сторон.

Поскольку ведущим синдромом при поступлении были хореические гиперкинезы, при дифференциальной диагностике следует учитывать заболевание, при которых могут встречаться проявления хореи: хорея Сиденгама; хорея беременных; хорея, вызванная контрацептивами; хорея Гентингтона; сенильная хорея; хорея, вызванная L-ДОФА; поздняя дискинезия; болезнь Вильсона; перинатальные повреждения мозга (резус-несовместимость); семейная доброкачественная хорея без деменции; тиреотоксикоз; полицитемия, системная красная волчанка, гипокальциемия, парапротеинемия, церебральный васкулит; психогенная хорея; первичный антифосфолипидный синдром.

У нашей пациентки можно обсуждать лишь некоторые из перечисленных состояний. Хорея Сиденгама, характеризующаяся острым или подострым началом, возможно, без других проявлений ревматизма может быть исключена вследствие отсутствия характерных изменений крови, отрицательных результатов ревматологических проб, отсутствия реакции на антитела к кардиолипинам, отсутствия в анамнезе стрептококковой инфекции, артралгий [33].

Диагностически значимыми были положительная реакция на наличие антител к кардиолипинам, умеренное снижение коагуляционной активности тромбоцитов в коагулограмме, что позволило поставить диагноз АФЛС.

У нашей пациентки убедительных данных о наличии системной красной волчанки в настоящее время нет, поэтому наиболее вероятно, что АФЛС является первичным. Особенностью данного случая является дебют заболевания хореей, которая, по данным литературы, встречается у 22 % больных с АФЛС, но гораздо реже бывает в дебюте заболевания. Хотя у нашей больной признаки системной красной волчанки пока отсутствуют, полностью исключить системное заболевание невозможно. Таким образом, окончательный клинический диагноз у нее: антифосфолипидный синдром; хореические гиперкинезы; последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

Литература

- Алекберова З.С. Антифосфолипидный синдром: серологические маркеры, диагностические критерии, клинические проявления, прогноз // Тер. арх.— 1999.— № 3.— С. 40—45
- Баркаган З.С., Момот А.П., Цывкина Л.П. и др. Основы лабораторной диагностики «антифосфолипидного синдрома» // Проблемы гематологии.— 2005.— № 1.— С. 13—21.
- Голубева В.В., Струценко А.А., Соловьева А.И. и др. Антифосфолипидный синдром с хореическими проявлениями // Журн. неврол. и психиатр.— 2000.— Т. 100, № 12.— С. 89—92
- Елубаева В.А., Мач Э.С. Церебральное кровообращение у больных СКВ с АФЛС // Тер. арх.— 1994.— № 1.— С. 16—18.
- Калашникова Л.А. Ишемия мозга и антитела к фосфолипидам // Журн. неврол. и психиатр.— 2003.— Вып. 9.— С. 131
- Калашникова Л.А. Нарушения мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова.— 1997.— Т. 97, № 10.— С. 63—73.
- Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома.— М.: Медицина, 2003.
- Калашникова Л.А., Бодарева Э.А., Комина Е.М. и др. Нарушение высших психических функций и деменция при синдроме Снеддона // Неврол. журн.— 1998.— № 4.— С. 15—19.
- Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Гнездицкий В.В. и др. Эпилептические припадки при антифосфолипидном синдроме // Неврол. журн.— 1999.— Т. 5, № 4.— С. 12—17.
- Калашникова Л.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. и др. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и поражение клапанов сердца при первичном АФЛС // Клини. мед.— 1996.— № 6.— С. 46—49.
- Калашникова Л.А., Чапман И., Насонов Е.Л. и др. Новые клинические и иммунологические данные о синдроме Снеддона // Клини. мед.— 1998.— № 6.— С. 37—39.
- Комаров В.Т., Девина О.В., Воеводина Т.С. Характеристика причин смертности при ревматоидном артрите // Ревматология.— 2003.— № 2.— С. 169
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике.— М.: Russo, 2001.— С. 303—305, 320—328, 359—369.
- Мамасаидов А.Т. В-клеточная активация при ревматических заболеваниях: Дис. ... д-ра мед. наук.— Волгоград, 1997.
- Мурзалиев А.М., Мамасаидов А.Т., Токтомушев Ч.Т. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения у больных ревматоидным артритом с антифосфолипидным синдромом // Неврол. журн.— 2007.— № 1.— С. 22—24.
- Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Диагностика антифосфолипидного синдрома // Лабораторная медицина.— 2004.— № 6.
- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром.— М.: Литтерра, 2004.
- Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Социальная значимость заболеваний ревматического круга России // Науч.-практ. ревматол.— 2002.— № 1.— С. 5—8.
- Пономарева Е.Н., Синевич П.А., Пономарев В.В. и др. Неврологические нарушения при антифосфолипидном синдроме // Неврол. журн.— 2002.— № 2.— С. 22—25.
- Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза: Автореф. дис... д-ра мед. наук.— М., 1999.
- Решетняк Т.М., Насонов Е.Л., Алекберова З.С. и др. Антифосфолипидный синдром. 10 лет изучения в России // Клини. мед.— 1998.— № 2.— С. 4—11
- Руководство для врачей. Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничука.— М., 1995.— Т. 2.— С. 177—184, 195—198.
- Спирин Н.Н., Пизова Н.В., Шилкина Н.П. и др. Неврологические аспекты системных ревматических заболеваний // Ревматология.— 2003.— № 2.— С. 46.
- Чориев А.Э., Лесняк О.М. Поражение головного мозга при антифосфолипидном синдроме // Ревматология.— 2003.— № 2.— С. 405.
- Юсупов Ф.А. В-клеточная активация при системной красной волчанке и ревматоидном артрите с поражением нервной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Алматы, 2005.
- Brey B.L., Escalante A. Neurological manifestation of antiphospholipid antibodies syndrome // Lupus.— 1998.— Vol. 7, N 2.— P. 67—74.
- Campi A., Filippi M., Comi G., Scotti G. Recurrent transverse myelopathy associated with anticardiolipin antibodies // Am. J. Neuroradiology.— 1998.— Vol. 19.— P. 781—786.
- Delucia D., Vel Giudice V., Lautherano M. et al. Antiphospholipid antibodies associated to migraine in patients suffering from TIA // 16th Congress on thromb and haemost.— Porto, 2000.
- Hughes G.L. The antiphospholipid syndrome and multiple sclerosis // Lupus.— 1999.— Vol. 8 (2), N 89.— P. 105—115.
- Le Cam-Duches V., Chorin S., Fretigny M., et al. Thrombophilic risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss // Thromb Haemost.— 2003.
- Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. APL and stroke study (APASS) // Lupus.— 2002.— Vol. 11, N 9.— P. 59.
- Piette J.C., Eschevege O., Darnige L. European Forum on antilipid antibodies: report on the first meeting 10—11 October 1997, Hospital Saint Louis, Paris // Lupus.— 1998.— Vol. 7 (7).— P. 439—444.
- Scott D.L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria // Arthr. And Rheum.— 2002.— Vol. 46.— P. 286—290.
- Stephens C.J.M. Sneddon's syndrome // Clin. Exp. Rheumatol.— 1992.— Vol. 10.— P. 489—492.
- Stratta P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndromes in systemic lupus erythematosus // Ren Fail.— 1999.— Vol. 21 (1).— P. 49—61.

В.В. ГОЛУБЕВА, Е.А. КАТУШКИНА

Неврологічні вияви антифосфоліпідного синдрому

Антифосфоліпідний синдром (АФЛС) — захворювання, що характеризується розвитком тромбозів, акушерської патології, тромбоцитопенії. В основі патогенезу АФЛС лежить імунологічно опосередкована коагулопатія. Для АФЛС досить характерне залучення центральної нервової системи у більшості пацієнтів. Окрім артеріальних і венозних тромбозів судин головного мозку, існує низка неврологічних синдромів нетромботичного характеру. Наведено деякі аспекти патогенезу, діагностики і лікування АФЛС, докладно розглянуто його зв'язок з неврологічними захворюваннями. Наведено власне спостереження пацієнтки з АФЛС, маніфестуючим хореїчним гіперкінезом.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, неврологічні вияви, хореїчний гіперкінез.

V.V. GOLUBEVA, E.A. KATUSHKYNA

Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by arterial and venous thrombosis, complications during pregnancy, thrombocytopenia. The main pathological process is the immune-associated coagulopathy. The nervous system is frequently affected in most of patients. In addition to cerebrovascular arterial and venous thrombosis, there are many other neurologic non-thrombosis manifestations. In this article we regard some aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment of APS, the connection with neurological diseases. The case of choreic manifestation of APS is presented.

Key words: antiphospholipid syndrome, neurologic manifestations, choreic hyperkinesia.



Н.В. ПАШКОВСЬКА¹, П.В. ВОЛОШИН²,
В.П. ПІШАК¹, В.М. ПАШКОВСЬКИЙ¹

¹Буковинський державний медичний університет,
Чернівці

²Інститут неврології, психіатрії та наркології
АМН України, Харків

Сучасні уявлення про патогенез діабетичної енцефалопатії

На підставі сучасних даних літератури та власних досліджень узагальнено відомості щодо патогенезу виникнення ускладнень з боку центральної нервової системи за цукрового діабету. Наведено результати досліджень механізмів, які лежать в основі розвитку діабетичної енцефалопатії. Розглянуто роль у патогенезі діабетичної енцефалопатії глюкозотоксичності, дефіциту міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, посилення неферментативного глікозилювання білків, змін у системах про- та антиоксидантного захисту, ендотеліальної дисфункції, гіпоксії на фоні порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну тощо.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична енцефалопатія, патогенез.

Діабетична енцефалопатія (ДЕ) є одним з найбільш частих та небезпечних хронічних ускладнень цукрового діабету (ЦД), яке погіршує якість життя пацієнтів, призводить до ранньої інвалідизації, створює підґрунтя для розвитку психічних розладів тощо [16].

Термін «діабетична енцефалопатія» запропонований R. De Jong у 1950 р. Під діабетичною енцефалопатією розуміють стійку церебральну патологію, яка виникає внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних та судинних порушень, що клінічно проявляються неврозоподібними й психоподібними дефектами, органічною неврологічною й вегетативною церебральною симптоматикою [12].

Більшість авторів переконані, що існує тісний зв'язок між ЦД і підвищенням ризику розвитку гострих і хронічних розладів мозкового кровообігу [2, 24].

На підставі клініко-морфологічних критеріїв у хворих на ЦД виділяють гострі (мозковий інсульт, транзиторні ішемічні атаки) і хронічні розлади мозкового кровообігу. Хронічні форми судинної церебральної патології неврологи часто позначають як «дисциркуляторну енцефалопатію» [48].

Приблизно в 50 % випадків підвищення ризику розвитку серцево-судинних уражень при ЦД 2 типу

можна пояснити більшою частотою й/або більш помітним впливом традиційних чинників ризику у хворих на ЦД [55]. Наявність ЦД 2 типу вірогідно підвищує ризик розвитку інсульту в 2—6 разів. Рівень смертності від серцево-судинних захворювань у цілому й від інсульту зокрема у цієї категорії хворих в 2—4 рази вищий [12].

Перебіг розладів мозкового кровообігу у них тяжкий, оскільки більш грубі порушення вуглеводного обміну асоційовані з вищою летальністю й інвалідизацією [13]. Так, результати масштабного дослідження UKPDS свідчать, що рівень глікозилюваного гемоглобіну тісно пов'язаний з імовірністю виникнення летального наслідка через гостре порушення мозкового кровообігу: підвищення його концентрації на 1 % супроводжувалося збільшенням на 17 % частоти мозкового інсульту [71].

Оскільки діабетичні ураження головного мозку — це комплекс судинних, неврологічних та метаболічних порушень, патогенез їх є надзвичайно складним [9].

Досліджено багато механізмів, які можуть призвести до ушкодження нервової системи при ЦД. Серед патогенетичних агентів розвитку діабетичних нейропатій і, зокрема, енцефалопатії, виділяють гіперглікемію, гіперінсулінемію (ендо-, екзогенну), інсулінову резистентність, які спричиняють порушен-

ня метаболізму міоїнозиту, активацію сорбітолового шляху метаболізму глюкози, посилення неферментативного глікозилювання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукцію інсуліноподібних та інших факторів росту на тлі порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних змін тощо [17]. Часті і глибокі гіпоглікемічні епізоди, кетоацидотичні стани також призводять до помітного і постійного порушення діяльності мозку [11].

Існуючі теорії щодо механізму розвитку діабетичних енцефалопатій можна умовно об'єднати у дві групи: ішемічну (мікро- та макроангіопатії) та метаболічну. Остання теорія ґрунтується на впливі на нервову систему різних обмінних розладів при ЦД. Більшість авторів погоджуються з обома теоріями, основні суперечності виникають щодо первинності того чи іншого патогенетичного ланцюга та ступеня їх впливу на розвиток і перебіг діабетичних енцефалопатій [10, 21]. В основі ішемії головного мозку внаслідок мікро- та макросудинних уражень, безперечно, лежать метаболічні порушення [65].

Загальновідомо, що у разі ЦД має місце генералізоване ураження всіх ланок системи кровообігу, що проявляється дегенеративними змінами артерій, вен, капілярів (мікроангіопатія), а також uszkodженням великих і середніх артеріальних судин (макроангіопатія) [40]. Численними дослідженнями показано, що для ЦД характерне стенозуюче ураження магістральних артерій голови, насамперед внутрішніх сонних артерій [46].

Порушення вуглеводного обміну призводить до зміни комплексу «інтима-медіа»: прогресування захворювання характеризується наростаючим стоншенням м'язового шару при одночасному збільшенні товщини інтими. Надалі можливо формування гемодинамічно значущого стенозу великих артерій з підвищеним ризиком пристінкового тромбоутворення й загрозою повної оклюзії судини. У випадку фрагментації тромбу виникає загроза емболізації дистального судинного русла [74].

У патогенезі розвитку діабетичних церебральних ангіопатій, зокрема при ЦД 2 типу, бере участь багато чинників, найважливішими з яких є:

- зміна метаболізму (гіперглікемія, поліоловий, або сорбітоловий, шлях метаболізму глюкози, глікозилювання білків, оксидантний стрес, дисліпідемія, ішемія);
- морфо-функціональні порушення артеріальної судинної стінки, зокрема ендотелію;
- артеріальна гіпертензія;
- нефропатія;
- тромбогенез (порушення функції тромбоцитів; підвищення вмісту фібриногену; зниження рівня ІАП-1 (інгібітор 1-го типу активатора плазміногену);
- порушення й пригнічення фібринолізу;
- зміни мікроциркуляції й розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання;
- ожиріння (безпосередньо або через інші атерогенні чинники) тощо [1].

Відомо, що гіперглікемія є провідною причиною виникнення та прогресування хронічних ускладнень ЦД. Результати досліджень свідчать, що на тлі жорсткого контролю глікемії у хворих на ЦД ризик розвитку діабетичної нейропатії знижується на 60 % [67].

Епідеміологічні дані свідчать про існування вірогідного зв'язку між рівнем глікозилюваного гемоглобіну А1с (показник середнього рівня глікемії за останні 3 міс) і ризиком серцево-судинної захворюваності й смертності [64]. Так, при збільшенні рівня глікозилюваного гемоглобіну на 1 % ризик розвитку серцево-судинних захворювань зростає на 10 % [25].

Таким чином, ключовим моментом у розвитку судинних ускладнень у хворих на ЦД є гіперглікемія, яка запускає цілий каскад механізмів, що спричиняють швидке прогресування судинної патології. Тривалі періоди гіперглікемії, за даними різних досліджень, найтісніше корелюють із частотою серцево-судинних ускладнень.

Особливий інтерес викликають роботи, присвячені вивченню впливу гіпер- та гіпоглікемії на стан церебральної гемодинаміки. Так, у роботі R. Gruetter та співавторів (2000) вивчався вплив гострої і хронічної експериментальної гіперглікемії на кровообіг мозку. Автори дійшли висновку, що різкий підйом вмісту глюкози в плазмі крові тварин супроводжується зменшенням регіонального мозкового кровоплину. Аналогічні результати були отримані у разі хронічної гіперглікемії. Під час дослідження виявлено кореляційний зв'язок між інтенсивністю мозкового кровоплину та ступенем гіперглікемії [41].

Також показано, що гостра гіперглікемія, відтворена перед ішемією, збільшує кількість загиблих нейронів, призводить до помітної дезінтеграції субклітинних структур нейронів, поширеного некрозу, набряку мозку [42]. На думку А. Bruno і співавторів (1999), ступінь uszkodження нейронів при ішемії залежить також від ступеня метаболічних порушень тканини мозку, оскільки, як зазначалося вище, гіперглікемія може пригнічувати швидкість утилізації кисню мозком [28].

Наявність мікроангіопатій у пацієнтів з ЦД обмежує можливості ауторегуляції мозкового кровоплину, а отже, значні коливання артеріального тиску є особливо небезпечними щодо розвитку гострих порушень мозкового кровообігу в цих хворих [49].

Таким чином, гіперглікемічні ішемічні та метаболічні зміни головного мозку тісно пов'язані і взаємозумовлені.

На сучасному етапі розвитку нейродіабетології на виникає сумнівів, що досягнення стабільної нормоглікемії не призупиняє прогресування діабетичної нейропатії. Припускають, що для розвитку ДЕ необхідною умовою є метаболічні порушення, а в основі їхнього прояву лежить генетична схильність [60].

Розглянемо основні, спричинені гіперглікемією патогенетичні ланцюги, що призводять як до метаболічних, так і до зумовлених ними судинних змін головного мозку при ЦД.

Більшість авторів серед патогенетичних механізмів глюкозотоксичності виділяють активацію поліолового шляху обміну глюкози, процесів глікозилювання, гексозамінового шляху, протеїнкінази С та пов'язаний з ними оксидантний стрес [14]. Так, гіперглікемія призводить до підвищення активації поліолового шляху окиснення глюкози до 7—8 % (у нормі 1 %).

При зростанні концентрації глюкози збільшується і швидкість продукції сорбітолу та фруктози. Останні погано проникають крізь плазмолему і, нагромаджуючись у клітинах, підвищують осмолярність [34]. Це призводить до набряку ендотеліоцитів, капілярів, гліоцитів та нейроцитів, що проявляється порушенням внутрішньоклітинного метаболізму та аксоплазматичної течії [66].

Активация альдозоредуктази з подальшим нагромадженням сорбітолу спричиняє осмотичний набряк й руйнування клітин аж до розвитку їх гіперосмолярних «вибухів» [45, 69].

Одним з важливих механізмів розвитку церебральних уражень у разі ЦД є неферментативне глікозилювання білків, тобто здатність глюкози, фруктози та галактози вступати в реакції глікозилювання з аміногрупами, що входять до складу білків, ліпідів та нуклеїнових кислот. Своєрідним «маркером» цього глікозилювання є глікозилюваний гемоглобін [18]. Як уже зазначалося, існує вірогідний зв'язок між рівнем глікозилюваного гемоглобіну А1с та ризиком серцево-судинної захворюваності і смертності [61].

Надлишок глюкози, який не метаболізується гліколітичним шляхом за участі ферменту глутамінфруктозо-6-фосфат амінотрансферази перетворюється на N-ацетил-глюкозамін, котрий у поєднанні із серином і тріоніном може спричиняти різноманітні внутрішньоклітинні пошкодження, в тому числі і на генетичному рівні, призводить до розвитку ішемії і стимулює утворення факторів росту (фактора росту $\beta 1$, інгібітора активатора плазміногену-1, фактора росту тромбоцитів), що супроводжується посиленням гемокоагуляції і розвитком судинних уражень головного мозку [56].

Глікозилювання білків, підвищення вмісту в крові фібриногену, гаптоглобіну та інших глобулінів призводить до зростання в'язкості плазми. Цей процес підсилюється зниженням еластичності біопотенціалу еритроцитарних мембран та порушенням проходження еритроцитів крізь капіляри. Виникає тканинна гіпоксія [27].

Результати численних досліджень свідчать, що неферментативне глікозилювання білків відбувається з утворенням проміжної речовини, так званого продукту Амадорі, що у подальшому перетворюється на складні сполуки, які виявляються у сполучній тканині судин, фосфоліпідному компоненті ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і в складі потовщених базальних мембран. Глікозилювання різних молекулярних структур нейронів спричиняє атрофію, порушення транспорту, демієлінізацію нейронів

і зниження провідності [22]. Також відбувається зростання проникності та зниження еластичності судин. Глікозилювані ЛПНЩ через окиснення мають більшу спорідненість до макрофагів, що призводить до утворення основного елементу атерогенезу — «пінистих» клітин. Порушення обміну жирних кислот спричиняє зміни у циклооксигеназному циклі, зниження продукції вазоактивних субстанцій та порушення ендоневрального кровоплину [25].

Дані багатьох досліджень свідчать про участь оксидантного стресу у патогенезі ускладнень ЦД, зокрема ДЕ [47, 59]. За фізіологічних умов реактивні похідні кисню утворюються в малих кількостях і не справляють деструктивну внутрішньоклітинну дію при нормальному функціонуванні природних антиоксидантних систем організму. Підвищене утворення реактивних кисневих радикалів або зниження антиоксидантної активності порушує баланс в окисно-відновних процесах і призводить до ушкодження клітин зі зміною їхньої функціональної здатності [26].

З метою дослідження показників про- та антиоксидантної системи плазми крові за ДЕ нами обстежено 65 хворих на це хронічне ускладнення ЦД та 16 практично здорових донорів. Було встановлено зростання в плазмі крові пацієнтів на 23,3 % рівня малонового діальдегіду порівняно з контрольним показником (відповідно $(18,0 \pm 0,30)$ та $(14,6 \pm 0,56)$ мкмоль/л; $p < 0,001$) та збільшення на 53,3 % ступеня окисної модифікації білків (відповідно $(2,3 \pm 0,06)$ та $(1,5 \pm 0,1472)$ од. опт. густ./мл, $p < 0,001$). На цьому фоні відзначалося зменшення у 2,4 разу кількості HS-груп ($(0,64 \pm 0,028)$ мкмоль/мл, $p < 0,001$; контроль — $(1,51 \pm 0,147)$ мкмоль/мл), та зростання на 41,1 % активності церулоплазміну ($(397,1 \pm 13,07)$ мг/л, $p < 0,001$; контроль — $(281,5 \pm 24,56)$ мг/л). Активність каталази в обстежених пацієнтів не зазнавала вірогідних змін щодо контролю. Водночас, у 18 хворих на ДЕ, у яких ЦД ускладнився діабетичною гепатопатією, цей показник вірогідно зменшувався у 1,6 разу щодо контролю і становив $(19,4 \pm 1,67)$ мкмоль / (хв · л) ($p < 0,001$). Ці зміни, вочевидь, пов'язані з дифузним ураженням печінки у пацієнтів. Таким чином, проведено дослідження показало, що в генезі розвитку ДЕ суттєву роль відіграє порушення з боку про- та антиоксидантної систем, яке супроводжується інтенсифікацією процесів пероксидного окиснення ліпідів на тлі розбалансування саме антиоксидантної системи.

В основі розвитку оксидантного стресу при ЦД лежить хронічна гіперглікемія, внаслідок якої відбувається надлишкове неферментативне глікозилювання білків, що супроводжується автоокисненням глюкози. Результати багатьох досліджень свідчать, що в інсулінонезалежних тканинах на тлі активації поліолового шляху окиснення глюкози знижується співвідношення НАДФ Н/НАДФ і зростає співвідношення НАД Н/НАД⁺, що супроводжується посиленням утворення реактивних форм кисню в

ендотеліальних клітинах. За таких умов за наявності каталізаторів (перехідні метали) продукуються вільні кисневі радикали, які посилюють утворення кінцевих продуктів глікозилювання, що є джерелом реактивних похідних кисню [72].

Зростання продукції вільних кисневих радикалів супроводжується порушеннями в природних антиоксидантних системах, таких як глутатіон, супероксиддисмутаза, каталаза і глутатіонова пероксидаза. Знижена активність супероксиддисмутази й зменшення доступності глутатіону є індикаторами наявності хронічного оксидантного стресу, який спричиняє зміни у структурі нуклеїнових кислот, білків і ліпідів [28].

Як вже зазначалося, за хронічної гіперглікемії реактивні похідні кисню окиснюють жирні кислоти, призводять до утворення пероксидів ліпідів. Останні мають властивості вільних радикалів, здатних змінювати структуру ДНК, і справляють цитотоксичну дію, внаслідок чого порушуються регенеративно-проліферативні процеси в ендотеліальних клітинах. Крім того, пероксидне окиснення ліпідів порушує функціональні й антигенні властивості клітинних мембран, спричиняє експресію рецепторів [53].

Підвищена продукція вільних кисневих радикалів й гальмування природних систем антиоксидантного захисту при ЦД призводять до оксидантного ушкодження ендоневральних кровоносних судин, що збільшує тонус судинної стінки й знижує кровоплин у них. Ендоневральна гіпоксія, метаболічні зміни й порушення продукції вазоактивних агентів (NO) зумовлюють, з одного боку, розвиток ішемії нерва, а з другого — зниження активності K^+/Na^+ -АТФази [43].

Більшість авторів зазначають, що однією з найважливіших ланок патогенезу ангіопатій при ЦД є пошкодження ендотелію [6], оскільки гіперглікемія активує в ендотеліальних клітинах протеїназу С, що може збільшити синтез судинозвужувальних простагландинів, ендотеліну-1 і ангіотензинперетворювального ферменту, які безпосередньо або опосередковано негативно впливають на судинорухову реактивність [8]. Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать, що цей токсичний ефект може призвести до зменшення ендотеліозалежного розслаблення судин, збільшення вазоконстрикції, стимуляції гіперплазії клітин гладеньких м'язів, ремоделювання судин і розвитку атеросклерозу [31].

Більшість дослідників вважають, що механізм ураження ендотелію судин при ЦД є надзвичайно складним та багатоланковим. Доведено, що еритроцити, які містять глікозилюваний гемоглобін, мають змінений поверхневий s-потенціал, що призводить до стазу, аглютинації й сладжу еритроцитів. Наслідком цих процесів є мікротромбоз, який зумовлює місцеву циркуляторну й гемічну гіпоксію, активацію пероксидного окиснення ліпідів з ушкодженням цитоплазматичних мембран ендотеліальних клітин. До чинників ушкодження мембран ендотеліальних клі-

тин також слід віднести кетоацидоз і глікозилювання N-кінців трансмембранних протеїнів [52].

Особливе місце в патології ендотелію посідає неферментативне глікозилювання їхніх білкових макромолекул. Відомо, що клітини ендотелію продукують широкий спектр чинників, які регулюють систему гомеостазу. До ендотеліальних антитромботичних чинників відносять антитромбін II, простациклін, оксид азоту (NO), активатори плазміногену та їхні рецептори. Серед речовин, що сприяють тромбоевтворенню та синтезуються клітинами ендотелію, найбільше значення мають фібриноген, V, IX, X, XI і XII фактори зсідання крові, калікреїн, інгібітори фібринолізу, блокатори рецепторів плазміногену, тромбоксан A_2 і ендотелін-1 [51].

Глікозилювання охоплює переважно білкові елементи протизсідальної системи, що є додатковим чинником місцевого тромбоевтворення. Вільнорадикальні процеси й глікозилювання компонентів ендотелію призводять до зниження вироблення вазодилаторів, таких як NO і простациклін [36]. Глікозилювання NO-синтази й виснаження НАДФ, необхідної для роботи ферменту, супроводжуються зниженням кількості NO. Спазм артерій, що виникає при цьому, поглиблює гіпоксію, а отже і вільнорадикальне ушкодження [35].

Це одним важливим чинником ураження ендотелію при ЦД є сорбітоловий шлях метаболізму глюкози, механізми якого розкриті вище. Крім того, ендотеліальна дисфункція при ЦД поглиблюється через порушення відновлення ушкодженого ендотелію, що одні пов'язують із зниженням синтезу факторів росту та їхніх рецепторів (особливо ендотеліального фактора росту) [38], інші — із впливом на ендотелій біомеханічних факторів, а також з патологічними змінами базальної мембрани [50]. Деякі автори вважають, що дисфункція ендотелію є не наслідком, а причиною розвитку інсулінорезистентності і пов'язаних з нею станів (гіперглікемії, гіпертонії, дисліпідемії) [58]. На їхню думку, порушення трансендотеліального транспорту інсуліну утруднює можливість зв'язування його з рецепторами. Ці дані підтверджуються результатами досліджень, згідно з якими у дітей, які народилися з низькою вагою (недостатня внутрішньоутробна капіляризація тканин), згодом у зрілому віці з'являються всі ознаки метаболічного синдрому [50].

На сьогодні питання щодо первинності ендотеліальної дисфункції у порушенні вуглеводного обміну є дискусійним. Водночас незаперечним залишається той факт, що вона є провідною ланкою у розвитку судинних порушень при ЦД.

У цілому механізм виникнення церебральних ангіопатій при ЦД унаслідок пошкодження ендотелію полягає у наступному:

- підвищенні в плазмі крові рівня фактора Вільбранда;
- зростанні експресії, синтезу і концентрації в плазмі ендотеліну-1, -3;

- зниженні вивільнення простацикліну;
- підвищенні вмісту тромбомодуліну на поверхні ендотеліоцитів;
- порушенні розщеплення плазміногеном глікозилюваного фібрину;
- зростанні кінцевих продуктів глікозилювання;
- надлишковому утворенні супероксиду;
- підвищенні проникності судин;
- порушенні реактивності судин [19].

Ендотеліальна дисфункція спричиняє виникнення ще одного патогенетичного ланцюга при ЦД — дисліпідемії. Більшість авторів вважають, що в атерогенезі ендотелій є водночас медіатором і мішенню патологічного процесу [20, 37].

У нормі ліпіди не проникають крізь судинну інтиму. Проте причинами порушення ендотеліальної функції при гіперхолестеринемії вважають не тільки зміни локальної продукції NO, а й генерацію надлишкової кількості ендотеліозалежного супероксиду, що інактивує синтезовані молекули NO, стимулює окиснення ЛПНЩ і зумовлює ушкодження мембран ендотеліоцитів пероксинітридом і гідроксильними радикалами. Порушення бар'єрної функції ендотелію призводить до інфільтрації субендотеліального шару клітинами крові (лімфоцитами й макрофагами), білками плазми (С-реактивний білок, сироватковий амілоїд А тощо), що змінює його функціональні властивості: ендотелій починає виробляти медіатори, які спричиняють подальше ураження судинної стінки. С-реактивний білок стимулює секрецію ендотеліоцитами молекул міжклітинної й судинної адгезії, а також Е-селектину — речовин, що ініціюють подальше підвищення проникності інтими й клітинну інфільтрацію судинної стінки [68].

Виділяють первинну дисліпідемію у хворих на ЦД зумовлену первинними порушеннями ліпідного обміну та вторинну, пов'язану з декомпенсацією ЦД. Вагомим атерогенним чинником є ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що синтезуються переважно у печінці й у меншій кількості — у стінці тонкої кишки. Вони є основною транспортною формою ендогенних тригліцеридів (ТГ). При гідролізі ТГ ЛПДНЩ трансформуються спочатку в ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ), а потім у ЛПНЩ, що найбільш збагачені холестеринном і є найбільш атерогенними з усіх класів ліпопротеїдів [41].

Істотним і незалежним чинником ризику розвитку атеросклерозу є α -ліпопротеїди, або «малі щільні» ЛПНЩ. α -Ліпопротеїди є додатковим, шостим класом ліпопротеїдів. Як антагоністи плазміногену вони мають підвищену здатність до тромбоутворення та окиснення порівняно із ЛПНЩ, імуногенні й антигенні властивості й тому захоплюються макрофагами, спричиняючи їхню трансформацію в «піністі клітини». Останні, як відомо, є основою утворення атероматозної бляшки, або атероми [73].

Дисліпідемія при інсулінонезалежному ЦД має свої особливості. У разі вперше виявленого й де-

компенсованого ЦД 2 типу зазвичай підвищена концентрація холестерину, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), причому останній показник має негативну кореляцію з масою тіла й рівнем ТГ. Основною причиною гіпертригліцеридемії при ЦД 2 типу є низька чутливість вісцеральної жирової тканини до антиліполітичної дії інсуліну. Внаслідок активації ліполізу велика кількість вільних жирних кислот надходить у портальний кровоплин, що в поєднанні з гіперінсулінемією підвищує синтез ТГ і ЛПДНЩ печінкою [15]. Крім цього, у хворих на ЦД 2 типу знижена активність ендотеліальної ліпопротеїдліпази, відповідальної за катаболізм ТГ і ЛПДНЩ, що поглиблює гіпертригліцеридемію [41].

Отже, механізми розвитку атеросклерозу при гіпертригліцеридемії полягають у нагромадженні збагачених холестеринном ЛПДНЩ або ЛППЩ, захопленні збагачених апопротеїном Е ЛПДНЩ макрофагами з перетворенням останніх на ксантомні клітини, утворенні дрібних ЛПНЩ (підвищення рівня апопротеїну В), прискоренні виведення збагачених ТГ ЛПВГ, посиленні тромбоутворення [19].

Заслужують на увагу роботи, в яких у хворих на ЦД із ангіопатіями виявлені комплекси, або агрегати, що складаються із ЛПДНЩ, інсуліну й антитіл до інсуліну [33]. Отже, ЛПДНЩ можуть бути своєрідним переносником у судинну стінку надлишкової кількості інсуліну, антитіл і імунних комплексів, а дисліпідемія сама по собі сприяє порушенню вуглеводного обміну.

У хворих на ЦД спостерігається чіткий взаємозв'язок між показниками вуглеводного й ліпідного обміну, глікозилюванням білків, пероксидним окисненням ліпідів, активністю антиоксидантної системи, системою гемостазу [6].

Дисліпідемія прямо й опосередковано (окиснення ЛПНЩ, глікозилювані ЛПНЩ тощо) бере участь у патогенезі ангіопатій при ЦД, тому в терапії ЦД, особливо 2 типу, залишаються актуальними питання компенсації не тільки вуглеводного, а й ліпідного обміну [3].

Загалом механізми змін метаболізму за рахунок глікооксидації ЛПНЩ при ЦД, на думку Дж.Р. Соуэрс та А. Мелвина (1999), полягають у:

- підсиленні глікозилювання аполіпопротеїну В (апоВ);
- глікозилюванні апоВ, що зменшує здатність до розпізнавання ЛПНЩ класичних рецепторів;
- підвищенні захоплення й ослаблення розпаду ЛПНЩ в макрофагах, що сприяє утворенню «піністих клітин»;
- стимуляції утворення імунних комплексів;
- зростанні цитотоксичності стосовно клітин стінок судин;
- підвищенні схильності стінок судин до оксидантного ушкодження [18].

Ще одним негативним наслідком гіперглікемії є порушення системи гемостазу: зростання тромбо-

генних властивостей крові та зниження пристінкового фібринолізу [54].

У хворих на ЦД часто спостерігається підвищена схильність до гіперкоагуляції [23]. Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать, що при ЦД має місце збільшення концентрацій факторів коагуляції — таких як інгібітор активатора плазміногену, фактор Віллебранда, фібриноген, фактор VII і комплекс тромбін-антитромбін, особливо через патологію великих і дрібних судин із недостатнім контролем глікемії [32]. Рівні цих факторів, особливо фібриногену, фактора VII і комплексу тромбін-антитромбін, мають ключове значення для збереження початкового матриксу згустку після перетворення фібриногену на фібрин у місці пошкодження ендотелію [23]. Інгібуючи фібриноліз, підвищений рівень ліпопротеїду- (α) спричиняє уповільнення тромболізу і прогресування бляшки.

При ЦД спостерігається також порушення процесу утворення згустку та гальмування фібринолізу. Наприклад, концентрації антитромбіну III і протеїну C у хворих на ЦД знижуються, особливо при недостатньому контролі за глікемією, і зростають при нормалізації рівня глюкози й інших метаболічних показників [32].

Агрегація й адгезія тромбоцитів зазвичай посилені у хворих на ЦД як 1-го, так і 2-го типу [62]. Ці функціональні порушення, можливо, пов'язані з посиленням мобілізації внутрішньоклітинного кальцію в тромбоцитах, обігу фосфоінозитиду й фосфорилляції легких ланцюгів міозину.

При ЦД мембрани тромбоцитів мають підвищену плинність, що, ймовірно, зумовлено співвідношенням рівнів холестерину й фосфоліпідів у мембранах [32].

На думку Д.В. Дуплякова (2005), патологія функції тромбоцитів при ЦД полягає у:

- посиленні агрегації тромбоцитів;
- зменшенні функціональної здатності тромбоцитів;
- збільшенні утворення в тромбоцитах простаноїдів-вазоконстрикторів;
- гальмуванні утворення в тромбоцитах простацикліну й інших розширювальних судини простаноїдів;
- порушенні гомеостазу дивалентних катіонів у тромбоцитах;
- зменшенні вмісту у тромбоцитах поліфосфоінозитиду;

- зниженні утворення оксиду азоту;
- підвищенні фосфорилляції легких ланцюгів міозину в тромбоцитах [6].

Інший процес, що, ймовірно, призводить до підвищення агрегації тромбоцитів, — посилення глікозилювання білків у їхніх мембранах [58]. Крім того, дисліпідемія сприяє агрегації цих клітин — як безпосередньо, так і опосередковано.

Як вже зазначалося, метаболічні порушення при ЦД призводять до розвитку судинної патології. В свою чергу, зумовлена ангіопатіями ішемія збільшує тяжкість метаболічних змін. Так, ішемія і гіпоксія при ЦД порушують енергетичне забезпечення нейронів, потреба яких у кисні є надзвичайно високою (головний мозок утилізує 20—25 % усього спожитого організмом кисню). Саме це вважають однією з основних причин загибелі нейронів [51].

На думку деяких авторів, значну роль у патогенезі ДЕ відіграє порушення вироблення та метаболізму нейромедіаторів ЦНС, нейротрофічних факторів, хоча при цьому вони визнають, що ці процеси є вторинними щодо інших патогенетичних ланок [44].

Дані щодо впливу гіпоглікемії на церебральну гемодинаміку досить суперечливі. Так, I.Y. Choi і співавтори (2000) зафіксували підвищення кровоплину в мозку хворих на ЦД під впливом інсулінової гіпоглікемії, тоді як інші дослідники не виявили будь-яких істотних його змін при гіпоглікемії [63]. Деякі автори спостерігали феномен післягіпоглікемічної гіперперфузії, зумовлений набряком ендотеліальних клітин або розвитком вазоконстрикції, що пояснює частий розвиток церебральних судинних катастроф при ЦД [51]. Отже, ішемія та метаболічні порушення є взаємозумовлювальними ланками механізму виникнення ДЕ.

Незважаючи на те, що накопичено чимало даних щодо можливих патогенетичних механізмів розвитку діабетичних енцефалопатій, а теорії підтверджені результатами клінічних та/або експериментальних досліджень, механізм ураження центральної нервової системи при ЦД остаточно не вивчено. Поява нових фактів породжує більше запитань, ніж дає відповідей.

З проведеного нами аналізу можна дійти висновку про мультифакторний характер генезу ДЕ, що вимагає всебічного підходу до її діагностики, патогенетичної корекції та профілактики.

Література

1. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь взрывающихся бляшек // *Consilium medicum*.— 2001.— Т. 1, № 10.— С. 26—28.
2. Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом // *Лечащий врач*.— 2004.— № 1.— С. 18—20.
3. Божко Г.Х., Перцева Т.Г., Чурсина В.С. Особенности дислипидемии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне сахарного диабета 2 типа // *Укр. вісн. психоневрології*.— 2004.— Т. 12, вип. 1.— С. 107—109.
4. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В. Судинна деменція // *Мистецтво лікування*.— 2004.— № 5 (11).— С. 36—39.
5. Дедов И.И., Александров А.А. Сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет. Статины и «микрососудистая ишемия» миокарда // *Consilium Medicum*.— 2002.— № 6.— С. 32—41.

6. Дупляков Д.В. Антитромбоцитарная терапия у больных сахарным диабетом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2004.— № 5.— С. 126—133.
7. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Эндотелийзависимая вазодилатация: молекулярные основы, физиологические эффекты, участие в патогенезе артериальной гипертензии // Укр. терапевт. журн.— 2001.— Т. 3, № 4.— С. 39—42.
8. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение // Неврол. журн.— 2001.— Т. 6, № 3.— С. 35—37.
9. Кучмеровська Т.М., Шиманський І.О., Донченко Г.В. Роль полі-АДФ-рибозополімеразі в патогенезі діабетичної енцефалопатії: ефект нікотинаміду // Доп. НАН України.— 2004.— № 1.— С. 165—170.
10. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете — клинические проявления и лечение // Журн. практич. врача.— 2003.— № 1.— С. 27—32.
11. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Міжнар. неврол. журн.— 2005.— № 4.— С. 29—34.
12. Мкртумян А.М., Давыдов А.Л., Подачина С.В. Влияние постпрандиальной гликемии на сердечно-сосудистую заболеваемость больных сахарным диабетом типа 2 и ее коррекция // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6, № 9.— С. 44—48.
13. Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету // Міжнар. ендокринол. журн.— 2006.— № 1.— С. 55—60.
14. Нетяженко В., Скибчик В., Соломенчук Т., Барна О. Проблеми атеросклерозу: роль діабетичної дисліпидемії // Ліки України.— 2003.— № 9.— С. 4—8.
15. Паныків В.І. Ефективність тіоцетама в лікуванні хворих на цукровий діабет з діабетичною енцефалопатією // Міжнар. ендокр. журн.— 2006.— № 4 (2)— С. 55—58.
16. Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Лікування діабетичної нейропатії (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. АМН України.— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 278—298.
17. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Риск микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом: значение теста на гликозилированный гемоглобин // Міжнар. ендокринол. журн.— 2006.— № 1 (3)— С. 61—68.
18. Соуэрс Д.Р., Лестер М.А. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Междунар. мед. журн.— 1999.— С. 11—12.
19. Сусеков А.В. Статины при лечении сахарного диабета типа 2 // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6, № 5.— С. 18—21.
20. Хворостинка В.Н., Ильченко И.А., Моисеенко Т.А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Механизмы формирования сосудистых поражений // Укр. терапевт. журн.— 2006.— № 1.— С. 101—104.
21. Amore A., Cirina P., Conti G. Amadoriconfigured albumin induces nitric oxidatedependent apoptosis of endothelial cells: a possible mechanism of diabetic vasculopathy // Nephrol., Dial., Transplant.— 2004.— N 19.— P. 53—60.
22. Angiolillo D.J., Bernardo E., Ramirez C. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment // J. Am. Coll. Cardiol.— 2006.— Vol. 48, N 2.— P. 298—304.
23. Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wilson R.S. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons // Neurology.— 2006.— Vol. 67, N 11.— P. 1960—1965.
24. Bartnik M., Ryden L., Malmberg K. Euro Heart Survey Investigators Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart // Heart.— 2007.— Vol. 93, N 1.— P. 72—77.
25. Basu S., Larsson A., Vessby J. Type 1 diabetes is associated with increased cyclooxygenase- and cytokine-mediated inflammation // Diabetes Care.— 2005.— N 28.— P. 1371—1375.
26. Bourajjar M., Stehouwer C.D., van Hinsbergh V.W. Role of methylglyoxal adducts in the development of vascular complications in diabetes mellitus // Biochem. Soc. Trans.— 2003.— N 31.— P. 1400—1402.
27. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication // Nature.— 2001.— N 414.— P. 813—820.
28. Bruno A., Biller J., Adams H.P. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke // Neurology.— 1999.— Vol. 52, N 2.— P. 280—281.
29. Choi I., Lee S., Kim S. In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible michaelis-menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia // J. Cereb. Blood. Flow. Metab.— 2001.— N 8.— P. 86—88.
30. Christ M., Bauersachs J., Liebetrau C. Glucose increases endothelial-dependent superoxide formation in coronary arteries by NAD (P)H oxidase activation: attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin // Diabetes.— 2003.— N 51.— P. 2648—2652.
31. Clarke M.W., Ward N.C., Wu J.H. Supplementation with mixed tocopherols increases serum and blood cell {gamma}-tocopherol but does not alter biomarkers of platelet activation in subjects with type 2 diabetes // Am. J. Clin. Nutr.— 2006.— N 83.— P. 95—102.
32. Costa J., Borges M., David C. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ.— 2006.— Vol. 332, N 7550.— P. 1115—1124.
33. Donaghue K.C., Margan S.H., Chan A.K. The association of aldose reductase gene (KR1B1) polymorphisms with diabetic neuropathy in adolescents // Diabet. Med.— 2005.— Vol. 22.— P. 1315—1320.
34. Du X., Matsumura T., Edelstein D. Inhibition of GAPDH activity by poly (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // J. Clin. Invest.— 2003.— N 112.— P. 1049—1057.
35. Economides P.A., Khaodhiar L., Caselli A. The effect of vitamin E on endothelial function of micro and macrocirculation and left ventricular function in type 1 and type 2 diabetic patients // Diabetes.— 2005.— N 54.— P. 204—211.
36. Eringa E.C., Stehouwer C.D., Nieuw Amerongen G.P. Vasoconstrictor effects of insulin in skeletal muscle arterioles are mediated by ERK1/2 activation in endothelium // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2004.— N 287.— P. 2043—2048.
37. Eyries M., Collins T., Khachigian L.M. Modulation of growth factor gene expression in vascular cells by oxidative stress // Endothelium.— 2004.— N 11.— P. 133—139.
38. Farkas M., Sarman B., Germendy G. Endothelial nitric oxide in diabetes mellitus: Too much or not enough? // Diabetes, nutrition & metabolism.— 2000.— Vol. 13, N 5.— P. 287—297.
39. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. Trends in cardiovascular complications of diabetes // J. Am. Med. Assoc.— 2004.— N 292.— P. 2495—2499.
40. Gottlieb S. Patients with type 2 diabetes should take statins // BMJ.— 2004.— Vol. 328, N 7448.— P. 1095—1096.
41. Gruetter R., Ugrubil K., Seaquist E.R. Effect of acute hyperglycemia on visual cortical activation as measured by functional // J. Neurosci. Res.— 2000.— N 62.— P. 279—285.
42. Guzik T.J., Mussa S., Gastaldi D. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD (P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase // Circulation.— 2002.— N 105.— P. 1656—1662.
43. Janson J., Laedtke T., Parisi J.E. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease // Diabetes.— 2004.— Vol. 53, N 2.— P. 474—481.
44. Jiang Y., Nigel A., Khara M. Novel sites of aldose reductase immunolocalization in normal and streptozotocin-diabetic rats // J. Peripheral Nervous System.— 2006.— Vol. 11, N 4.— P. 274—285.
45. Johnston S.C., O'Meara E.S., Manolio T.A. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease // Ann. Intern. Med.— 2004.— Vol. 140, N 4.— P. 237—247.
46. Kalaivanam K.N., Dharmalingam M., Marcus S.R. Lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus // Int. J. Diab.— 2006.— Vol. 26, N 1.— P. 30—32.
47. Karapanayiotides Th., Piechowski-Jozwiak B., Melle G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus // Neurology.— 2004.— Vol. 62.— P. 1558—1562.
48. Kernan W.N., Viscoli C.M., Inzucchi S.E. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic // Stroke Archives Intern. Medicine.— 2005.— Vol. 165, N 2.— P. 227—233.
49. Kitayama J., Faraci F.M., Gunnert C.A. Impairment of dilator responses of cerebral arterioles during diabetes mellitus role of inducible no synthase // Stroke.— 2006.— N 37.— P. 2129—2130.
50. Li Z.G., Britton M., Sima A.A. Diabetes enhances apoptosis induced by cerebral ischemia // Life Sci.— 2004.— Vol. 76, N 3.— P. 249—262.
51. Loomans C.J., de Koning E.J., Staal F.J. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes // Diabetes.— 2004.— N 53.— P. 195—199.

52. Martin J.S. Redox-based mechanisms in diabetes // *Antioxidants & Redox Signaling*.— 2005.— Vol. 7, N 11—12.— P. 1483—1485.
53. Mastrocola R.M. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats // *J. Endocrinol.*— 2005.— Vol. 187.— P. 37—44.
54. Megherbi S.E., Milan C., Minier D. For the European BIOMED Study of Stroke Care Group Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke Data From the European BIOMED Stroke Project // *Stroke*.— 2003.— N 34.— P. 688—697.
55. Mene P., Festuccia F., Pugliese F. Clinical potential of advanced glycation end-product inhibitors in diabetes mellitus // *Am. J. Cardiovasc.*— 2003.— N 3.— P. 315—320.
56. Nobe K., Miyatake M., Sone T. High-glucose-altered endothelial cell function involves both disruption of cell-to-cell connection and enhancement of force development // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2006.— N 318.— P. 530—539.
57. Obrosova I.G. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications // *Antioxidants & Redox Signaling*.— 2005.— Vol. 7, N 11—12.— P. 1543—1552.
58. Rogus J.J., Warram J.H., Krolewski A.S. Genetic studies of late diabetes complications: the overlooked importance of diabetes duration before complication onset // *Diabetes*.— 2002.— Vol. 51.— P. 1655—1662.
59. Sander D., Schulze-Horn C., Bickel H. Combined effects of hemoglobin a1c and C-reactive protein on the progression of subclinical carotid atherosclerosis: The INVADE Study // *Stroke*.— 2006.— Vol. 37, N 2.— P. 351—357.
60. Santilli F., Davi G., Consoli A. Thromboxane-dependent CD40 ligand release in type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— N 47.— P. 391—397.
61. Seaquist E., Tkac I., Gruetter R. Glucose transport kinetics in cerebral gray and white matter during physiologic insulinemia // *Diabetes*.— 2000.— N 49.— P. 1263—1263.
62. Selvin E., Wattanakit K., Steffes M.W. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes Care*.— 2006.— Vol. 29, N 4.— P. 877—882.
63. Silvestre J.S., Levy B. Molecular basis of angiopathy in diabetes mellitus circulation research // *Am. Heart Ass.*— 2006.— Vol. 98.— P. 4—5.
64. Sivenius K., Pihlajamaki J., Partanen J. Aldose reductase gene polymorphisms and peripheral nerve function in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*.— 2004.— Vol. 27.— P. 2021—2026.
65. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*.— 2006.— N 29.— P. 4—42.
66. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidemia // *Atherosclerosis*.— 2002.— N 3.— P. 47—51.
67. Thamotharampillai K., Albert K.F., Silink M. Decline in neurophysiological function after 7 years in an adolescent diabetic cohort and the role of aldose reductase gene polymorphisms // *Diabetes Care*.— 2006.— Vol. 29.— P. 2053—2057.
68. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus // *Br. Med. J.*— 1998.— N 316.— P. 823—828.
69. Vlassenko A.G., Rundle M.M., Raichle M.E. Regulation of blood flow in activated human brain by cytosolic NADH/NAD⁺ ratio // *PNAS*.— 2006.— Vol. 103, N 6.— P. 1964—1969.
70. Wells L., Hart G. O-GlcNAc turns twenty: functional implications for posttranslational modification of nuclear and cytosolic protein with a sugar // *IFEBSLett.*— 2003.— N 546.— P. 154—158.
71. Zairis M.N., Lyras A.G., Makrygiannis S.S. Type 2 diabetes and intravenous thrombolysis outcome in the setting of ST elevation myocardial infarction // *Diabetes Care*.— 2004.— N 27.— P. 967—971.
72. Zanchetti A., Ruilope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? // *J. Hypertens.*— 2002.— N 20.— P. 2099—2110.

Н.В. ПАШКОВСКАЯ, П.В. ВОЛОШИН, В.П. ПИШАК, В.М. ПАШКОВСКИЙ

Современные представления о патогенезе диабетической энцефалопатии

На основании современных данных литературы и собственных исследований обобщены сведения относительно патогенеза возникновения осложнений со стороны центральной нервной системы при сахарном диабете. Приведены результаты исследований механизмов, лежащих в основе развития диабетической энцефалопатии. Рассмотрена роль в патогенезе диабетической энцефалопатии глюкозотоксичности, дефицита миоинозитола, активации сорбитолового пути, усиления неферментативного гликозилирования белков, изменений в системах про- и антиоксидантной защиты, эндотелиальной дисфункции, гипоксии на фоне нарушений углеводного, липидного, белкового обмена и т. д.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, патогенез.

N.V. PASHKOVSKA, P.V. VOLOSHIN, V.P. PISHAK, V.M. PASHKOVSKY

Modern concepts of diabetic encephalopathy pathogenesis

On the basis of literature review and personal researches the facts concerning the pathogenesis of central nervous system complication development in case of diabetes mellitus are summarized. The results of research of diabetic encephalopathy mechanisms development are described. The questions of the role of glucose toxicity, myoinositol deficiency, sorbitol pathway activation, enhancement of non-enzymatic protein glycosylation, changes of pro- and antioxidant systems, endothelial dysfunction, hypoxia against the background of the disorders of carbohydrate lipid and protein metabolism, etc. are examined.

Key words: diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, pathogenesis.



В.И. ЧЕРНИЙ, Т.В. ОСТРОВАЯ,
Е.В. ЧЕРНИЙ, И.А. АНДРОНОВА

Донецкий государственный медицинский
университет им. М. Горького
Донецкое областное клиническое территориальное
медицинское объединение

Исследование реактивности центральной нервной системы в ответ на фармакологическое воздействие в острейший период геморрагического инсульта

Цель — с помощью метода интегрального количественного анализа целостного электроэнцефалографического (ЭЭГ) паттерна и оценки типов реакции центральной нервной системы (ЦНС) изучить особенности изменений электрической активности головного мозга у пациентов в острейшем периоде восстановления после геморрагического инсульта.

Материалы и методы. Представлены результаты клинического, неврологического, электроэнцефалографического исследования 80 пациентов в возрасте 51—76 лет в течение 7 суток после геморрагического инсульта различной локализации до и после внутривенного введения блокатора кальциевых каналов (нимодипина) и 12 здоровых добровольцев. Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа с вычислением интегральных коэффициентов. Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие.

Результаты. С помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна созданы математические модели биоэлектрической активности головного мозга при геморрагическом поражении различной локализации. На основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие проведен анализ реактивных сдвигов, выявляемых на ЭЭГ в ответ на введение блокатора кальциевых каналов (нимодипина), зафиксировано 11 подгрупп реакций ЦНС, относящихся к трем основным типам. У всех пациентов более выраженные фармакорективные ЭЭГ-изменения, относящиеся к прогностически благоприятным типам реакции ЦНС, выявлены в области поражения.

Выводы. Сочетание метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна с оценкой ЭЭГ-реактивности на основании классификации типов реакций ЦНС позволяет определить адекватность применения блокатора кальциевых каналов (нимодипин) и необходимость коррекции дозы вводимого препарата.

Ключевые слова: электроэнцефалография, интегральный количественный анализ, геморрагический инсульт, блокаторы кальциевых каналов, нимодипин, типы фармакологической реакции центральной нервной системы.

Мозговой инсульт, ставший в начале XXI века одной из основных причин смертности, сегодня изучается в аспекте так называемой «кальциевой гипотезы» повреждения нейронов [4, 14—16]. На основании экспериментальных и клинических исследований доказано, что нарушения гомеостаза

возбуждающих аминокислот и ионов кальция являются ведущим механизмом развития метаболических нарушений в зоне «ишемической полутени» и геморрагического инсульта [4, 14, 16]. Результаты исследования Лунда позволили ввести в клиническую практику блокатор кальциевых каналов, троп-

ный именно к мозговым сосудам, — нимодипин [4, 14]. По данным ряда исследователей, применение нимодипина высокоэффективно в лечении мозгового инсульта и приводит к снижению летальности, особенно при субарахноидальных кровоизлияниях. Учитывая, что в патогенезе любой острой церебральной недостаточности Ca^{2+} -индуцированная эксайтотоксичность является ключевым звеном в развитии поражения центральной нервной системы (ЦНС), представляется целесообразным провести объективную оценку патофизиологической коррекции нарушений Ca^{2+} -обмена при мозговом инсульте различной этиологии.

Значение показателей биоэлектрической активности коры для оценки функционального состояния ЦНС пациентов с поражениями головного мозга различного генеза широко известно [1, 2, 6, 7, 10, 11, 14]. Применение метода интегрального количественного анализа электроэнцефалографии (ЭЭГ) [10—12, 14, 15] позволяет разработать математические модели острого нарушения мозгового кровообращения различной локализации и различного генеза и изучить их изменение в связи с применением антагонистов кальция для коррекции Ca^{2+} -индуцированной эксайтотоксичности.

Цель работы — с помощью метода интегрального количественного анализа целостного ЭЭГ-паттерна и оценки типов реакции ЦНС изучить особенности изменений электрической активности головного мозга у пациентов в острейшем периоде восстановления после геморрагического инсульта; создать математические модели различной локализации и изучить их изменение в связи с применением антагонистов кальция для коррекции Ca^{2+} -индуцированной эксайтотоксичности.

Материалы и методы

Анализировались результаты исследования 80 пациентов в возрасте 51—76 лет в течение 7 суток после геморрагического инсульта различной локализации. Больные были распределены по подгруппам: 43 пациента с геморрагическим левополушарным инсультом (ГЛПИ) — 1-я подгруппа, 29 пациентов с геморрагическим правополушарным инсультом (ГППИ) — 2-я подгруппа, 8 больных с геморрагическим вертебро-базиллярным инсультом (ГВБИ) — 3-я подгруппа. Летальность в исследуемой группе составила 56,2%. Из 80 пациентов с геморрагическим инсультом паренхиматозное кровоизлияние отмечено у 15, субарахноидальное — у 37, субарахноидально-паренхиматозное — у 24, вентрикулярное и паренхиматозно-вентрикулярное — у 4.

В качестве контрольной группы обследовано 12 условно соматически и неврологически здоровых добровольцев в возрасте от 51 до 62 лет без клинических признаков цереброваскулярной патологии [11].

Для оценки функции ЦНС проводили клиничес-

кое и неврологическое обследование [3, 4, 10, 13]. Регистрацию биопотенциалов [10—12, 14] мозга осуществляли с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medico и персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением Brain mapping.

ЭЭГ-исследования проводили за 30 минут до введения и через 30 минут после введения нимодипина внутривенно капельно с помощью инфузомата (со скоростью 1 мг/ч) [14, 16].

Протокол записи ЭЭГ включал регистрацию биопотенциалов головного мозга пациентов в состоянии покоя с последующей ахроматической ритмической фотостимуляцией (ФТС) на частотах 2, 5, 10 Гц. Изучались показатели абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/√Гц) для частотных диапазонов ЭЭГ: δ (1—4 Гц), θ (5—7 Гц), α (8—12 Гц), α_1 (9—11 Гц), β_1 (13—20 Гц), β_2 (20—30 Гц). Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [10—12, 15]. Разработанные интегральные коэффициенты (ИК) дают возможность провести оценку спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ и определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ [10—12, 15].

Параллельно ЭЭГ-паттерны исследовали методом систематизации, классификации и кодирования электроэнцефалограмм человека [6]. Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной спектральной мощности (СМ) и ИК на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [10, 12]. Все полученные данные обрабатывали с использованием методов математической статистики, корреляционного анализа [9, 12].

Результаты и обсуждение

Перед регистрацией биопотенциалов мозга проводили оценку функционального состояния ЦНС, состояния сознания и глубины коматозного состояния с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ). Оценка состояния сознания [3, 4, 17] пациентов с мозговым инсультом показала, что ясное сознание было у 2 больных, оглушение — у 22, сопор — у 20, кома I — у 27, кома II — у 9.

При анализе ЭЭГ у пациентов с геморрагическим инсультом методом систематизации, классификации и кодирования электроэнцефалограмм человека [6, 10] было установлено, что у больных 1-й подгруппы, которые находились в состоянии сопора, комы I, встречались преимущественно ЭЭГ-паттерны 12—15-й групп IV типа (дезорганизованный с преобладанием α -активности) и 16—20-й групп V типа (дезорганизованный с преобладанием θ - и δ -активности) по классификации Е.А. Жирмунской и В.С. Лосева [6]. У пациентов 2-й

подгруппы, которые находились в состоянии сопора и комы I, выявлены преимущественно ЭЭГ-паттерны 14—17-й групп IV и V типов. У больных 3-й подгруппы в состоянии комы I и комы II встречались преимущественно ЭЭГ-паттерны 14—19-й групп IV и V типов.

В 1-й подгруппе отмечалось снижение на 23,6 % ($p < 0,05$) уровня суммарной СМ в правом, субинтактном полушарии, по сравнению с контролем (рис. 1). Показатель суммарной СМ в левом полушарии не имел достоверных различий с данными контрольной группы. Однако более выраженные изменения значений АСМ исследуемых диапазонов выявлены именно в левом полушарии. По сравнению с показателями контроля повышался уровень АСМ в θ -волновом диапазоне на 66,8 % ($p < 0,05$). Уменьшались показатели АСМ α -ритма (в 3,1 раза) и АСМ α_1 -поддиапазона (на 86,7 %), показатели АСМ β_2 -активности имели тенденцию к снижению (на 19,8 %), все $p < 0,05$.

Для правого полушария (см. рис. 1) типично снижение уровней δ -АСМ на 19,2 % и α -АСМ — на 31,1 % ($p < 0,05$). Следует отметить выраженное правополушарное угнетение активности α_1 -частотного поддиапазона, АСМ которого было в 3,8 раза ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Уровни АСМ в δ -, θ -, α -диапазонах достоверно не отличались друг от друга, что соответствовало соотношению АСМ этих ритмов в контрольной группе.

Правосторонний уровень АСМ α -ритма (см. рис. 1) на 48,3 % превышал левосторонний ($p < 0,05$), значение АСМ β_2 -активности справа было на 31,5 % выше, чем слева ($p < 0,05$). Левополушарная асим-



Рис. 1. Изменения показателей абсолютной спектральной мощности (мкВ/вГц) при геморрагическом поражении левого полушария под влиянием нимодипина

метрия характерна для волновой (70,2 %) и α_1 - (83,1 %) активности ($p < 0,05$).

При геморрагическом поражении левого полушария (см. рис. 1) под влиянием блокады кальциевых каналов установлены более выраженные изменения АСМ по сравнению с контрольной группой в правом полушарии. Выявлена правополушарная асимметрия значений АСМ в диапазонах: δ (левополушарные показатели (S) меньше правополушарных (D) на 40,1 %), θ ($S < D$ на 29,6 %), β_1 ($S < D$ на 20,7 %) и β_2 ($S < D$ на 30,5 %).

Сравнивая значения АСМ до и после введения нимодипина (блокады кальциевых каналов) в данной подгруппе (см. рис. 1), следует отметить значительные изменения этих показателей в правом, «сохранном» полушарии; в 2,1—2,2 раза увеличился уровень АСМ в δ - и θ -диапазонах, на 30 % — в α -диапазоне, на 31,4 % — в β_1 -диапазоне. Значительно, в 2,7 раза, возрастал уровень АСМ α_1 -поддиапазона (все $p < 0,05$).

Слева, на стороне поражения, после введения препарата выявлено повышение в 2,7 раза АСМ α -ритма и умеренный рост на 39,1 % АСМ α_1 -поддиапазона ($p < 0,05$).

Выявленные отличия начальных уровней АСМ от показателей контрольной группы, более выраженные в левом полушарии, обуславливают значительные отличия от «нормальных» показателей всех левополушарных интегральных коэффициентов (табл. 1). В левом полушарии отмечен максимальный рост 7-го (θ/α) ИК, уровень которого в 4,7 раза превышал показатель контрольной группы. Выявлен значительный рост ($p < 0,05$) по сравнению с уровнями контрольной группы 1-го ИК ($(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$) — в 3,1 раза, 2-го ($(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$) — в 2,5 раза, 8-го (θ/α_1) — в 2,6 раза и 9-го (δ/α) — в 2,98 раза. Умеренно увеличенными по сравнению с контрольной группой были показатели 3-го ИК ($(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$) и 4-го ($(\delta + \theta)/(\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$) — на 85,9—95,5 %, 6-го (θ/δ) — на 56 % и 10-го (δ/α_1) — на 59,8 %. Уровни левополушарных 11-го (δ/θ) и 14-го (α/α_1) ИК были снижены относительно показателей контрольной группы соответственно на 62,5 и 66,7 %.

В правом полушарии значительно превышали уровни контрольной группы показатели 8-го ИК — в 2,8 раза, 10-го — в 2,5 раза, 14-го (α/α_1) — в 2,4 раза ($p < 0,05$). Правосторонние уровни 3-го и 4-го ИК также были увеличены на 69,3—96,6 % ($p < 0,05$) относительно контрольных значений. Только уровень правостороннего 5-го (β_1/β_2) ИК был снижен на 36,4 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Левополушарная асимметрия (см. табл. 1) показателей ИК типична: для 1-го и 2-го (показатели слева в 2,0—2,4 раза выше, чем справа), 7-го и 9-го (уровни в левом полушарии соответственно в 3,2 и 2,2 раза выше, чем в правом), 5-го и 6-го (левосторонние значения соответственно на 62,9 и 45,8 % выше право-

Таблиця 1

Уровни интегральных коэффициентов при геморрагическом поражении левого полушария до и после введения нимодипина (1-я подгруппа; $M \pm m$)

ИК	Справа			Слева		
	Контрольная группа	До введения	После введения	Контрольная группа	До введения	После введения
Количество исследований	12	43	43	12	43	43
$kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$	2,01 ± 0,19	2,16 ± 0,26*	3,4 ± 0,23**§	1,68 ± 0,09	5,25 ± 0,11*	2,52 ± 0,3**§
$kfc_2 (\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$	1,27 ± 0,05	1,37 ± 0,15	2,25 ± 0,13**§	1,11 ± 0,05	2,79 ± 0,09*	1,67 ± 0,12**§
$kfc_3 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$	1,78 ± 0,12	3,5 ± 0,26*	3,45 ± 0,21**	1,78 ± 0,13	3,48 ± 0,19*	2,6 ± 0,14**§
$kfc_4 (\delta + \theta)/(\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$	1,14 ± 0,06	1,93 ± 0,13*	2,27 ± 0,12**§	1,14 ± 0,07	2,12 ± 0,04*	1,74 ± 0,07**§
$kfc_5 \beta_1/\beta_2$	1,91 ± 0,08	1,4 ± 0,07	1,67 ± 0,13	1,91 ± 0,06	2,28 ± 0,16	1,85 ± 0,06§
$kfc_6 \theta/\delta$	0,97 ± 0,03	1,07 ± 0,04	1,05 ± 0,08#	1 ± 0,04	1,56 ± 0,06*	1,25 ± 0,07**§
$kfc_7 \theta/\alpha$	1 ± 0,05	1,23 ± 0,15	1,99 ± 0,17**§	0,83 ± 0,05	3,94 ± 0,11*	1,53 ± 0,2**§
$kfc_8 \theta/\alpha_1$	0,88 ± 0,07	2,46 ± 0,15*	2,04 ± 0,13**§	0,89 ± 0,08	2,3 ± 0,17*	1,53 ± 0,1**§
$kfc_{14} \delta/\alpha$	1,07 ± 0,07	1,17 ± 0,18*	1,96 ± 0,13**§	0,85 ± 0,06	2,53 ± 0,14*	1,27 ± 0,19**§
$kfc_{10} \delta/\alpha_1$	0,95 ± 0,08	2,33 ± 0,23*	2,16 ± 0,26**	0,92 ± 0,08	1,47 ± 0,07*	1,27 ± 0,1**
$1kfc_1 \delta/\theta$	1,06 ± 0,04	0,94 ± 0,04	1,05 ± 0,09	1,04 ± 0,04	0,64 ± 0,03*	0,84 ± 0,05*§
$kfc_{14} \alpha/\alpha_1$	0,86 ± 0,04	2,03 ± 0,13*	1,1 ± 0,11*§	1,06 ± 0,05	0,59 ± 0,06*	1,11 ± 0,07§

* Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$);

достоверность различий показателей справа и слева ($p < 0,05$);

§ достоверность различий значений до и после введения препарата ($p < 0,05$).

сторонних) (все $p < 0,05$). Значительная правополушарная асимметрия характерна для 14-го ИК, так как правосторонний он в 3,4 раза ($p < 0,05$) превышал уровень левостороннего. Умеренная правополушарная асимметрия отмечена для 10-го и 11-го ИК — показатели справа соответственно на 58,5 и 46,9 % ($p < 0,05$) превышали показатели слева.

Математическая модель биоэлектрической активности головного мозга при геморрагическом инсульте в левом полушарии (1-я подгруппа) имеет следующий вид:

• левополушарные показатели ИК [S]:

$$kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2) = 5,25 \pm 0,11;$$

$$kfc_5 (\beta_1/\beta_2) = 2,28 \pm 0,16;$$

$$kfc_6 (\theta/\delta) = 1,56 \pm 0,06;$$

$$kfc_7 (\theta/\alpha) = 3,94 \pm 0,11;$$

$$kfc_9 (\delta/\alpha) = 2,53 \pm 0,14;$$

$$kfc_{14} (\alpha/\alpha_1) = 0,59 \pm 0,06;$$

• правополушарные показатели ИК [D]:

$$kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2) = 2,16 \pm 0,26;$$

$$kfc_5 (\beta_1/\beta_2) = 1,4 \pm 0,07;$$

$$kfc_6 (\theta/\delta) = 1,07 \pm 0,04;$$

$$kfc_7 (\theta/\alpha) = 1,23 \pm 0,15;$$

$$kfc_9 (\delta/\alpha) = 1,17 \pm 0,18;$$

$$kfc_{14} (\alpha/\alpha_1) = 2,03 \pm 0,13;$$

• ИК асимметрии [S]: [D]:

$$kfc_{12} (S) [\Sigma (L-R)/L] = 0,32 \pm 0,03;$$

$$kfc_{12} (N) [\Sigma (L-R)/L] = -0,79 \pm 0,15;$$

$$kfc_{12} (P) [\Sigma (L-R)/L] = 0,28 \pm 0,04.$$

Следует отметить различие изменений ИК в правом и левом полушариях после применения нимодипина (см. табл. 1), что связано с противоположно направленными изменениями значений многих ИК справа и слева. Так, в правом полушарии выявлен рост 1-го ИК — на 57,4 %, 2-го — на 64,2 % ($p < 0,05$), а показатели 3-го и 4-го ИК оставались стабильными. Слева отмечено снижение уровней ($p < 0,05$): 1-го ИК — в 2,1 раза, 2-го — на 67,1 %, 3-го — на 33,8 %, 4-го — на 21,8 %. Симметрично снижался уровень 8-го ИК: справа — на 20,6 %, слева — на 50,3 % ($p < 0,05$).

Максимальный рост значений ИК выявлен для левополушарного 14-го коэффициента, уровень которого увеличивался после проведенного лечения на 88,4 %, правополушарных 9-го — на 67,5 %, 2-го — на 64,2 % и 7-го ИК — на 61,8 % (все $p < 0,05$).

Выраженное снижение уровней ИК отмечалось как в правом полушарии (14-й коэффициент уменьшился ($p < 0,05$) в 2,03 раза), так и в левом (7-й — в 2,6 раза, 9-й — на 99,2 %, $p < 0,05$).

Уровень суммарной ЭЭГ-активности (рис. 2) у пациентов при геморрагическом инсульте правого полушария не имел достоверных различий с показателями контрольной группы.

В правом полушарии выявлен значительный рост уровней АСМ δ - и θ -волновых диапазонов (на 41,3 и 41 % ($p < 0,05$) соответственно) при снижении уровня АСМ α -активности (на 34,2 %; $p < 0,05$)



Рис. 2. Изменения показателей абсолютной спектр-мощности (мкВ/ВГц) при геморрагическом поражении правого полушария под влиянием нимодипина

преимущественно за счет угнетения спектральной мощности α_1 -поддиапазона (на 52,9 %) по сравнению с показателями контрольной группы. Следует отметить также снижение уровня правосторонней АСМ β_1 -диапазона на 22,9 % по сравнению с соответствующей возрастной нормой.

Слева, в интактном полушарии (см. рис. 2), выявлен рост показателей АСМ θ - (на 30,4 %), и β_2 - (на 29,9 %) активности (все $p < 0,05$), а также снижение уровней АСМ в α -частотном диапазоне (на 44,6 %; $p < 0,05$) за счет уменьшения активности всех частотных составляющих α -диапазона, относительно значений контрольной группы. Следует отметить отсутствие достоверных различий уровней левополушарных АСМ в δ - и β_1 -диапазонах в данной подгруппе от соответствующих показателей контрольной группы.

Сравнивая значения АСМ до и после применения блокатора кальциевых каналов у исследуемых с ГИПП (см. рис. 2), следует отметить, что в правом пораженном полушарии достоверных различий не выявлено, отмечена только тенденция к росту уровней АСМ β_1 - и β_2 -ритмов на 13,2 и 11,5 % ($p > 0,05$) соответственно. В левом полушарии выявлена тенденция к увеличению на 15,6 % ($p > 0,05$) значения АСМ θ -диапазона и снижение на 32,7 % ($p < 0,05$) уровня АСМ β_2 -ритма.

В правом, пораженном, полушарии только уровни 6-го и 11-го ИК достоверно не отличались от контроля (табл. 2). Максимальное увеличение характерно для 8-го ИК — в 1,7 раза, 10-го — в 1,6 раза, 4-го — в 1,3 раза, 3-го — в 1,2 раза ($p < 0,05$), изменения которых отражают активацию медлен-

новолновой активности δ - и θ -диапазонов за счет угнетения преимущественно α_1 -активности.

Увеличивались (все $p < 0,05$) относительно контрольных уровней значения 7-го и 9-го ИК — на 107,4—108,8 %, 1-го и 2-го ИК — на 80,3—93,1 %, 14-го ИК — на 40,3 %. Тенденция к снижению на 17,7 % ($p > 0,05$) уровня 5-го ИК характеризует угнетение низкочастотного β -ритма.

Менее выраженные изменения ИК по сравнению с показателями контрольной группы выявлены в левом, интактном полушарии (см. табл. 2). Рост 7-го, 8-го, 9-го ИК соответственно в 1,5 раза, на 100,6 % ($p < 0,05$) и 110,6 % характеризует активацию преимущественно θ -активности за счет угнетения всех частотных поддиапазонов α -ритма. Отмечено увеличение уровней 1-го и 2-го ИК на 71,6—83,9 %, 10-го — на 70,5 %, 3-го и 4-го — на 57,2—57,8 %. Снижение уровня 5-го ИК на 23,5 % связано с перераспределением спектральной мощности внутри β -волнового диапазона с редукцией низкочастотной β -мощности за счет активации «быстрой» β_2 -активности. Отмечена тенденция к росту 6-го ИК — на 20,2 % ($p > 0,05$) и к снижению 11-го ИК — на 15 %, 14-го — на 12,6 % ($p > 0,05$).

Более выраженные отличия уровней ИК от значений контрольной группы в правом полушарии определяют формирование значимых правосторонних асимметрий 1—4-го ИК (показатели справа превышают левосторонние на 14,8—31,1 %; $p < 0,05$), 8—11-го ИК (правосторонние значения на 19,3—37,9 % выше ($p < 0,05$) левосторонних), 14-го ИК (справа уровень на 23,2 % выше ($p < 0,05$), чем слева). Умеренная левополушарная асимметрия значений, составляющая 21,1 %, выявлена только для 6-го ИК.

Математическая модель геморрагического поражения правого полушария (2-я подгруппа) имеет следующий вид:

- левополушарные показатели ИК [S]:
 $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2) = 3,09 \pm 0,22$;
 $kfc_5 (\beta_1 / \beta_2) = 1,46 \pm 0,09$;
 $kfc_6 (\theta / \delta) = 1,2 \pm 0,06$;
 $kfc_7 (\theta / \alpha) = 2,08 \pm 0,17$;
 $kfc_9 (\delta / \alpha) = 1,79 \pm 0,14$;
 $kfc_{14} (\alpha / \alpha_1) = 0,93 \pm 0,05$;
- правополушарные показатели ИК [D]:
 $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2) = 3,62 \pm 0,22$;
 $kfc_5 (\beta_1 / \beta_2) = 1,57 \pm 0,08$;
 $kfc_6 (\theta / \delta) = 0,99 \pm 0,06$;
 $kfc_7 (\theta / \alpha) = 2,09 \pm 0,15$;
 $kfc_9 (\delta / \alpha) = 2,22 \pm 0,16$;
 $kfc_{14} (\alpha / \alpha_1) = 1,21 \pm 0,07$;
- ИК асимметрии [S]: [D]:
 $kfc_{12} (S) [\Sigma (L-R) / L] = -0,2 \pm 0,05$;
 $kfc_{12} (N) [\Sigma (L-R) / L] = -0,1 \pm 0,06$;
 $kfc_{12} (P) [\Sigma (L-R) / L] = -0,26 \pm 0,06$.

Следует отметить стабильность значений всех правосторонних ИК после введения блокатора

Таблиця 2

Уровни интегральных коэффициентов при геморрагическом поражении правого полушария до и после введения нимодипина (2-я подгруппа; $M \pm m$)

ИК	Справа			Слева		
	Контрольная группа	До введения	После введения	Контрольная группа	До введения	После введения
Количество исследований	12	29	29	12	29	29
$kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$	2,01 ± 0,09	3,62 ± 0,22**	3,66 ± 0,24*	1,68 ± 0,09	3,09 ± 0,22**	3,65 ± 0,25*
$kfc_2 (\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$	1,27 ± 0,05	2,45 ± 0,16**	2,43 ± 0,17*	1,11 ± 0,05	1,9 ± 0,13**	2,33 ± 0,14*
$kfc_3 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$	1,78 ± 0,12	3,94 ± 0,2**	3,97 ± 0,21**	1,78 ± 0,13	2,8 ± 0,19**	3,35 ± 0,19**
$kfc_4 (\delta + \theta)/(\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$	1,14 ± 0,06	2,61 ± 0,15**	2,55 ± 0,15**	1,14 ± 0,07	1,8 ± 0,12**	2,23 ± 0,14**
$kfc_5 \beta_1/\beta_2$	1,91 ± 0,08	1,57 ± 0,08	1,55 ± 0,07**	1,91 ± 0,06	1,46 ± 0,09*	1,77 ± 0,05#
$kfc_6 \theta/\delta$	0,97 ± 0,03	0,99 ± 0,06#	1,01 ± 0,05#	1 ± 0,04	1,2 ± 0,06#	1,31 ± 0,07**
$kfc_7 \theta/\alpha$	1 ± 0,05	2,09 ± 0,15*	2,16 ± 0,16*	0,83 ± 0,05	2,08 ± 0,17*	2,43 ± 0,2*
$kfc_8 \theta/\alpha_1$	0,88 ± 0,07	2,35 ± 0,15**	2,45 ± 0,14**	0,89 ± 0,08	1,79 ± 0,12**	2,11 ± 0,14**
$kfc_{14} \delta/\alpha$	1,07 ± 0,07	2,22 ± 0,16**	2,24 ± 0,18*	0,85 ± 0,06	1,79 ± 0,14**	1,93 ± 0,17*
$kfc_{10} \delta/\alpha_1$	0,95 ± 0,08	2,52 ± 0,17**	2,59 ± 0,18**	0,92 ± 0,08	1,57 ± 0,13**	1,73 ± 0,14**
$1kfc_1 \delta/\theta$	1,06 ± 0,04	1,1 ± 0,06#	1,07 ± 0,05#	1,04 ± 0,04	0,88 ± 0,04#	0,82 ± 0,04**
$kfc_{14} \alpha/\alpha_1$	0,86 ± 0,04	1,21 ± 0,07**	1,26 ± 0,08**	1,06 ± 0,05	0,93 ± 0,05#	0,98 ± 0,05#

* Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$);

достоверность различий показателей справа и слева ($p < 0,05$);

§ достоверность различий значений до и после введения препарата ($p < 0,05$).

кальциевых каналов (см. табл. 2). В левом полушарии зафиксирован умеренный рост уровней 2-го ИК — на 22,2 %, 4-го — на 24,2 %, 5-го — на 21 %, 3-го — на 19,9 %, 1-го — на 18,4 %, 8-го — на 18,1 % ($p < 0,05$). Отсутствие выраженных изменений среднегрупповых параметров ЭЭГ в данной подгруппе после введения блокатора кальциевых каналов как в правом, пораженном полушарии, так и в левом, интактном, связано, возможно, с особенностями формирования адекватных компенсаторных реакций [2, 5].

В 3-й подгруппе не выявлено достоверной асимметрии показателей АСМ (рис. 3). В правом полушарии отсутствуют различия уровней АСМ в δ - и θ -диапазонах.

Показатель АСМ α -ритма был ниже на 33,6 % уровня АСМ δ -ритма и на 54,3 % — АСМ θ -активности ($p < 0,05$). Выявлен рост правополушарных уровней абсолютной спектральной мощности в θ - и α -диапазонах соответственно на 47,7 и 41,1 % ($p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы (см. рис. 3). В левом полушарии увеличены, по сравнению с контролем уровни АСМ δ -ритма — на 57,8 %, θ -активности — на 82,2 %, β_2 -ритма — на 45,7 % и α_1 -активности — на 75,8 % ($p < 0,05$). Такой высокий уровень ЭЭГ-деорганизации обусловлен тяжестью состояния пациентов данной подгруппы (уровень нарушения сознания по ШКГ 6,3).

В левом полушарии, как и в правом, не отмечено различий между уровнями АСМ в δ - и θ -диапазонах (см. рис. 3), но показатель АСМ α -активности был ниже на 38,1 % уровня АСМ δ -ритма и на 52,3 % — θ -диапазона ($p < 0,05$).



Рис. 3. Изменения показателей АСМ (мкВ/√Гц) при геморрагическом вертебро-базиллярном инсульте под влиянием нимодипина

После введения нимодипина в данной подгруппе выявлено формирование значимых левополушарных асимметрий АСМ, что связано с увеличением левосторонних уровней АСМ по сравнению с правосторонними в диапазонах δ (на 24,2 %), θ (на 32,4 %), β_1 (на 23,8 %), β_2 (на 22,9 %) и в α_1 -поддиапазоне (на 30,1 %); $p < 0,05$. Только уровень АСМ α -волновой активности в правом полушарии был на 40 % выше, чем в левом ($p < 0,05$).

Под влиянием блокатора кальциевых каналов усиливались различия между значениями АСМ δ - и θ -ритмов. В правом полушарии уровень АСМ δ -диапазона в 2,2 раза ($p < 0,05$) превышал значение АСМ θ -активности. В левом полушарии уровень АСМ δ -ритма был на 97,2 % ($p < 0,05$) выше уровня АСМ θ -диапазона.

Сравнивая значения показателей АСМ до и после введения препарата у пациентов данной подгруппы, следует отметить, что более выраженные изменения АСМ выявлены в левом полушарии (см. рис. 3): повышение уровней АСМ в δ - (в 2,94 раза) и β_1 - (на 27,5 %) диапазоне, θ -активности (на 35 %) ($p < 0,05$). Показатели АСМ в α -диапазоне и α_1 -поддиапазоне снижались соответственно на 43,8 и 25,3 % ($p < 0,05$).

В правом полушарии после введения препарата выявлен рост уровня АСМ в δ -частотном диапазоне (в 2,3 раза) и снижение в α -диапазоне (на 21,8 %) и α_1 -поддиапазоне (на 47,5 %); $p < 0,05$.

У пациентов данной подгруппы отмечался рост начальных уровней ИК по сравнению с контрольной группой (табл. 3): левополушарный 2-й ИК был выше на 78,5 %; 4-й ИК возрастал на 40,9 % симметрично в обоих полушариях; левополушарный 7-й ИК увеличивался на 86,9 % (все $p < 0,05$). Более выраженные отличия уровней ИК от значений контрольной группы наблюдали в левом полушарии: рост 1-го ИК на 57,1 %, 9-го — на 70,8 %, снижение 14-го ИК на 60,9 % (все $p < 0,05$). Это связано со значительным угнетением α -волновой активности в левом полушарии у данной категории пациентов.

Математическая модель биоэлектрической активности головного мозга при геморрагическом инсульте в вертебро-базилярном бассейне (3-я подгруппа) имеет следующий вид:

• левополушарные показатели ИК [S]:

$$kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2) = 3,3 \pm 0,53;$$

$$kfc_5 (\beta_1/\beta_2) = 1,44 \pm 0,13;$$

$$kfc_6 (\theta/\delta) = 1,11 \pm 0,08;$$

$$kfc_7 (\theta/\alpha) = 2 \pm 0,28;$$

$$kfc_9 (\delta/\alpha) = 1,93 \pm 0,21;$$

$$kfc_{14} (\alpha/\alpha_1) = 0,92 \pm 0,07$$

• правополушарные показатели ИК [D]:

$$kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2) = 2,76 \pm 0,25;$$

$$kfc_5 (\beta_1/\beta_2) = 1,51 \pm 0,14;$$

$$kfc_6 (\theta/\delta) = 1,13 \pm 0,08;$$

$$kfc_7 (\theta/\alpha) = 1,62 \pm 0,11;$$

$$kfc_9 (\delta/\alpha) = 1,48 \pm 0,14;$$

Таблица 3

Уровни интегральных коэффициентов при геморрагическом поражении в вертебро-базилярном бассейне до и после введения нимодипина (3-я подгруппа; $M \pm m$)

ИК	Справа			Слева		
	Контрольная группа	До введения	После введения	Контрольная группа	До введения	После введения
Количество исследований	12	8	8	12	8	8
$kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$	2,69 \pm 0,24	2,76 \pm 0,25	4,83 \pm 0,2* [§]	2,1 \pm 0,45	3,3 \pm 0,53*	7,9 \pm 0,28* [§]
$kfc_2 (\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$	1,55 \pm 0,1	1,95 \pm 0,19*	3,39 \pm 0,16* [§]	1,21 \pm 0,14	2,16 \pm 0,2*	4,9 \pm 0,17* [§]
$kfc_3 (\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha_1 + \beta_2)$	2,47 \pm 0,41	3,04 \pm 0,48	6,3 \pm 0,35* [§]	2,7 \pm 0,5	2,87 \pm 0,46	6,09 \pm 0,21* [§]
$kfc_4 (\delta + \theta)/(\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$	1,45 \pm 0,17	2,09 \pm 0,2*	4,1 \pm 0,22* [§]	1,46 \pm 0,17	1,97 \pm 0,19*	4,08 \pm 0,14* [§]
$kfc_5 \beta_1/\beta_2$	1,64 \pm 0,25	1,51 \pm 0,14	1,5 \pm 0,07	1,87 \pm 0,33	1,44 \pm 0,13	1,57 \pm 0,07
$kfc_6 \theta/\delta$	1 \pm 0,1	1,13 \pm 0,08	0,46 \pm 0,01* [§]	1 \pm 0,08	1,11 \pm 0,08	0,51 \pm 0,02* [§]
$kfc_7 \theta/\alpha$	1,56 \pm 0,18	1,62 \pm 0,11	1,8 \pm 0,07 [#]	1,07 \pm 0,2	2 \pm 0,28*	3,72 \pm 0,2* [§]
$kfc_8 \theta/\alpha_1$	1,37 \pm 0,21	1,79 \pm 0,18*	2,5 \pm 0,14* [§]	1,54 \pm 0,34	1,7 \pm 0,17	2,56 \pm 0,09* [§]
$kfc_{14} \delta/\alpha$	1,61 \pm 0,22	1,48 \pm 0,14	3,9 \pm 0,27* [§]	1,13 \pm 0,32	1,93 \pm 0,21*	7,36 \pm 0,36* [§]
$kfc_{10} \delta/\alpha_1$	1,45 \pm 0,34	1,66 \pm 0,29	5,5 \pm 0,31* [§]	1,59 \pm 0,39	1,63 \pm 0,29	5,08 \pm 0,19* [§]
$1kfc_1 \delta/\theta$	1,04 \pm 0,12	0,9 \pm 0,04	2,2 \pm 0,06* [§]	1,02 \pm 0,09	0,94 \pm 0,07	1,9 \pm 0,06* [§]
$kfc_{14} \alpha/\alpha_1$	0,87 \pm 0,09	1,06 \pm 0,06 [#]	1,4 \pm 0,09* [§]	1,48 \pm 0,25	0,92 \pm 0,07* [#]	0,7 \pm 0,04* [§]

* Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$);

[#] достоверность различий показателей справа и слева ($p < 0,05$);

[§] достоверность различий значений до и после введения препарата ($p < 0,05$).

$$kfc_{14}(\alpha/\alpha_1) = 1,06 \pm 0,06$$

• ИК асимметрии [S]: [D]:

$$kfc_{12}(S) [\Sigma (L-R)/L] = 0,01 \pm 0,07;$$

$$kfc_{12}(N) [\Sigma (L-R)/L] = -0,1 \pm 0,06;$$

$$kfc_{12}(P) [\Sigma (L-R)/L] = -0,007 \pm 0,08.$$

После введения нимодипина в обоих полушариях (см. табл. 3) симметрично возрастали на 97,7—112 % уровни 3-го и 4-го ИК, в 3,1—3,3 раза — 10-го, в 2,1—2,45 раза — 11-го коэффициента (все $p < 0,05$). При этом в 2,2—2,5 раза снижались показатели 6-го ИК ($p < 0,05$). Правополушарный уровень 1-го ИК возрастал на 75 %, а левополушарный — в 2,4 раза ($p < 0,05$), соответствующие показатели 2-го ИК — на 73,8 и в 2,3 раза, 8-го — на 40,7 и 82,9 %, 9-го — в 2,5 и в 6,5 раза (все $p < 0,05$). Следует отметить увеличение уровня 14-го ИК в правом полушарии на 34,8 % ($p < 0,05$) и снижение — в левом полушарии на 31,4 % ($p < 0,05$).

Мы провели анализ реактивных сдвигов, выявляемых на ЭЭГ в ответ на введение нимодипина, у пациентов с геморрагическим поражением головного мозга различной локализации. У данной категории больных выявлено 11 подгрупп реакций (ПГР) ЦНС, относящихся к трем типам [12]:

- I («ареактивный») тип характеризуется отсутствием достоверных изменений показателей АСМ и ИК;
- II тип включает реакции с обязательным достоверным ростом (1-я группа реакций) или снижением (2-я группа) суммарной ЭЭГ-мощности и отражает изменения активирующих воздействий на кору со стороны подкорковых структур (ретикулярной формации), то есть реакция II типа косвенно свидетельствует о реализации фармакологической реакции на стволовом уровне;
- III тип реакций отражает пространственно-временную реорганизацию ЭЭГ-активности в пределах одного полушария, то есть сугубо корковые процессы.

Для пациентов 1-й подгруппы характерно формирование 7 подгрупп реакций ЦНС, относящихся к трем типам, в ответ на воздействие нимодипина (рис. 4). Слева, на стороне поражения, отсутствие достоверных изменений показателей АСМ и ИК

(реакция I типа) выявлено в 12 % случаев. Доминировали реакции III типа (57 %), то есть реакции перераспределения, которые характеризуются отсутствием достоверных изменений СМ ЭЭГ, а изменения ЭЭГ-паттерна связаны с перераспределением СМ, активацией ЭЭГ-ритма одного частотного диапазона за счет угнетения другого. Наиболее распространенной (23 % всех реакций) была «гипозергическая» реакция III 3б, характеризующаяся перераспределением ЭЭГ-активности с увеличением β_2 -мощности за счет редукции δ -ритма. Реакции ЦНС II типа, для которых характерно достоверное изменение СМ, составили 31 % левополушарных изменений.

Из них наиболее распространенной (17 %) была II 2б реакция, отражающая синхронность снижения АСМ всех ЭЭГ-диапазонов. Примерно с такой же частотой (около 17 %) встречались «противоположные» реакции III 1а — при которых отмечается активация медленноволновых δ - и θ -ритмов за счет угнетения α_1 -активности, и III 2а — реакция перераспределения с активацией мощности α - и β_2 -диапазонов («нормальных» ритмов ЭЭГ) за счет редукции δ -активности.

Справа, в интактном полушарии, подобные тенденции сохранялись. Следует отметить увеличение в 1,8 раза ($p < 0,05$) количества реакций I типа в «сохранном» полушарии по сравнению с левым пораженным (см. рис. 4). Интересно, что у пациентов данной подгруппы реакция III 2а определялась только на стороне поражения, а реакция III 2б (перераспределение ЭЭГ-активности с увеличением α -мощности за счет синхронной редукции высоко-частотного β_2 - и «патологического» δ -ритма) — только справа, в интактном полушарии.

Симметричные реакции (относящиеся к одной ПГР и выявленные одновременно в обоих полушариях) встречались у 30 из 43 пациентов данной подгруппы и составляли 69,3 % всех изменений. Среди них преобладали реакции перераспределения (III типа) — 38,5 % всех реакций. Среди симметричных реакций II типа (30,8 % всех реакций) с одинаковой частотой встречались: II 1а, при которой характерно увеличение СМ преимущественно

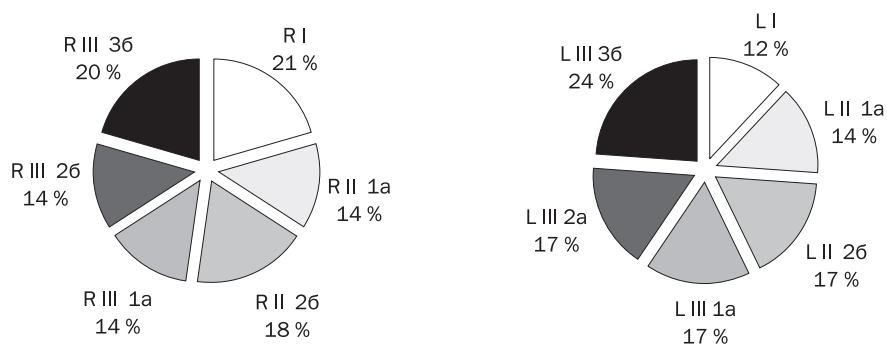


Рис. 4. Типы реакций ЦНС в правом (R) и левом (L) полушариях головного мозга при геморрагическом поражении левого полушария в ответ на введение нимодипина

за счет увеличения АСМ «патологических» δ - и θ -диапазонов с умеренной активацией α -ритма, и II 2б, характеризующаяся снижением СМ ($p < 0,05$) за счет АСМ всех частотных ЭЭГ-диапазонов с максимальным угнетением β_2 -активности. Асимметричные реакции характеризовались разнонаправленностью изменений в обоих полушариях и выявлены у 13 пациентов. Справа, в интактном полушарии, чаще встречались так называемые гипореактивные реакции III 3б (у 4 (9,3 %) больных) и I типа (у 3 (6,9 %)).

Во 2-й подгруппе выявлено наибольшее разнообразие вариантов реакций ЦНС — 11 ПГР, относящихся к трем типам (рис. 5). В пораженном правом полушарии выявлено 6,9 % реакций I типа, 24,1 % — II, из которых наиболее распространенной была II 2а реакция (10 %) — уменьшение СМ преимущественно за счет угнетения «патологических» δ - и θ -ритмов с умеренной редукцией α -активности, что следует считать прогностически благоприятным проявлением усиления активирующих подкорковых влияний на кору. Преобладающими правосторонними изменениями были реакции III типа — почти 69 %, а наиболее часто встречаемой из них (25 %) — III 2б реакция. Следует отметить, что достаточно распространенной (18 %) была реакция III 1а.

В интактном, левом, полушарии I тип реакций встречался в 2,5 раза чаще, чем на стороне поражения (см. рис. 5). Изменения II и III типов составляли соответственно 27,6 и 62,1 %. Если в пораженном полушарии наиболее часто встречаемой реакцией II типа являлась II 2а (10 %), то в интактном — реакция II 2б (13,8 %). Как на стороне поражения, так и в интактном полушарии, из реакций III типа преобладали изменения, относящиеся к III 2б (18,2 %) ПГР. «Гипоэргические» III 3б реакции слева выявлялись в 1,7 раза чаще, чем справа.

Симметричные изменения отмечались только у 11 (37,9 %) пациентов 2-й подгруппы. У 2 (6,9 %) больных зафиксированы синхронные право- и левополушарные реакции II 2а и II 2б ПГР. Симметричные реакции перераспределения (III типа), составляющие 31 %, были более разнообразны и раз-

нонаправлены. У 3 (10,3 %) пациентов выявлены симметричные изменения, относящиеся к III 2б ПГР, у 2 (6,9 %) — к III 3б, у 2 (6,9 %) — к III 1а. Единичными случаями (3,4 %) были представлены симметричные изменения показателей АСМ и ИК, относящиеся к III 2а и III 3а (активация высокочастотной β_2 -активности за счет угнетения α -ритма) ПГР ЦНС.

Следует отметить большое разнообразие асимметричных ЭЭГ-реакций у данной категории пациентов. Так, у 5 (17,2 %) больных выявлено отсутствие достоверных изменений АСМ и ИК (I тип) в интактном левом полушарии и перераспределение мощности (III тип) на стороне геморрагического поражения: у 3 (10,3 %) из них зафиксирована правосторонняя «гипоэргическая» III 3б реакция, у 2 (6,9 %) — прогностически благоприятные III 2а и III 3а реакции.

У 7 пациентов (24,1 %) «разнонаправленные» реакции II типа в одном полушарии сочетались с реакциями III типа в противоположном. Причем у 5 (17,2 %) из них II тип реакций выявлен на стороне поражения: преобладали изменения с увеличением СМ (3 (10,3 %) пациента — II 1б и II 1а реакции), реже встречались реакции со снижением СМ (2 (6,9 %) больных — II 2а и II 2б реакции).

У 6 пациентов (20,7 %) выявлены асимметричные реакции перераспределения мощности III типа. В правом, пораженном полушарии доминировали III 2б реакции (10,3 %), реже отмечались III 1а и III 2а (единичный случай) реакции. Чаще всего они сочетались с левополушарными изменениями, относящимися к III 3б и III 2б реакциям.

Многообразие, разнонаправленность изменений ЭЭГ-показателей, преобладание асимметричных реакций ЦНС в ответ на введение нимодипина у пациентов данной подгруппы определяют варибельность среднегрупповых значений АСМ и ИК (см. рис. 2, табл. 2) под влиянием блокатора кальциевых каналов и объясняют отсутствие достоверных изменений при сравнении величин данных показателей до и после введения препарата.

Учитывая локализацию геморрагического поражения в 3-й подгруппе, следует отметить разно-

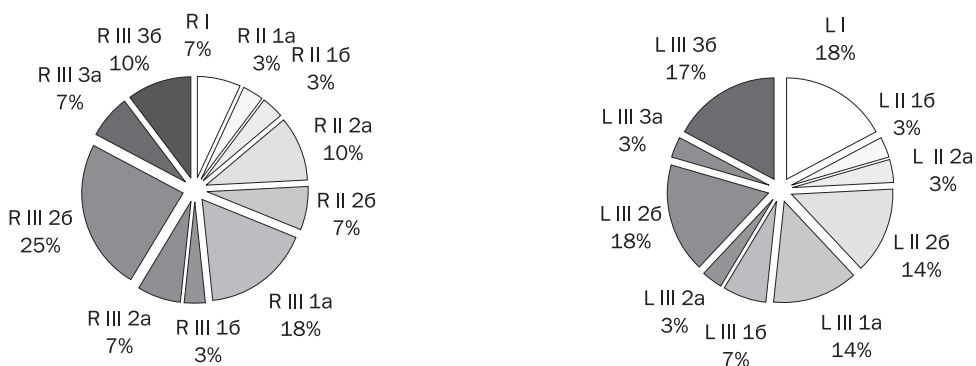


Рис. 5. Типы реакций ЦНС в правом (R) и левом (L) полушариях головного мозга при геморрагическом поражении правого полушария в ответ на введение нимодипина

направленность выявленных реакций ЦНС в правом и левом полушариях (рис. 6). Справа обнаружено 5 ПГР, преобладали реакции II типа (62,5 %), из них наиболее часто встречались (по 25 %) практически противоположные II 1а и II 2а реакции. Из реакций перераспределения ЭЭГ-мощности (III тип) наиболее распространенной (25 %) была III 3б.

Слева также определялись 5 ПГР (см. рис. 6). Преобладали изменения, относящиеся ко II типу (50 %), а среди них реакции II 2а — (37 %). Из реакций III типа выявляли III 2а (24 %) и III 2б (13 %). В 13 % случаев встречалась реакция I типа.

У 50 % исследуемых реакции ЦНС являлись симметричными, причем чаще выявлялись двусторонние изменения II типа: у 2 (25 %) — пациентов II 2а реакция, у 1 (12,5 %) — II 1а. Симметричная реакция перераспределения мощности (III 2б) определена у 1 пациента. При асимметричных реакциях ЦНС (50 %) отмечались следующие особенности: все правосторонние изменения II типа характеризовались ростом СМ и сочетались с левополушарными I или III 2а реакциями, все правополушарные реакции перераспределения мощности относились к «гипореактивному» III 3б типу и сопровождалась II 2а или III 2а реакциями в левом полушарии, характеризующимися, на наш взгляд, процессы снижения уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна. Иными словами, у данной категории пациентов в обоих полушариях преобладали реакции (62,5 %), относящиеся к прогностически благоприятным, — II 2а, III 2а, III 2б.

Таким образом, выявленные достоверные изменения среднегрупповых значений АСМ и ИК у пациентов 1-й подгруппы (ГИЛП), более значимые справа, в интактном полушарии (см. рис. 1, табл. 1), обусловлены преобладанием правополушарных реакций II типа (см. рис. 4). Результаты анализа изменений данных ЭЭГ-показателей с определением типов реакций ЦНС позволяют утверждать, что более выраженный и прогностически благоприятный фармакологический «ответ» на введение нимодипина выявлен именно на стороне поражения (в левом полушарии). Отмечено меньшее количество (в 1,8 раза) левосторонних реакций I типа, то есть от-

сутствие достоверных изменений ЭЭГ-показателей, по сравнению с правосторонними. Слева в 1,21 раза чаще, чем справа, зафиксированы реакции III типа с активацией «нормальных» ритмов α - и β_2 -диапазонов (III 2а, III 2б и III 3б).

Изменения среднегрупповых значений АСМ и ИК во 2-й подгруппе (ГИПП) (см. рис. 2, табл. 2) выявлены на уровне тенденций, как в правом, пораженном полушарии, так и в левом, «сохранном». Анализируя типы реакций ЦНС у пациентов данной подгруппы (см. рис. 5), мы выявили максимальный среди всех исследуемых подгрупп спектр вариантов изменений данных показателей — 11 ПГР. Преобладание асимметричных реакций, реакций перераспределения мощности, большое количество противоположно направленных реакций у этой категории больных наводит на мысль об известном диссонансе корково-подкорковых и межполушарных ЭЭГ-взаимодействий при геморрагическом поражении правого полушария. По данным ряда авторов, в условиях значительного повреждения образований правого полушария, которые, благодаря связям с диэнцефальными структурами, являются своего рода фундаментом, необходимым для реализации начальных этапов компенсаторных процессов [2, 5], формируется компенсаторная «недостаточность» ЦНС.

Следует отметить, что во 2-й подгруппе более выраженные и прогностически благоприятные изменения ЭЭГ-показателей [10, 12] также выявлены справа, на стороне поражения. Правополушарные реакции I типа встречались в 2,5 раза реже, чем левополушарные. Правосторонние реакции перераспределения со снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет активации «нормальной» α - и β_2 -активности (III 2а, III 2б и III 3а) выявлялись в 1,57 раза чаще левосторонних.

Изменения средних значений ЭЭГ-показателей в 3-й подгруппе (ГВБИ) (см. рис. 3, табл. 3) следует расценивать как нарастание дезорганизации ЭЭГ-паттерна после введения нимодипина. Анализ выявленных у больных данной подгруппы типов реакции ЦНС (см. рис. 6) показал, что при выраженных морфо-функциональных изменениях

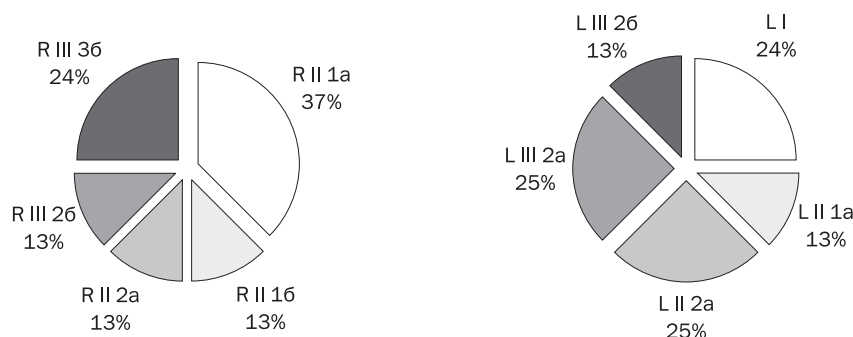


Рис. 6. Типы реакций ЦНС в правом (R) и левом (L) полушариях головного мозга при геморрагическом поражении в вертебро-базиллярном бассейне в ответ на введение нимодипина

подкорковых структур и значительном уровне неврологического дефицита (уровень сознания — кома I и II) у данной категории больных преобладали реакции ЦНС II типа. Поскольку реакции II типа отражают характер и степень корково-подкорковых взаимодействий в ответ на введение препарата [12], их выраженность у больных с геморрагическими поражениями подкорковых структур может быть расценена, во-первых, как прогностически благоприятный ЭЭГ-признак относительной функциональной сохранности стволовых образований мозга. Противоположно направленные реакции, относящиеся к II 1а и II 2а типам (снижение и усиление активирующих воздействий на кору со стороны ретикулярной формации подкорковых образований), у данной категории пациентов отражают, возможно, степень функциональной сохранности (уровень морфоструктурных и функциональных нарушений) на стволовом уровне. Во-вторых, преобладание у пациентов данной подгруппы изменений, относящихся ко II типу, косвенно свидетельствует о том, что основным компонентом реактивного ЭЭГ-«ответа» являются подкорковые, стволовые изменения. Таким образом, блокатор кальциевых каналов — нимодипин — оказывает максимальное фармакологическое воздействие в области поражения.

Выводы

1. Созданы математические модели биоэлектрической активности головного мозга при его геморрагическом поражении различной локализации, которые могут быть использованы для определения степени нарушения электроэнцефало-

граммы при мониторинге ЭЭГ-активности у больных с инсультом.

2. Оценка ЭЭГ-изменений в ответ на фармакологическое воздействие нимодипина с помощью классических (стандартных) статистических методов, на наш взгляд, не корректна, так как среднестатистические значения всех исследованных ЭЭГ-показателей после введения нимодипина отличаются значительной вариабельностью.

3. Вариабельность значений практически всех исследованных ЭЭГ-показателей под влиянием блокатора кальциевых каналов зависит от многообразия типов реакций ЦНС, выявленных у пациентов с геморрагическим поражением головного мозга различной локализации: при левополушарном инсульте выявлено 7 подгрупп реакций, при правополушарном инсульте — 11, при вертебробазилярном инсульте — 5 подгрупп реакций ЦНС.

4. Более выраженные реактивные ЭЭГ-изменения на введение блокатора кальциевых каналов нимодипина, относящиеся к прогностически благоприятным типам реакции ЦНС, выявлены в области поражения: при геморрагическом левополушарном инсульте — в левом полушарии, при геморрагическом правополушарном — в правом полушарии, при геморрагическом вертебробазилярном — на уровне подкорковых образований.

5. Сочетание метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна с оценкой ЭЭГ-реактивности на основании классификации типов реакций ЦНС позволяет определить адекватность применения блокатора кальциевых каналов (нимодипина) и необходимость коррекции дозы вводимого препарата.

Литература

- Анохин П.К. Нейрофизиологические основы электрической активности коры головного мозга // Основные вопросы электрофизиологии центральной нервной системы.— К.: Изд-во АН УССР, 1962.— С. 132—163.
- Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Доброхотова Т.А. Отражение разных уровней регуляции мозговой деятельности человека в спектрально-когерентных параметрах ЭЭГ // Журн. высш. нервной деятельности.— 1992.— Т. 42, вып. 3.— С. 439—449.
- Винчук С.М. Мозговой инсульт: Навчальний посібник.— К., 1998.— 50 с.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2001.— 328 с.
- Жаворонкова Л.А., Добронравова И.С. Специфика восстановительных процессов мозга у больных с дизэнцефальным и полушарным поражением (когерентный анализ ЭЭГ) // Журн. высш. нервной деятельности.— 1993.— Т. 43, вып. 4.— С. 748—756.
- Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека.— М.: Наука, 1984.— 79 с.
- Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней (Руководство для врачей).— М.: МЕДпресс-информ, 2004.— С. 384—433.
- Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.Ю. Влияние инсультна на функциональное состояние ЦНС у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт // Междунар. неврол. журн.— 2005.— № 2.— С. 26—29.
- Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat.— Д.: Е.К. Папакица, 2006.— 214 с.
- Острова Т.В., Черний В.И., Шевченко А.И. Алгоритм діагностики реактивності ЦНС методами штучного інтелекту.— Д.: ІПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004.— 180 с.
- Островая Т.В. Методы математического анализа электрической активности мозга человека, укладывающейся в понятие «норма» // Арх. клин. и эксперимент. мед.— 2001.— Т. 10, № 3.— С. 272—276.
- Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (тиоцетам) // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 2 (12).— С. 2—11.
- Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы.— М.: Медицина, 1986.— 247 с.
- Черний В.И., Назаренко В.Г., Городник Г.А. и др. Нимодипин в лечении мозгового инсульта: Метод. рекомендації.— Донецк, 2001.— 44с.
- Черний В.И., Острова Т.В., Черний О.В., Андропова И.А. Особливості фармакологічного впливу німодипіну на реактивність головного мозку у постінсультному періоді // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.— 2005.— Т. 1, № 2.— С. 85—88.
- Черний В.И., Калмыкова Т.Н., Черний Е.В. и др. Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом: Метод. рекомендації.— К., 2006.— 57 с.
- Яхно Н.Н. Болезни нервной системы.— М.: Медицина, 1995.— Т. 1.— 423 с.

V.I. CHERNYI, T.V. OSTROVA, E.V. CHERNYI, I.A. ANDRONOVA

Дослідження реактивності центральної нервової системи у відповідь на фармакологічну дію у найгостріший період геморагічного інсульту

Мета — за допомогою методу інтегрального кількісного аналізу цілісного електроенцефалографічного (ЕЕГ) патерну і оцінки типів реакції центральної нервової системи (ЦНС) вивчити особливості змін електричної активності головного мозку в пацієнтів у найгострішому періоді відновлення після геморагічного інсульту.

Матеріали і методи. Наведено результати клінічного, неврологічного, електроенцефалографічного дослідження 80 пацієнтів віком 51—76 років протягом 7 діб після геморагічного інсульту різної локалізації до і після внутрішньовенного введення блокатора кальцієвих каналів (німодипіну) і 12 здорових добровольців. Для об'єктивізації оцінки ЕЕГ використано метод інтегрального кількісного аналізу з обчисленням інтегральних коефіцієнтів. Реактивність мозку оцінювали за зміною абсолютної спектр-потужності та інтегральних коефіцієнтів на підставі класифікації типів реакцій ЦНС на фармакологічну дію.

Результати. За допомогою методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-патерну створено математичні моделі біоелектричної активності головного мозку за умов геморагічного ураження різної локалізації. На підставі класифікації типів реакцій ЦНС на фармакологічну дію проведено аналіз реактивних зсувів, що виявляються на ЕЕГ у відповідь на введення блокатора кальцієвих каналів (німодипіну). Зафіксовано 11 підгруп реакцій ЦНС, що належать до трьох основних типів. У всіх пацієнтів більш виражені фармакорективні ЕЕГ-зміни, що належать до прогностично сприятливих типів реакцій ЦНС, виявлено у зоні ураження.

Висновки. Поєднання методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-патерну з оцінкою ЕЕГ-реактивності на підставі класифікації типів реакцій ЦНС дає змогу визначити адекватність застосування блокатора кальцієвих каналів (німодипіну) і необхідність корекції дози препарату, який вводиться.

Ключові слова: електроенцефалографія, інтегральний кількісний аналіз, геморагічний інсульт, блокатори кальцієвих каналів, німодипін, типи фармакологічної реакції центральної нервової системи.

V.I. CHERNYI, T.V. OSTROVAYA, E.V. CHERNYI, I.A. ANDRONOVA

Research of CNS responsiveness to pharmacological influence in an acute period of hemorrhagic stroke

The purpose — to study features of electric activity changes of brain in patients in an acute period of restoration after hemorrhagic stroke by means of a method of the integrated quantitative analysis of a complete EEG-pattern and the estimation of CNS reaction types.

Materials and methods. Results of clinical, neurologic, electroencephalographic examination of 80 patients at the age from 51 till 76 years within 7 day after hemorrhagic stroke of various localization before intravenous introduction of calcium entry blocker (nimodipinum) and 12 healthy volunteers are presented. For estimations of EEG the method of the integrated quantitative analysis with calculation of integrated factors is used. The responsiveness of brain was estimated according to absolute spectrum power and integrated factors change on the basis of CNS reaction types classification to pharmacological influence.

Results. By means of a method of the integrated quantitative analysis of the EEG-pattern mathematical models of bioelectric activity of brain have been created at hemorrhagic affection of various localization. On the basis of CNS reaction types classification to pharmacological influence the analysis of the jet shifts revealed on EEG in response to calcium entry blocker (nimodipinum) introduction at the given category of patients has been carried out. 11 subgroups of CNS reactions concerning 3 basic types have been revealed. More marked pharmacological reactive EEG- changes concerning prognostic favourable types of CNS reactions have been revealed in regions of affection in all patients

Conclusions. The combination of a method of integrated quantitative analysis EEG-pattern with estimation of EEG responsiveness on the basis of CNS reaction types classification allows of define adequacy of calcium entry blocker (nimodipinum) application and necessity of an introduced drug doze correction.

Key words: electroencephalography, the integrated quantitative analysis, hemorrhagic stroke, calcium entry blocker (nimodipinum), types of pharmacological CNS reaction.



В.М. ПАШКОВСЬКИЙ, О.П. ІВАНЮК,
І.І. КРИВЕЦЬКА, О.О. ЖУКОВСЬКИЙ

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці

Динаміка когнітивних функцій у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію при застосуванні карведилолу та Краталу

Мета — дослідити особливості нейропсихологічного стану та його зміни під впливом карведилолу та Краталу у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) II стадії.

Матеріали і методи. Обстежено 59 хворих на ДЕ II стадії, спричинену церебральним атеросклерозом (ЦА) або поєднанням ЦА із артеріальною гіпертензією (АГ), до та після лікування. Пацієнтів розподілили на дві групи: I групу становили 33 хворих на ДЕ II стадії на тлі ЦА, II — 26 хворих на ДЕ II стадії на тлі поєднання ЦА з АГ. Контрольна група включала 12 осіб без ознак захворювань внутрішніх органів та клінічних ознак цереброваскулярних порушень, порівнянних за віком з пацієнтами I та II груп. Когнітивні розлади вивчали за патопсихологічною методикою Шульте в модифікації Ф.Д. Горбова та текстом «Запам'ятовування 10 слів» за Ф.Є. Рібаковим, а також за методикою когнітивних викликаних потенціалів з використанням багатфункціонального комп'ютерного комплексу «Нейро-МВП» (Росія).

Результати та обговорення. Після проведеного лікування у всіх хворих зменшилася вираженість нейропсихологічного синдрому. У пацієнтів, які отримували, крім базисної терапії, Кратал або Кратал і карведилол, на відміну від хворих, яким застосовували тільки базисну терапію, спостерігалось зростання показників уваги, короткочасної та довготривалої пам'яті. Також відзначено позитивну динаміку латентного періоду компонента P300 (когнітивних викликаних потенціалів).

Висновки. У хворих на ДЕ II стадії на тлі поєднання церебрального атеросклерозу із артеріальною гіпертензією під дією карведилолу та Краталу спостерігалось вірогідне зростання показників уваги, короткочасної та довготривалої пам'яті та вірогідне зменшення латентного періоду компонента P300.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, когнітивні функції, карведилол, Кратал.

Останніми роками судинні захворювання головного мозку посідають особливе місце в структурі хвороб нервової системи. За даними МОЗ України, показники смертності від гострих та хронічних судинних уражень головного мозку в Україні поступають тільки показникам смертності від захворювань серця. При цьому гострі порушення мозкового кровообігу найчастіше розвиваються на тлі вже сформованої хронічної цереброваскулярної недостатності [1, 8].

Судинні пошкодження головного мозку — одна з частих причин легких та помірних когнітивних розладів, які приблизно у 50 % хворих трансформуються у деменцію протягом 5 років [2, 8, 9]. Цим зумовлена актуальність проблеми ранньої діагностики та лікування когнітивних порушень [11].

Одним з патогенетичних механізмів розвитку хронічної ішемії і гіпоксії головного мозку є підвищення артеріального тиску, пов'язане з активізацією викиду у кровоносне русло багатьох факторів, зокрема катехоламінів, що підвищують тонус артеріальних судин і зумовлюють порушення гемодинаміки з розвитком ішемії та гіпоксії судинної стінки.

Включення до комплексного лікування хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) II стадії карведилолу дає змогу завдяки його поліфункціональності досягти ефективної вазодилатації за рахунок блокади β -адренорецепторів судинного русла, знизити периферичний опір судин і зменшити розтягнення рецепторного поля сонних артерій. Крім того, цей препарат має β -блокуючі властивості, що зумовлює гіпотензивний ефект.

Одним із засобів метаболічної терапії є новий препарат вітчизняного виробництва — Кратал, до складу якого входить таурин, густий екстракт з плодів глоду колючого та екстракт собачої кропиви. Таурин бере участь у регуляції метаболізму кардіоміоцитів, коригує енергетичний гомеостаз в умовах недостатності кровоплину і при гемічній гіпоксії. Значною є гіпохолестеринемічна дія препарату, зумовлена зменшенням біосинтезу холестерину і прискоренням його утилізації [4, 7].

У сучасній літературі відсутні відомості щодо застосування Краталу та карведилолу в комплексному лікуванні ДЕ, їхнього впливу на основні ланки патогенезу хронічного порушення мозкового кровообігу, зокрема на когнітивні порушення.

Мета роботи — дослідити особливості нейропсихологічного стану та його зміни під впливом карведилолу та Краталу у хворих на ДЕ II стадії.

Матеріали і методи

Проведено нейропсихологічне обстеження 59 хворих на ДЕ II стадії, причиною якої були церебральний атеросклероз (ЦА) або поєднання ЦА із артеріальною гіпертензією (АГ), до та після лікування. Особи працездатного віку становили 67,4 % від загальної кількості обстежених.

Діагноз ДЕ II стадії встановлювали на підставі критеріїв, розроблених Інститутом неврології АМН СРСР [10].

Хворих розподілили на дві групи: I групу становили 33 хворих на ДЕ II стадії на тлі ЦА, II — 26 хворих на ДЕ II стадії на тлі поєднання ЦА з АГ. Контрольна група включала 12 осіб без ознак захворювань внутрішніх органів та клінічних ознак цереброваскулярних порушень, порівнянних за віком з пацієнтами I та II груп. Додатково кожна група пацієнтів була розділена на дві підгрупи. Хворим перших підгруп I та II групи (14 та 12 осіб відповідно) проводили базисне лікування: пентоксифілін (по 300 мг/добу) та пірацетам (по 2,4 г/добу). За потреби призначали антигіпертензивні та седативні препарати. Пацієнтам 2-ї підгрупи I групи (19 осіб) на тлі базисного лікування призначали Кратал по 1 таблетці 3 рази на день. Хворим 2-ї підгрупи II групи (14) до базисного лікування додавали Кратал у зазначених дозах та карведилол шляхом титрування дози від 6,25 мг/добу. Тривалість терапії становила 16—20 днів.

Когнітивні розлади вивчали за патопсихологічною методикою Шульте в модифікації Ф.Д. Горбова та текстом «Запам'ятовування 10 слів» за Ф.Є. Рибаківим [3], а також за методикою когнітивних викликаних потенціалів з використанням багатфункціонального комп'ютерного комплексу «Нейро-МВП» (Росія). Виділення та позначення компонентів викликаних потенціалів проводили за прийнятими у вітчизняній нейрофізіології критеріями [5, 6].

Результати та обговорення

При вимірюванні швидкості знаходження чисел за таблицею Шульте у модифікації Ф.Д. Горбова

з'ясувалося, що хворі з ДЕ II стадії витрачали на пошук чисел на 1-му етапі більше 1 хв (70 сек). Проведений аналіз швидкості сенсомоторних реакцій показав вірогідне зниження темпу до кінця обстеження, пропуск чисел. Замість потрібної цифри показували іншу, що ззовні схожа на неї. Ці ознаки свідчили про недостатність концентрації нервових процесів, а наростання кількості помилок у 3—5-й таблицях та збільшення часу пошуку до кінця обстеження — про зниження працездатності нервових клітин, виснаженість нервових процесів як патогномонічний синдром при астенічних станах.

На 2-му етапі хворим на ДЕ II стадії на тлі ЦА (I група) на пошук чисел було потрібно в середньому 75 с ($p < 0,05$), хворим II групи — 80 с ($p < 0,05$). На 3-му етапі — відповідно 234 с і 244 с ($p < 0,05$). Відшукування чисел із переключенням уваги (3-й етап) у 36,5 % хворих на ДЕ II стадії викликало труднощі, що проявлялося як збільшення часових параметрів, так і різними порядками чергування чисел: часта зміна і встановлення свого порядку чергування, ігнорування диференціювання кольорових подразників.

Хворі II групи (ДЕ II стадії на тлі ЦА із АГ) витрачали на 1-му етапі порівняно з контрольною групою на 73 % більше часу, на 2-му — на 71 % та на 3-му — вдвічі.

При порівнянні груп хворих за часом знаходження чисел за таблицею Шульте у модифікації Ф.Д. Горбова спостерігали його збільшення у хворих II групи на 3, 6 та 4 % відповідно на трьох етапах порівняно з пацієнтами I групи.

Результати цього тесту свідчили, що для контрольної групи характерна достатня концентрація уваги, стійка увага; пацієнтів I та II груп — недостатня концентрація уваги та її виснаження.

Після проведеного лікування в усіх групах хворих спостерігали поліпшення часових характеристик оцінки уваги за таблицею Шульте у модифікації Ф.Д. Горбова. Так, у хворих на ДЕ II стадії атеросклеротичного генезу після проведеного лікування зафіксована тенденція до поліпшення швидкості сенсомоторних реакцій на всіх етапах. Виявлено вірогідне поліпшення показників уваги на 2-му етапі у групі хворих, які, крім комплексного лікування, отримували Кратал. У хворих на ДЕ II стадії на тлі ЦА із АГ після проведеного лікування час, затрачений на кожну таблицю, зменшувався при використанні Краталу та карведилолу. Так, на 1-му етапі поліпшення уваги у 1-й підгрупі становило 10 %, у 2-й — 25 % ($p < 0,05$); на 2-му етапі показники уваги покращилися на 13 та 27 % ($p < 0,05$) відповідно. На 3-му етапі також спостерігали вірогідне поліпшення швидкості сенсомоторних реакцій (на 33 та 54 %) порівняно з показниками до лікування.

При вивченні показників короткочасної та довготривалої пам'яті залежно від стадії захворювання виявили зниження показників, що свідчить про погіршення процесів нейродинаміки в корі.

Кількість слів, яку відтворювали пацієнти до лікування після 1-го зачитування (короткочасна пам'ять), вірогідно зменшувалася на 33 %, після 5-го — на 26 % у хворих 1-ї підгрупи I групи, на 34 та 25 % відповідно — у хворих 2-ї підгрупи. Довготривала пам'ять вірогідно погіршувалася на 44 % у 1-й та на 45 % у 2-й підгрупі, і майже вдвічі порівняно з контролем.

Після базисного лікування у хворих 1-ї підгрупи показники короткочасної пам'яті після 1—5-ї спроб зачитування поліпшилися відповідно на 8 % ($p = 0,032$), 6 %, 5 % ($p = 0,062$), 8 % ($p = 0,016$), 9 % ($p = 0,020$), але достовірними зміни були лише при 1-му, 4-му та 5-му зачитуванні. Довготривала пам'ять поліпшилася на 5 % ($p = 0,062$).

У пацієнтів 2-ї підгрупи, які, крім базисного лікування, приймали Кратал, показники короткочасної пам'яті після 1—5-го зачитувань вірогідно поліпшилися відповідно на 16; 15; 13; 13 і 16 % порівняно з показниками до лікування, довготривала пам'ять достовірно поліпшилася на 10 %.

Результати обстеження пам'яті у хворих на ДЕ II стадії залежно від етіологічного чинника свідчать, що прояви нейропсихологічного дефіциту у пацієнтів є важчими у разі поєднання ЦА із АГ.

У пацієнтів II групи значно знизилася показники короткочасної та довготривалої пам'яті порівняно з контрольною групою. Так, показник при 1-му зачитуванні зменшився майже вдвічі (на 46 %), при 2-му — на 36 %, при 3-му — на 37 %, при 4-му — на 35 % та при 5-му зачитуванні — на 30 %. При зачитуванні через годину показник достовірно знизився на 53 %, що свідчить про виражене зниження довготривалої пам'яті.

Після лікування Краталом та карведилолом на тлі базисної терапії показники короткочасної та довготривалої пам'яті вірогідно поліпшилися (після 1—5-го зачитувань — на 25; 14; 14; 14 і 12 % та через годину — на 15 %).

Для оцінки ефективності проведеної терапії та порівняння її результатів ми проаналізували показники короткочасної та довготривалої пам'яті у пацієнтів усіх підгруп. Отримані результати дають змогу стверджувати, що зміни показників пам'яті були достовірними тільки у 2-й підгрупі при застосуванні у хворих на ДЕ II стадії комплексного лікування, що включало прийом Краталу разом з карведилолом.

Порушення вищих мозкових функцій у хворих на ДЕ II стадії також оцінювали за методикою когнітивних викликаних потенціалів, яка ґрунтується на розпізнаванні та запам'ятовуванні значущого стимулу в серії незначущих.

У всіх хворих на ДЕ II стадії до лікування спостерігалось подовження періоду компонента P300, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про наявність нейропсихологічних порушень. При порівнянні показників латентного періоду компонента P300 у пацієнтів I (($338,9 \pm 12,36$) мс) та II (($352,2 \pm 2,078$) мс) груп виявлено зростання середньої латентності P300 у II групі (у хворих на ДЕ II стадії на тлі ЦА із АГ). При цьому амплітуда хвилі P300 була низькою, сама форма хвилі подовженою, пік № 2 виражений досить чітко. Подовження латентного періоду P300 ми розцінюємо як чутливий індикатор когнітивних порушень у хворих на ДЕ. Виникнення змін когнітивних викликаних потенціалів пов'язане з утрудненням процесів диференціації сигналів, порушенням механізмів оперативної пам'яті і спрямованої уваги, підвищеним відволіканням хворого.

Після проведеного лікування в усіх підгрупах хворих спостерігали вірогідне зменшення латентного періоду P300. Так, у пацієнтів з ДЕ II стадії атеросклеротичного генезу середня латентність P300 зменшилася до ($322,4 \pm 11,63$) мс у 1-й підгрупі та до ($316,3 \pm 12,12$) мс у 2-й. У хворих на ДЕ II стадії на тлі ЦА із АГ статистично вірогідним, порівняно з пацієнтами після базисного лікування, було зменшення латентного періоду лише в 2-й підгрупі (($326,1 \pm 12,10$) мс), де у комплексному лікуванні на тлі базисної терапії застосовували карведилол та Кратал.

Слід зазначити, що після проведеного лікування, незважаючи на позитивну динаміку у групах, показники P300 залишалися вищими за нормальні, що свідчить про незначне відновлення функціональної активності структур ЦНС.

Висновки

1. У більшості хворих на ДЕ погіршуються когнітивні функції, вираженість яких залежить від стадії та генезу захворювання.
2. Застосування карведилолу та Краталу у хворих на ДЕ II стадії на тлі ЦА з АГ зумовлює вірогідне зростання показників уваги, короткочасної та довготривалої пам'яті.
3. Більш чітку позитивну динаміку показника латентного періоду компонента P300 спостерігали у хворих на ДЕ II стадії на тлі ЦА у підгрупі, де до комплексного лікування входив Кратал, а у пацієнтів з ДЕ II стадії на тлі ЦА з АГ — у підгрупі, де, крім базисної терапії, застосовували Кратал та карведилол.

Література

1. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни.— 2005.— № 2.— С. 4—10.

2. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В. Судинна деменція // Мистецтво лікування.— 2004.— № 5 (11).— С. 36—39.
3. Гамезо М.В., Домашенко І.А. Атлас по психології.— М.: Педагогическое общество России, 1999.— 276 с.

4. Горчакова Н.А. Препарат кратал на рынке Украины // Доктор.— 2002.— № 2.— С. 77—78.
5. Коберская Н.Н. Когнитивный потенциал P300 // Неврол. журн.— 2003.— Т. 8, № 6.— С. 34—42.
6. Когнитивный потенциал P300 при деменции с тельцами Леви и болезни Альцгеймера / Н.Н. Коберская, Л.Р. Зенков, В.В. Захаров, И.С. Преображенская // Журн. неврологии и психиатрии.— 2005.— № 1.— С. 61—64.
7. Курташ Я.Л., Вакалюк І.П. Клініко-гемодинамічні та нейрогуморальні ефекти застосування краталу у хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою ішемічною хворобою серця // Аптека Галицька.— 2003.— Вип. 7.— С. 9—10.
8. Мищенко Т.С., Дмитриева Е.В. Сосудистая деменция: диагностика, лечение, профилактика // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 2 (6).— С. 16—20.
9. Сергиенко Е.А. Современное состояние исследований когнитивных процессов // Психолог. журн.— 2002.— Т. 23, № 2.— С. 19—35.
10. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. неврологии и психиатрии.— 1985.— Т. 85, № 9.— С. 21—32.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврол. журн.— 2004.— Т. 9, № 31.— С. 4—8.

В.М. ПАШКОВСКИЙ, О.П. ИВАНЮК, И.И. КРИВЕЦКАЯ, О.О. ЖУКОВСКИЙ

Динамика когнитивных функций у больных дисциркуляторной энцефалопатией при применении карведилола и Кратала

Цель — изучить особенности нейропсихологического состояния и его изменения под воздействием карведилола и Кратала у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии.

Материалы и методы. Обследовано 59 больных ДЭ II стадии, причиной которой были церебральный атеросклероз (ЦА) или сочетание ЦА с артериальной гипертензией (АГ), до и после лечения. Пациентов распределили на две группы: I группу составили 33 больных с ДЭ II стадии на фоне ЦА, II — 26 больных с ДЭ II стадии на фоне сочетания ЦА с АГ. Контрольная группа включала 12 человек без признаков заболеваний внутренних органов и клинических признаков цереброваскулярных нарушений, сопоставимых по возрасту с больными I и II групп. Когнитивные расстройства изучали по патопсихологической методике Шульте в модификации Ф.Д. Горбова и тесту «Запоминание 10 слов» по Ф.Е. Рыбакову, а также по методике когнитивных вызванных потенциалов с использованием многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП» (Россия).

Результаты. После проведенного лечения у всех больных уменьшалась выраженность нейропсихологического синдрома. У пациентов, которые получали, кроме базисной терапии, Кратал или Кратал и карведилол, в отличие от больных, которым применяли только базисную терапию, наблюдали повышение показателей внимания, кратковременной и долговременной памяти. Также отмечена положительная динамика латентного периода компонента P300 (когнитивных вызванных потенциалов).

Выводы. У пациентов с ДЭ II стадии на фоне сочетания ЦА с АГ под воздействием карведилола и Кратала наблюдалось достоверное повышение показателей внимания, кратковременной и долговременной памяти и достоверное уменьшение латентного периода компонента P300.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные функции, карведилол, Кратал.

V.M. PASHKOVSKY, O.P. IVANIUK, I.I. KRYVETSKA, O.O. ZHUKOVSKY

Dynamics of cognitive functions in patients with dyscirculatory encephalopathy on application of carvedilol and Cratal

The purpose of the research is to study the specific characteristics of the neuropsychological condition and its change under the influence of carvedilol and cratal in patients with dyscirculatory encephalopathy (DE) of stage II.

Materials and methods. The authors examined 59 patients with DE of stage II caused by cerebral atherosclerosis (CA) or by a combination of CA with arterial hypertension (AH) prior and after treatment. The patients were divided into two groups: the first group included 33 patients with DE of stage II against a background of CA, the second group included 26 patients with DE of stage II against a background of CA with AH. The control group was composed of 12 persons the same age with the first and second group but without the signs of cerebrovascular derangements. Cognitive disturbances were studied according to the pathopsychological method of Shultes charts in F.D. Gorbov modification, the test «Memorizing 10 words» according to F.Ye. Rybakov and the technique of cognitive evoked potentials, using a multifunctional computer complex.

Results. A marked character of the neuropsychologic syndrome diminished in all the patients after treatment. An increase of attention criteria, short-term and long-term memory were observed in the patients of the 2nd subgroups of groups with DE I and II in contrast of the patients of the 1st subgroups. Positive dynamics of the latent period of component P300 (evoked cognitive disturbances) was also observed.

Conclusions. A valid elevation of attention rate, short-term and long-term memory, and a valid decrease of the latent period of component P300 were observed in the patients with DE of stage II against a background of a combination of CA with AH under the influence of carvedilol and cratal.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, cognitive functions, carvedilol, Cratal.



В.З. НЕТЯЖЕНКО, Т.Й. МАЛЬЧЕВСЬКА

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

Циркадна варіабельність ритму серця після перенесеного ішемічного інсульту у хворих з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2 типу

Мета — вивчити варіабельність ритму серця (ВРС) після перенесеного ішемічного інсульту у хворих з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця (ІХС) і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 45 пацієнтів у перші дні після госпіталізації в ендокринологічне і кардіологічне відділення ДКЛ № 2 з артеріальною гіпертензією і супутніми ІХС та ЦД 2 типу. Всі пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-ша (20 осіб) — хворі на ІХС з артеріальною гіпертензією і ЦД 2 типу, 2-га (10) з артеріальною гіпертензією і ЦД 2 типу без ІХС, 3-тя — 15 хворих, які перенесли ішемічний інсульт давністю від 1 до 5 років. Усім пацієнтам проводили 24-годинне біфункціональне моніторування ЕКГ і артеріального тиску (АТ).

Результати. В усіх групах пацієнтів з ІХС і асоційованими станами спостерігаються порушення вегетативного балансу. Найнижчу ВРС зафіксовано у групі пацієнтів, які перенесли інсульт. Відсутність істотних добових коливань більшості показників свідчить про ригідність вегетативного серцевого ритму, а низький циркадний індекс є ознакою вегетативної денервації. Відносно зменшений симпатичний вплив, більш виснажений парасимпатичний потенціал, який не в змозі урівноважувати вегетативний дисбаланс уночі, спостерігалися на тлі вищих у цей період доби варіабельності систолічного АТ і часу ранкового підвищення систолічного і діастолічного АТ у групі пацієнтів з ішемічним інсультом.

Висновки. При ураженні двох судинних басейнів — церебрального та коронарного — у хворих з артеріальною гіпертензією і ЦД 2 типу спостерігається зниження ВРС, а відсутність добових коливань більшості показників ВРС, з вегетативною денервацією і ригідністю вегетативного серцевого ритму, деякою мірою пояснює стирання (можливо зниження) циркадності у виникненні церебральних інсультів у цієї категорії хворих.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, добовий ритм, варіабельність ритму серця.

Актуальність вивчення особливостей варіабельності ритму серця (ВРС), насамперед, зумовлена тим, що вона є маркером вегетативних впливів на серце, від яких безпосередньо залежить потреба міокарда в кисні і розвиток ішемії міокарда з певною циркадною закономірністю [1—5]. Ось чому динаміка добової ішемії не лише міокарда, а й мозку у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежить від добових ритмів серцево-судинної системи і вегетативної активності, а поєднання асоційо-

ваних станів різко підвищує ризик несприятливих подій навіть за стабільного її перебігу.

Дослідженнями останніх років підтверджено, що показники добового ритму артеріального тиску (ДР АТ) порівняно із клінічним АТ, вимірним традиційним методом, тісніше корелюють з ураженням органів-мішеней. Найінформативнішими є такі показники, як варіабельність і швидкість ранкового підйому АТ, а також порушення ДР АТ [6—8]. Проте роль тих чи інших показників ДР АТ у розвитку ор-

ганних уражень ще не повністю встановлена. В літературі дискутується питання щодо того, який із показників ДР АТ найтісніше пов'язаний із ураженням мозку, серця, нирок і судин; що важливіше — нічний чи денний рівень АТ [9]. Останнім часом зміни в добовому профілі АТ пов'язують не лише з ризиком кардіоваскулярних, а й цереброваскулярних ускладнень, які мають певну циркадну закономірність [10, 11], а сам підвищений артеріальний тиск є швидше предиктором ризику інсультів, ніж кардіоваскулярних інцидентів [12, 13].

Відомо, що як геморагічний, так і ішемічний інсульт найчастіше виникають у ранні ранкові часи і перші години після пробудження [10, 11, 26]. На зв'язок між рівнем нічного АТ і частотою виникнення цереброваскулярних ускладнень вказують K. Kario та співавт. [14]. Було показано, що при субкортикальній енцефалопатії, при асимптомних ураженнях головного мозку, лакунарних інфарктах мозку частіше трапляється надмірне нічне зниження АТ, або так звані *extreme dipper* [6—9, 13]. D. Watanabe та співавт. нічний АТ асоціювали з ішемічними, нічними цереброваскулярними ураженнями в японок похилого віку [15].

Особливий інтерес становить група пацієнтів, у яких нічні значення АТ перевищують денні, це так звана нічна гіпертензія — *night-peaker*, коли ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ < 0 % [16]. У фазу REM (*rapid eye movement*) сна, яка характеризується швидкими пробудженнями і становить близько 25 % тривалості сна, переважаючи в другій половині ночі, АТ підвищується на 5 %. За даними M. Millar-Craig та співавт., у більшості обстежених спостерігається підвищення АТ у передранкові часи — за 2—3 год до пробудження [17]. Можливим поясненням цього є вплив на серцево-судинну систему вегетативної нервової системи. Під час non-REM фази сну (75—80 % його тривалості), яка переважає в першу половину ночі, АТ знижується на 5—14 % порівняно з денним рівнем [16].

Деякими авторами було показано зниження рівня мелатоніну у групі хворих, у яких домінують нічні значення тиску [18], а в групі пацієнтів із цукровим діабетом зростання нічної гіпертензії є передвісником розвитку мікроальбумінурії — прогностично несприятливого маркера ниркових ускладнень [19, 20].

У формуванні добового ритму АТ задіяна низка нейрогуморальних механізмів, які є регуляторами серцево-судинної системи і детерміновані фазами сна і пробудження. Так, вазопресин, соматотропін, аргінін, інсулін, стероїдні гормони та їхні метаболіти, серотонін, адренкортикотропний гормон, тиротропін-релізінг гормон, ендогенні опіати, простагландин Е мають 24-годинну циркадність.

За даними P. Leeuw та співавт., зміни АТ під час сну залежать від активності двох пресорних систем — симпатoadреналової (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) [21]. Зниження АТ і

частоти серцевих скорочень у non-REM фазу зумовлено зменшенням симпатоміметичних впливів на серце, судинне русло і шкіру [16]. Встановлено, що під час сну, особливо в non-REM фазу, знижується концентрація катехоламінів. Причому рівень адреналіну, а не норадреналіну виявився достовірно нижчим уночі порівняно з періодом пробудження. Концентрації адреналіну і норадреналіну під час REM фази були достовірно нижчими, ніж у 1-й і 2-й стадії. Після пробудження і вставання рівень норадреналіну достовірно збільшувався на 180 %, у той час як концентрація адреналіну збільшувалася на 46 % [16]. Деякі коморбідні стани і патофізіологічні чинники також можуть впливати на відсутність зниження нічного АТ.

Патологічні стани, асоційовані зі статусом *non-dipper*, включали надмірну продукцію глюкокортикоїдів [22] і діабетичну автономну нейропатію [21]. Навіть за умови використання циклоспоринів і високих доз стероїдних препаратів у лікуванні пацієнтів, яким мають виконувати трансплантацію, має місце згладженість профілю АТ і навіть відсутність його нічного зниження [16]. На противагу цьому, в одному із досліджень було показано, що при кортикостеронпродукуючій аденомі, як і при гіперальдостеронізмі, внаслідок адреналової гіперплазії і аденоми наднирників, не виявлено відхилень у *dipper* статусі як під час консервативного, так і після хірургічного лікування [16, 23].

Тому, крім ВРС, для оцінки добових коливань АТ велике значення має неінвазивний моніторинг АТ.

Мета дослідження — вивчення ВРС після перенесеного ішемічного інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) зі стабільним перебігом ІХС, асоційованої з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи

Нами обстежено 45 пацієнтів у перші дні після госпіталізації в ендокринологічне і кардіологічне відділення дорожньої клінічної лікарні № 2 зі стійкою АГ із супутніми ІХС та ЦД 2 типу. Серед них було 25 жінок і 20 чоловіків віком від 37 до 78 років, у середньому (66,2 ± 2,4) року, які хворіли на ЦД 2 типу. Діагноз цукрового діабету встановлювали згідно із Всесвітніми рекомендаціями з ЦД 2 типу (ВООЗ, 1999) [27]. Тривалість цукрового діабету в середньому становила від 1 до 15 років. В обстеження включали пацієнтів із компенсованим ЦД 2 типу і стабільним перебігом ІХС. 30 % пацієнтів у минулому перенесли ішемічний інсульт у вертебрально-базиллярному басейні, ІХС верифікували при проведених тредміл-тесту.

Пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-ша (20 осіб) — хворі на ІХС з АГ і ЦД 2 типу, 2-га (10) — хворі з артеріальною гіпертензією і ЦД 2 типу (без ІХС), 3-тя — 15 хворих, які перенесли ішемічний інсульт давністю від 1 до 5 років. Усі групи були порівнянні за віком, статтю. В контрольну групу увійшли 10 практично здорових осіб. Усім пацієн-

там проводили 24-годинне біфункціональне монітування ЕКГ і АТ за допомогою кардіосистеми «Кардіотехніка 4000 АД» («Инкарт», Росія) з оцінкою часових (rMSSD, pNN50, SDNNi, як відображення парасимпатичного впливу) і спектральних (LF, HF) показників ВСР.

Вивчали такі показники: TP — загальна потужність спектра; VLF — потужність спектра в ділянці дуже низьких частот, міра гуморальної регуляції; LF — низькі та HF — високі частоти, що відображують відповідно симпатичний та парасимпатичний вплив на серце і співвідношення потужності низько- і високо-частотної ділянок спектра (LF/HF — симпто-парасимпатичний баланс).

Результати та обговорення

Результати вивчення ВСР наведено в табл. 1. Спостерігали зниження високочастотних коливань ритму серця — rMSSD і pNN50 в обох групах хворих з ІХС, артеріальною гіпертензією і ЦД 2 типу, причому в нічний час rMSSD у групі пацієнтів, які перенесли інсульт, в 2,1 разу ($p < 0,01$) був меншим, ніж контрольні величини, і найменшим серед таких у порівнюваних групах, що свідчить про зменшення парасимпатичних впливів на серце в цей період доби. У групі пацієнтів з ІХС, АГ і ЦД 2 типу величина цього показника знижувалася щодо контролю лише в 1,2 разу ($p < 0,05$). Подібна картина спостерігалася і щодо нічних показників pNN50 з відповідним зниженням у 4,9 ($p < 0,05$) і 3,0 рази ($p < 0,02$) у вищезазначених групах. Денні показники в групі пацієнтів, які не перенесли інсульт, знижувалися лише в 2,0 рази щодо контролю ($p < 0,05$). Спостерігали зниження загальної величини pNN50 відповідно в 3,3 ($p < 0,05$) і 2,5 рази ($p < 0,05$) щодо контролю. Зменшення загальної ВСР — SDNNi у хворих на ІХС обох груп може пояснюватися не стільки абсолютним збільшенням симпатичної активності, скільки зменшенням усіх вегетативних впливів на серце. Це підтверджується зменшенням потужності всіх компонентів спектра серцевого ритму.

Майже однаковою мірою щодо контрольної групи знижувалася загальна величина SDNNi: в 1,6 ($p < 0,01$) і 1,5 рази порівняно з групою контролю ($p < 0,02$) в обох групах пацієнтів з ІХС. У групі пацієнтів, які перенесли інсульт, нічні показники SDNNi зменшувалися в 2,0 рази ($p < 0,05$) щодо контролю, а в

Т а б л и ц я 1

Варіабельність ритму серця у хворих на ІХС, асоційовану з АГ і ЦД 2 типу, які перенесли ішемічний інсульт (M ± σ)

Показник	Контроль			3-тя група (ІХС + АГ + ЦД та інсульт)		
	День	Ніч	У середньому	День	Ніч	У середньому
VLF, мс ²	3868,5 ± 2077,8*	4921,75 ± 1737,95 **	4202,25 ± 1871,07	2014,3 ± 1876,8*	2031,0 ± 1747,1**	2118,0 ± 1736,6**
LF, мс ²	1138,75 ± 578,97*	1491,25 ± 539,49 ***	1246,25 ± 518,82***	503,2 ± 588,8*	400,3 ± 540,0 ***	509,2 ± 573,4***
HF, мс ²	290 ± 172,86*	489,5 ± 278,87**	355 ± 208,36*	171,2 ± 203,0*	133,1 ± 159,0**	172,1 ± 189,0*
SDNNi	16,25 ± 16,31*	73,25 ± 18,06**	64,25 ± 16,58***	38,5 ± 17,1*	36,3 ± 20,6**	39,12 ± 16,6***
SDNN, мс			166,76 ± 40,88			146,2 ± 17,6
pNN50	10,75 ± 8,9	23,25 ± 17,28*	15 ± 11,69	4,5 ± 4,8	4,75 ± 4,5*	4,5 ± 4,1*
rMSSD	30,5 ± 12,39	45,5 ± 16,86*	35,25 ± 13,93	23,6 ± 15,5	21,4 ± 15,5*	22,8 ± 16,2
MODA			0,74 ± 0,12			0,9 ± 0,2
VAR			2,02 ± 1,36			3,1 ± 2,8
TP, мс ²	5298 ± 2828	6904 ± 2405***	5806 ± 2588***	2716,4 ± 2631,7	2429,1 ± 2407,6 ***	2783,9 ± 2477,5***
nLF	78,5 ± 3	72,3 ± 9,1	76,8 ± 4,9	72,5 ± 9,1	60,8 ± 26,9	71,8 ± 9,3
nHF	19,5 ± 3	25,8 ± 9,1	21,3 ± 4,9	25,5 ± 9,1	25,0 ± 14,7	26,1 ± 9,3
LF/HF	3,9	2,7	2,4	02.Вер	3,0	2,9
Циркадний індекс						1,07 ± 0,05

Достовірність показників обстежуваної групи порівняно з групою контролю: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$.

Таблиця 2
Варіабельність ритму серця у хворих на ІХС, асоційовану з АГ і ЦД 2 типу

Показник	1-ша група (ІХС + АГ + ЦД)		
	День	Ніч	У середньому
VLF, мс ²	2577,1 ± 1772,11	2432,6 ± 1560,35	2545,6 ± 1629,7
LF, мс ²	830,3 ± 727,89	839,9 ± 789,84***	834,5 ± 751,99*
HF, мс ²	319,9 ± 329,27	349,6 ± 434,19**	332,5 ± 367,29
SDNNi	44,4 ± 20,39***	45,6 ± 21,17*	44,2 ± 21,1*
SDNN, мс			165,1 ± 82,1*
pNN50	5,3 ± 5,5	7,8 ± 7,7**	6,1 ± 5,7*
rMSSD	31,2 ± 19,18	35,4 ± 25,07*	31,5 ± 22,48
MODA			0,9 ± 0,14*
VAR			3,07 ± 2,5
LF/HF	2,6	2,4	2,5
CI			1,2 ± 0,04

Достовірність показників обстежуваної групи порівняно з групою контролю: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$.

групі з ІХС, АГ і ЦД 2 типу — лише в 1,6 разу ($p < 0,05$). Проте денні показники SDNNi в обох групах зростали відповідно в 2,1 разу ($p < 0,01$), а в групі пацієнтів, які не перенесли інсульт, — в 2,7 разу ($p < 0,01$). Отже, парасимпатичні впливи вдень превалюють у групі пацієнтів, які не перенесли інсульт. Вночі в групі хворих які перенесли інсульт, LF/HF становив 3,0 порівняно з 2,4 у групі без церебральної патології, що свідчить про превалювання симпатичних впливів у цей період доби, проте в обох групах циркадна денно-нічна варіабельність цього показника була згладженою. Відносно нижчі цифри в групі пацієнтів, які не перенесли інсульт свідчать на користь переважання парасимпатичних впливів упродовж всієї доби в цій групі хворих.

Слід зазначити, що у групі контролю найбільше серед порівнюваних груп превалювання загальної потужності коливань кардіоритму (TP) упродовж доби і в денний період та дещо вища загальна TP у нічний період. Іншою була картина добових коливань TP у групі пацієнтів, які перенесли інсульт. Як загальна, так і нічна її складова знижувалися щодо контролю відповідно в 2,1 ($p < 0,01$) і 2,8 разу ($p < 0,01$). Більш виражена відмінність між денним і нічним падінням показників LF і HF спостерігалася в 3-й групі. Так, нічні значення LF і HF знижувалися в 3,7 разу ($p < 0,05$) і були меншими, ніж контрольні, тобто вночі як симпатична, так і парасимпатична ланка зазнавали однакових змін, проте LF у день знижувалася в 2,3 разу ($p < 0,001$) щодо контролю, тоді як HF — у 1,7 разу ($p < 0,001$). Отже, вдень менший симпатичний вплив спостерігався у групі хворих, які перенесли інсульт. Більший симпатичний вплив простежувався у пацієнтів з ІХС, АГ та ЦД 2 типу, особливо вночі.

Менш значне падіння парасимпатичного впливу вночі спостерігали у хворих з ІХС: значення HF в

1,4 разу ($p < 0,05$) було меншим, ніж у контролі.

Таким чином, зменшення потужності високо-частотної компоненти кардіоритму підтверджує висновок про зниження парасимпатичних впливів на серце з достовірною міжгруповою різницею в рівнях HF під час сну. VLF як удень, так і вночі, у групі перенесеного інсульту достовірно знижувався відповідно в 2,4 ($p < 0,05$) і 1,9 разу ($p < 0,02$).

У всіх групах пацієнтів з ІХС з асоційованими станами спостерігали порушення вегетативного балансу. Найнижча ВРС зафіксована у групі пацієнтів, які перенесли інсульт. Відсутність істотних добових коливань більшості показників свідчить про ригідність вегетативного серцевого ритму, а низький циркадний індекс CI ($1,07 \pm 0,05$) є ознакою вегетативної денервації. Дані 2-ї групи через її малочисельність для аналізу ВРС не використовували.

Результати добового моніторингу АТ наведено у табл. 3.

При порівняльному аналізі показників навантаження тиском і середніх значень САТ і ДАТ спостерігали тенденцію до збільшення індексу часу гіпертензії вночі у групі пацієнтів, які перенесли інсульт. У цих хворих варіабельність САТ уночі перевищує в 1,7 разу ($p < 0,02$) аналогічний показник у групі пацієнтів з ЦД 2 типу і АГ, тобто у групі без ураження органів-мішеней. У разі приєднання до АГ ІХС варіабельність САТ уночі в 1,4 разу ($p < 0,05$) перевищує цей показник групі хворих ЦД 2 типу і АГ. Пульсовий АТ (ПАТ) у більшості обстежених перевищував 50 мм рт. ст., у міру збільшення кількості залучених органів-мішеней відсоток пацієнтів із значеннями ПАТ < 50 мм рт. ст. зменшувався.

Цікавим був той факт, що, незважаючи на дещо менші абсолютні значення більшості показників, у групі перенесеного ішемічного інсульту достовірно збільшувалися величини ранкового підвищення САТ і ДАТ. Так, час ранкового підвищення для САТ у

Т а б л и ц я 3
Добовий моніторинг АТ у пацієнтів порівнюваних груп

Показник		1-ша група (ІХС + АГ + ЦД 2 типу)	2-га група (АГ + ЦД 2 типу)	3-тя група (ІХС + АГ + ЦД 2 типу + інсульт)
Варіабельність, мм рт. ст.:	САТ добова	17,08 ± 3,8	16,02 ± 5,3	16,7 ± 1,5
	ДАТ добова	11,08 ± 3,2	11,46 ± 4,3	12,7 ± 1,9
	Сер. АТ добова	12,14 ± 3,1	12,2 ± 4,6	14,7 ± 4,3
	САТ денна	16,4 ± 4,5	14,9 ± 5,5	17,9 ± 6,7
	ДАТ денна	9,8 ± 4,0	10 ± 4	10,4 ± 1,4
	Сер. АТ денна	11,19 ± 3,9	11 ± 4,6	11,8 ± 2,5
	САТ нічна	15,83 ± 5,4	11,3 ± 4,3 $p_{1-2} = 0,05$	19,2 ± 5,9 $p_{2-3} = 0,02$
	ДАТ нічна	11,63 ± 3,3	8,3 ± 11,04	11,9 ± 5,8
	Сер. АТ нічна	11,95 ± 3,7	8,5 ± 1,9	13,5 ± 5,5
Індекс часу гіпертензії (HIdx), %:	САТ денна	63,6 ± 30,6	68,1 ± 31,2	57,2 ± 28,6
	ДАТ денна	41 ± 36	54,8 ± 33,7	43,0 ± 45,8
	Сер. АТ денна	57,7 ± 23,6	56,9 ± 34,5	60,5 ± 32,0
	САТ нічна	70,3 ± 30,2	54,8 ± 46,1	67,6 ± 30,2
	ДАТ нічна	28,9 ± 24,2	28,4 ± 36,7	34,3 ± 8,1
	Сер. АТ нічна	54,1 ± 32,8	39,1 ± 43,4	64,6 ± 31,3
	САТ добова	68,5 ± 26,4	64,5 ± 33,0	45,7 ± 33,5
	ДАТ добова	39,02 ± 26,3	46,5 ± 31,6	36,0 ± 27,2
Індекс площі гіпертензії:	САТ	476,51 ± 362,6	383 ± 382,9	300,1 ± 422,2
	ДАТ	119,23 ± 176	148,2 ± 152,9	98,3 ± 106,7
	Сер. АТ	201,13 ± 204	213,1 ± 203,3	154,7 ± 150,9
Час ранкового підвищення	САТ	58,2 ± 17,3	54,7 ± 19,9	81,6 ± 7,02 $p_{2-3} = 0,005$
	ДАТ	33,1 ± 12,8	19,2 ± 9,2	42 ± 5 $p_{2-3} = 0,01$
Швидкість ранкового підвищення	САТ	36,9 ± 24,2	43,1 ± 24,3	48,9 ± 51,3
	ДАТ	23,5 ± 14,4	24,4 ± 26,5	23,49 ± 20,6
Сер. САТ добовий, мм рт. ст.		143,7 ± 17,7	137,5 ± 20,1	139,6 ± 21,1
Сер. ДАТ добовий, мм рт. ст.		77,5 ± 10,9	79,4 ± 11,4	75,2 ± 10,5
Сер. АТ добовий, мм рт. ст.		99,56 ± 10,9	98,8 ± 13,4	94,6 ± 12,1 $p_{2-3} = 0,02$
САТ _{max} добовий, мм рт. ст.		187,6 ± 21,3	180 ± 22,7	184,4 ± 21,9
ДАТ _{max} добовий, мм рт. ст.		110,1 ± 28,0	109 ± 17,5	110,4 ± 12,1
Сер. АТ _{max} добовий, мм рт. ст.		129,58 ± 11,7	130 ± 16,5	119,2 ± 20,5 $p_{2-3} = 0,02$
САТ _{min} добовий, мм. рт. ст.		108,39 ± 16,4	105,3 ± 20,8	85,2 ± 30,5
ДАТ _{min} добовий, мм рт. ст.		53,88 ± 12	54 ± 14,9	53,3 ± 8,5
Сер. АТ _{min} добовий, мм рт. ст.		73,11 ± 13,5	72,5 ± 16,9	63,0 ± 17,5
Пульсовий АТ добовий, мм рт. ст.		66,1 ± 16,9	58,3 ± 13,5	58,4 ± 18,6
Пульсовий АТ _{max} , добовий мм рт. ст.		94,76 ± 20,6	88,5 ± 17,6	89,6 ± 24,6
Пульсовий АТ _{min} добовий, мм рт. ст.		37,94 ± 13,5	35,3 ± 9,14	39,6 ± 17,5
Сер. ЧСС добова		65,94 ± 10,3	65,3 ± 13,8	73,17 ± 8,1
ЧСС _{max} добова		88,25 ± 17,5	82,8 ± 20,5	87,6 ± 19,3
ЧСС _{min} добова		54,5 ± 9,9	55,3 ± 13,5	50,2 ± 16,2

цій групі в 1,5 разу ($p < 0,005$), а для ДАТ — у 2,1 разу ($p < 0,01$) перевищував відповідні показники у групі ЦД 2 типу.

Хоча достовірної різниці щодо денних, нічних показників САТ і ДАТ між групами порівняння не встановлено, середній АТ і максимальні його значення впродовж доби в 1,1 разу ($p < 0,02$) були меншими, ніж такі у групі АГ і ЦД.

Таким чином, група пацієнтів з ІХС, АГ, ЦД 2 типу і ураженням мозку серед порівнюваних груп вирізнялася низькою ВРС, причому однаково низькими, особливо вночі, були як величина LF, так і HF. Це свідчить про відносно зменшений симпатичний вплив і більш виснажений парасимпатичний потенціал, який не в змозі зрівноважувати вегетативний дисбаланс. Проте парасимпатичний потенціал у денний період переважав у групах порівняння, особливо в групі ІХС, АГ і ЦД. Про це свідчили дані добового моніторингу АТ, дещо більша варіабельність САТ вночі і достовірне підвищення часу

ранкового підвищення САТ і ДАТ у групі пацієнтів з ішемічним інсультом.

Висновки

1. В усіх групах пацієнтів з ІХС і асоційованими станами спостерігається порушення вегетативного балансу зі стертістю їхніх циркадних значень.

2. Найнижчу ВРС зафіксовано у групі пацієнтів, які перенесли інсульт. Відсутність істотних добових коливань більшості показників свідчить про ригідність вегетативного серцевого ритму, а низький циркадний індекс є ознакою вегетативної денервації.

3. Відносно зменшений симпатичний вплив і більш виснажений парасимпатичний потенціал, який не в змозі зрівноважувати вегетативний дисбаланс, вночі супроводжувався вищими в цей період доби варіабельністю САТ і часом ранкового підвищення САТ і ДАТ у групі пацієнтів із ішемічним інсультом.

Література

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма // Вестн. аритмологии.— 2001.— № 24.— С. 65—86.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения.— М.: Медицина, 2000.— С. 295.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства.— М., 2000.— С. 749.
4. Всемирное руководство по сахарному диабету 2 типа // Укр. мед. вісн. Therapia.— 2006.— № 3.— С. 5—10.
5. Демидова М.М., Тихоненко В.М. Циркадная ритмика показателей вариабельности сердечного ритма у здоровых обследуемых // Вестн. аритмологии.— 2001.— № 23.— С. 61—66.
6. Зельвея П.А., Буниатян М.С., Ощепкова Е.В. и др. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность // Кардиол.— 2002.— № 10.— С. 55—58.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления : методические аспекты и клиническое значение / Под ред. В.С. Моисеева.— М.: Медицина, 1999.— С. 234.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма // Кардиол.— 1999.— № 6.— С. 23—26.
9. Мазур Е.С., Калязина О.В. О клиническом значении вариабельности артериального давления при гипертонической болезни // Тер. арх.— 1999.— № 1.— С. 22—25.
10. Мартынов М.Ю. Особенности суточной динамики преходящих и стойких нарушений мозгового кровообращения // Неврол. вестн.— 1994.— № 29 (3—4).— С. 42—46.
11. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца.— М.: Медицина, 2002.— С. 200.
12. Brootman D., Girod J., Thomson S. et al. Increased in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes // New. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 348.— P. 200—204.
13. Di Iorio A., Marini E., Lupinetti M. et al. Blood pressure rhythm and prevalence of vascular events in hypertensive subjects // Age ageing.— 1999.— Vol. 28.— P. 23—28.
14. Fogari R., Zoppi A., Malamani G. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns // Am. J. Hypertens.— 1993.— Vol. 6.— P. 1—7.
15. Grossman E., Landon M., Yaltin R. et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension // Am. J. Med.— 2006.— Vol. 119(10).— P. 808—902.
16. Imai Y., Abe K., Sasaki S. et al. Exogenous glucocorticoid eliminates or reverses circadian blood pressure variations // J. Hypertens.— 1986.— Vol. 7.— P. 113—120.
17. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly patients advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers // Hypertension.— 1996.— Vol. 27.— P. 130—135.
18. Lago A., Gaffner D. et al. Circadian variation in acute ischemic stroke // Stroke.— 1998.— Vol. 29.— P. 1873—1875.
19. Leeuw P., Leeuwer S., Birkinhager W. Effect of sleep on blood pressure and correlates // Clin. Exp. Hypertens.— 1985.— Vol. 7.— P. 179—186.
20. Mansoor G.A., White W.B. Ambulatory blood pressure monitoring in cerebrovascular and retinal vascular disease // Cerebrovasc. Dis.— 1997.— Vol. 6.— P. 313—318.
21. Mansoor G.A., White W.B. Circadian variation of blood pressure is preserved in patients with primary hyperaldosteronism // Hypertension.— 1998.— Vol. 31.— P. 123—125.
22. Marler J.E., Price T.R., Clark G.L. et al. Morning increase in onset of ischemic stroke // Stroke.— 1989.— Vol. 20.— P. 473—476.
23. Mcorthi M., Hagan D., Lurbe E. et al. Nocturnal hypertension: control of night time blood pressure progression of diabetic renal disease // Curr. Hypertension Rep.— 2004.— Vol. 6.— P. 393—399.
24. Milar Craig M., Bishop C., Raftery E. Circadian variation of blood pressure // Lancet.— 1978.— Vol. 1 (8068).— P. 795—797.
25. Schilaci G., Verdecchia P., Benemio G., Porcelatti P. Blood pressure and ischemic stroke // Lancet.— 1995.— Vol. 346.— P. 1366—1367.
26. Watanabe N., Imai Y., Nagai K. et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese // Stroke.— 1996.— Vol. 27.— P. 1319—1327.
27. White W., Mansoor G., Tendler E. et al. Nocturnal blood pressure: epidemiology, determinants and effects of antihypertensive therapy // Blood Pressure Monitoring.— 1998.— Vol. 3 (1).— P. 43—50.

В.З. НЕТЯЖЕНКО, Т.И. МАЛЬЧЕВСКАЯ

Циркадная вариабельность ритма сердца после перенесенного ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Цель — изучить вариабельность ритма сердца (ВРС) после перенесенного ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 45 пациентов в первые дни после госпитализации в эндокринологическое и кардиологическое отделения ДКБ № 2 с артериальной гипертензией и сопутствующими ИБС и СД 2 типа. Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я (20 лиц) — больные ИБС, артериальной гипертензией и СД 2 типа, 2-я (10) — с артериальной гипертензией и СД 2 типа без ИБС, 3-я — 15 больных, которые перенесли ишемический инсульт давностью от 1 до 5 лет. Всем пациентам проводили 24-часовое бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД).

Результаты. Во всех группах пациентов с ИБС с ассоциированными состояниями наблюдают нарушение вегетативного баланса. Наиболее низкая ВРС зафиксирована в группе пациентов, которые перенесли инсульт. Отсутствие важных суточных колебаний большинства показателей свидетельствует о ригидности вегетативного сердечного ритма, а низкий циркадный индекс является признаком вегетативной денервации. Относительно уменьшенное симпатическое влияние, более изможденный парасимпатический потенциал, который не может уравновесить вегетативный дисбаланс ночью, наблюдались на фоне более высоких в этот период поры вариабельности систолического АД и времени утреннего повышения систолического и диастолического АД в группе пациентов с ишемическим инсультом.

Выводы. При поражении двух сосудистых бассейнов — церебрального и коронарного — у больных с артериальной гипертензией и СД 2 типа наблюдается снижение ВРС, а отсутствие суточных колебаний большинства показателей ВРС, с вегетативной денервацией и ригидностью вегетативного сердечного ритма, в определенной степени объясняет стирание (возможно снижение) циркадности в возникновении церебральных инсультов у этой категории больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, суточный ритм, вариабельность ритма сердца.

V.Z. NETIAZHENKO, T.J. MALCHEVSKA

Circadian heart rate variability after ischemic insult in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease, and diabetes mellitus of 2 type

The purpose — to study the circadian heart rate variability after ischemic insult in hypertensive patients with ischemic heart disease and associated diabetes mellitus (DM) of II type.

Materials and methods. 45 patients were examined during first days after their hospitalization into the endocrinologic and cardiac department. All patients were distributed into 3 groups: the 1st (20 patients) included patients with IHD with hypertension and DM of the II type; the 2nd group (10 patients) included hypertensive patients with DM of II type; the 3rd (15 patients) group included patients who underwent IHD from 1 to 5 years ago. The ECG Holter monitoring with subsequent calculation of generally accepted heart rate variability indices and arterial pressure monitoring were performed in all groups.

Results. The disorder of vegetative balance was observed in all patients. The analysis established different changes in heart rate variability according to the different degree of lowering of night blood pressure in patients (pts) with IHD associated hypertension and diabetes mellitus of II type. The absence of marked daily variability of the most indexes demonstrated the rigidity of vegetative heart rate. The circadian is the sign of the vegetative denervation.

The circadian indices characterizing the parasympathetic and sympathetic activity were equally lower at night time in group pts with stroke.

Conclusions. In affecting of two vessels regions — cerebral and coronary — the lowering of heart rate variability is observed in hypertensive patients with DM of 2 type. The absence of daily heart rate variation with vegetative denervation and rigidity of the vegetative heart rate allows to explain the lowering of circadian rate and occurrence of cerebral insults in this patient category.

Key words: ischemic heart disease, ischemic insult, arterial hypertension, diabetes mellitus of 2 type, daily rate, heart rate variability.



В.А. ГОЛИК, Г.В. РУСІНА

Український державний НДІ
медико-соціальних проблем інвалідності,
Дніпропетровськ

Розширені рекомендації з визначення обмежень життєдіяльності інвалідів унаслідок мозкового інсульту

Наукове забезпечення медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів набуває особливого значення через розповсюдження інвалідності. Автори представили сучасні принципи проведення медико-соціальної експертизи обмеження життєдіяльності при мозкових інсультах, які ґрунтуються на Міжнародній класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я і на нормативних документах МОЗ України. В основі визначення обмежень життєдіяльності лежить використання стандартизованих бальних оціночних шкал.

Ключові слова: медико-соціальна експертиза, обмеження життєдіяльності, мозковий інсульт, Міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я.

Наукове забезпечення медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів набуває особливого значення через розповсюдження інвалідності: за даними Пенсійного фонду України, інваліди становлять понад 2405,5 тис. осіб (5,1 % населення) за виключенням контингентів інвалідів відомчого підпорядкування. Щорічно вперше визнаються інвалідами більш ніж 200 000 дорослого населення, у 2005 р. цей показник становив 212 166 осіб [3].

Медико-соціальна експертиза хворих та інвалідів здійснюється згідно з результатами проведення експертно-реабілітаційної діагностики. Клініко-функціональна діагностика, як найбільш важливий її аспект, забезпечує об'єктивну характеристику стану основних функцій організму, порушення яких призводять до обмеження життєдіяльності та інвалідизації хворих. Проведення первинної медико-соціальної експертизи стійкого обмеження життєдіяльності згідно з існуючими нормативними документами відбувається протягом відновного періоду (після 4 місяців перебування хворого у стані тимчасового обмеження життєдіяльності).

Досі медико-соціальна експертиза ґрунтувалася на трибальній оцінці вираженості функціональних розладів (грубі, помірні та легкі). На жаль,

у рутинній неврологічній (як клінічній, так і експертній) практиці стандартизовані бальні шкали оцінки функціонального стану хворих на інсульт не використовуються. Системи, що застосовували для градації обмеження життєдіяльності впродовж останніх 10 років, не відображають увесь спектр оцінок стану здоров'я та патології.

В основі первинної експертно-реабілітаційної діагностики лежить визначення ступенів обмеження різних видів життєдіяльності згідно з «Інструкцією по встановленню груп інвалідності» (наказ МОЗ № 183 від 07.04.04 р. з доповненнями згідно з наказом № 565 від 23.11.04 р.). Наявна законодавча база орієнтована на прийняту ВООЗ Міжнародну класифікацію функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я [4]. Основними видами життєдіяльності є здатність до самообслуговування, переміщення, орієнтації, спілкування, повсякденної активності, взаємодії з навколишнім середовищем, контролю за поведінкою, здатність вести домашнє господарство, можливість навчатися та здійснювати трудову діяльність.

Нижче наведено клініко-функціональні критерії оцінки ступеня вираженості основних доменів обмеження життєдіяльності.

Обмеження здатності до самообслуговування

I ступінь — помірний геміпарез. Клініко-функціональні показники: помірне обмеження амплітуди активних рухів у суглобах: плечовому (25,6—41,8°), ліктьовому (30—46°), помірне зниження м'язової сили (3 бали); електроміографічні показники: помірне зниження амплітуди біоелектричної активності м'язів кінцівок — більше ніж 25 %, але менше ніж 70 % від норми; збільшення частоти коливань потенціалу.

II ступінь — виражений геміпарез. Клініко-функціональні показники: виражене обмеження амплітуди активних рухів у всіх суглобах: плечовому (13—19°), ліктьовому (16—20°), виражене зниження м'язової сили (близько 2 балів); електроміографічні показники: виражене зниження амплітуди біоелектричної активності (II тип електроміограми) з реєстрацією низькочастотних потенціалів типу «фасцикуляцій» із частотою потенціалів від 5 до 50 коливань за секунду.

III ступінь — геміплегія, значно виражений геміпарез. Клініко-функціональні показники: мінімальний об'єм амплітуди активних рухів у всіх суглобах: плечовому (5,5—10°), ліктьовому (4,3—7,7°), значно виражене зниження м'язової сили (близько 1 балу); електроміографічні показники: III тип електроміограми — часті коливання потенціалу в спокої, спотворення нормальних структур електроміограми «залпами» частих осциляцій; IV тип електроміограми — повне біоелектричне «мовчання» при всіх функціональних навантаженнях.

Обмеження здатності до пересування

I ступінь — помірний парез кінцівок, незначні або помірні вестибулярні та мозочкові порушення. Клініко-функціональні показники: помірне обмеження амплітуди активних рухів у суглобах, помірне зниження м'язової сили (3 бали); помірне підвищення м'язового тону за спастичним типом; спастична хода з використанням допоміжної опори при ходьбі (милиця); запаморочення при різких змінах положення голови, тулуба, їзді у транспорті (при помірних порушеннях) або запаморочення виникають епізодично (1—2 рази на рік) при незначних порушеннях; спонтанний ністагм I або III ступеня, незначні (нестійкість у позі Ромберга) або помірні (похитування в позі Ромберга, при ходьбі, промахування при колінно-п'ятковій пробі) статокінетичні порушення. Електроміографічні показники: помірне зниження амплітуди біоелектричної активності м'язів кінцівок — більше ніж 25 %, але менше ніж 70 % від норми; збільшення частоти коливань потенціалу. Біомеханічні показники: незначне (близько 150—160) або помірне (близько 170—190) збільшення кількості кроків при ходьбі на відстань 100 м (у нормі 80—120 кроків); незначне (близько 1,5—1,7 с) або помірне (близько 2—3 с) збільшення тривалості подвійного кроку (в нормі 1—1,3);

незначне (близько 64—70 кроків) або помірне (близько 50—60 кроків) зменшення темпу ходьби за хвилину (в нормі 80—100 кроків).

II ступінь — виражений парез кінцівок, виражені помірні вестибулярні та мозочкові порушення. Клініко-функціональні показники: виражене обмеження амплітуди активних рухів у всіх суглобах, виражене зниження м'язової сили (близько 2 балів), виражене підвищення м'язового тону за спастичним типом; спастична хода з використанням допоміжної опори при ходьбі (милиця); запаморочення у спокої, часті (4 рази за місяць) і тяжкі напади запаморочення; спонтанний ністагм II-III ступеня, виражені порушення статки та координації рухів. Електроміографічні показники: виражене зниження амплітуди біоелектричної активності (II тип електроміограми) з реєстрацією низькочастотних потенціалів типу «фасцикуляцій» з частотою потенціалів від 5 до 50 коливань за секунду. Біомеханічні показники: виражене збільшення кількості кроків — близько 200—215 при ходьбі на 100 м, виражене збільшення тривалості подвійного кроку — близько 3,1—4 с, виражене зменшення темпу ходьби — близько 32—49 кроків за хвилину.

III ступінь — геміплегія з відсутністю рухів у всіх суглобах кінцівок, значно виражений геміпарез, значно виражені помірні вестибулярні та мозочкові порушення, значно виражена статична атаксія, значно виражена динамічна атаксія. Клініко-функціональні показники: мінімальний об'єм амплітуди активних рухів у всіх суглобах, значно виражене зниження м'язової сили (до 1 балу); значне підвищення м'язового тону за спастичним типом, неможливість самостійно пересуватися. Електроміографічні показники: III тип електроміограми — часті коливання потенціалу в спокої, спотворення нормальних структур електроміограми «залпами» частих осциляцій; IV тип електроміограми — повне біоелектричне мовчання при всіх функціональних навантаженнях. Біомеханічні показники: значне збільшення кількості кроків — близько 230—242 при ходьбі на 100 м, значно виражене збільшення тривалості подвійного кроку — до 4,1—5,5 с, значно виражене зменшення темпу ходьби — близько 9—14 кроків за хвилину.

Обмеження здатності до спілкування

I ступінь — клініко-діагностичні показники: незначні елементи моторної афазії, що виявляються при вимовлянні складних слів, речень. Показники вищих психічних функцій: елементи моторної та амнестичної афазії. Порушення слуху: помірне зниження слуху (сприймання розмовної мови на відстані від 2 до 3 м, шепоту — від 0 до 0,5 м).

II ступінь — клініко-діагностичні показники: виражена моторна афазія, виражена амнестична афазія, виражене зниження слуху (сприймання розмовної мови на відстані від 0,5 до 1,5 м, шепоту — 0 м). Показники вищих психічних функцій: ви-

ражена моторна афазія (спонтанна мова обмежена, хворий відповідає на запитання окремими словами).

III ступінь — клініко-діагностичні показники: психоорганічні порушення із значним зниженням мнестико-інтелектуальної діяльності з відсутністю критики, тотальна афазія (моторна, сенсорна, амнестична). Показники вищих психічних функцій: значно виражене порушення психічних функцій (мнестико-інтелектуальні порушення, деградація особистості до слабоумства, відсутність критики); тотальна афазія.

Обмеження здатності до навчання

I ступінь — помірне зниження слуху на обидва вуха, помірне порушення психічних функцій з мнестико-інтелектуальним зниженням, помірна або незначна моторна, амнестична афазія. Офтальмологічні показники: помірне зорове порушення єдиного або ока, що краще бачить (концентричне звуження поля зору менше 40°, але більше 20°, зниження гостроти зору до 0,1—0,3); показники електрофізіологічного дослідження відповідають помірному ступеню порушення зорових функцій.

II ступінь — виражене порушення психічних функцій (мнестико-інтелектуальне зниження); виражена моторна афазія, виражена дизартрія, виражене або значно виражене зниження слуху. Офтальмологічні показники: концентричне звуження поля зору менше 11—20°, зниження гостроти зору до 0,05; показники електрофізіологічного дослідження відповідають вираженому ступеню порушення зорових функцій.

III ступінь — психоорганічні порушення із значним зниженням мнестико-інтелектуальної діяльності з відсутністю критики, деградацією особистості до слабоумства, тотальна афазія (моторна, сенсорна, амнестична). Офтальмологічні показники: концентричне звуження поля зору до 0—10°, зниження гостроти зору до 0,04—0; показники електрофізіологічного дослідження відповідають практичній або абсолютній сліпоті.

Обмеження здатності до орієнтації

I ступінь — пароксизми з короткочасними відключеннями свідомості (фокальні та генералізовані судоми середньої частоти — 1—3 за місяць). Офтальмологічні показники: помірне зорове порушення єдиного або краще зрячого ока (концентричне звуження поля зору менше 40°, але більше 20°, зниження гостроти зору до 0,1—0,3); показники електрофізіологічного дослідження відповідають помірному ступеню порушення зорових функцій.

II ступінь — часті епілептиформні пароксизми (4 рази за місяць і більше) з короткочасним виключенням свідомості, виражене порушення психічних функцій (мнестико-інтелектуальне зниження). Офтальмологічні показники: концентричне звуження поля зору менше 11—20°, зниження гостроти зору

до 0,05; показники електрофізіологічного дослідження відповідають вираженому ступеню порушення зорових функцій.

III ступінь — значно виражене порушення психічних функцій (мнестико-інтелектуальні порушення, деградація особистості до слабоумства, відсутність критики); тотальна афазія. Офтальмологічні показники: концентричне звуження поля зору до 0—10°, зниження гостроти зору до 0,04—0; показники електрофізіологічного дослідження відповідають практичній або абсолютній сліпоті.

Обмеження здатності до трудової діяльності

I ступінь — помірні або незначні статодинамічні порушення (геміпарез, вестибуло-мозочкові порушення); помірні або незначні сенсорні порушення (зорові, слухові); помірні або незначні психічні розлади (мнестико-інтелектуальне зниження, моторна, амнестична афазія, фокальні та генералізовані судомні пароксизми рідкісні або середньої частоти); тазові порушення.

II ступінь — виражені статодинамічні порушення (геміпарез, вестибуло-мозочкові порушення); виражені сенсорні порушення (зорові, слухові); виражені психічні розлади (мнестико-інтелектуальне зниження, моторна, амнестична афазія, часті судомні пароксизми); тазові порушення.

III ступінь — значно виражені статодинамічні порушення (геміплегія, вестибуло-мозочкові порушення); виражені сенсорні порушення (зорові, слухові); значно виражені психічні розлади (мнестико-інтелектуальне зниження з відсутністю критики).

Обмеження здатності до контролю за своєю поведінкою

I ступінь — клінічні критерії: синкопальні пароксизми з короткочасним виключенням свідомості; епілептиформні пароксизми. Електрофізіологічні показники: пароксизмальна активність ЕЕГ — високовольтні загострені електричні потенціали тета-, дельта-, і альфа діапазону, іноді швидкі пароксизмальні ритми — 14—16 за секунду, піки, гострі хвилі, комплекси спайк-хвиля.

II ступінь — виражені психічні розлади — розлади мислення, пам'яті, інтелекту, свідомості; зниження інтелектуально-мнестичних процесів.

III ступінь — значно виражені психічні розлади з мнестико-інтелектуальним зниженням, відсутністю критики.

При мозкових інсультах наявність тих чи інших обмежень життєдіяльності залежить від ураженого судинного басейну. Так, при ураженнях у каротидному басейні актуальним для проведення медико-соціальної експертизи є наявність:

- розладів рухів за гемітипом (порушення здатності до самообслуговування, пересування, ведення домашнього господарства, повсякденної діяльності, навчання, праці);

- мовних розладів та порушень вищих кіркових функцій (апраксії, афазії, агнозії, психоорганічних розладів);

- порушення здатності до самообслуговування, орієнтації, спілкування, повсякденної діяльності взаємодії з навколишнім середовищем, навчання, праці, контролю за поведінкою;

- зорових розладів (порушення здатності до навчання, праці, орієнтації);

- гіперкінетичного синдрому (порушення здатності до пересування, навчання, праці);

- розладів функції тазових органів (порушення здатності до праці).

При ураженнях у вертебро-базиллярному басейні актуальним для проведення медико-соціальної експертизи є наявність:

- оокорухових порушень (порушення здатності до орієнтації, навчання, праці);

- артикуляційних розладів (порушення здатності до спілкування, навчання, праці);

- розладів ковтання (порушення здатності до навчання, спілкування);

- гіперкінетичного синдрому (порушення здатності до пересування, праці, навчання);

- атаксії (порушення здатності до самообслуговування, пересування, праці).

Важливою складовою визначення ступеня обмеження життєдіяльності залежно від відповідних функціональних порушень є використання даних стандартизованих шкал бальної оцінки стану хворих та інвалідів унаслідок мозкового інсульту. Найбільш доступними та чутливими до вимірюваних показників є шкала загальної функціональної активності — Barthel Index [2, 6, 7], шкала European Stroke Scale (блок функціональної активності верхньої та нижньої кінцівки) [1, 2], шкали Bohannon [2] та Berg [2, 5], що визначають стан рівноваги хворих.

Основним критерієм для встановлення інвалідності I групи є потреба в постійній зовнішній допомозі, а також наявність різко вираженого обмеження одного або декількох критеріїв життєдіяльності:

- здатності до самообслуговування 3-го ступеня;

- здатності до пересування 3-го ступеня;

- здатності до орієнтації 3-го ступеня;

- здатності до спілкування 3-го ступеня;

- здатності до контролю за поведінкою 3-го ступеня;

- здатності вести домашнє господарство 3-го ступеня;

- здатності виконувати функції повсякденної активності 3-го ступеня;

- здатності до взаємодії з навколишнім середовищем 3-го ступеня;

- здатності до навчання 3-го ступеня;

- від (27,3 ± 3,3) до (36,2 ± 2,1) бала за шкалою European Stroke Scale;

- від (25,8 ± 1,5) до (35,1 ± 1,1) бала за шкалою Barthel Index;

- від (2,7 ± 0,5) до (4,0 ± 0,5) бала за шкалою Bohannon;

- від (36,6 ± 4,5) до (41,2 ± 4,7) бала за шкалою Berg.

Клінічними синдромами, які дають право на встановлення інвалідності I групи, є такі: геміплегія, грубий геміпарез, груба моторна, сенсорна афазія, груба атаксія, грубий психоорганічний синдром (до ступеня деменції).

Основним критерієм призначення інвалідності II групи є потреба в періодичній зовнішній допомозі, що доповнюється наявністю вираженого обмеження одного або декількох критеріїв життєдіяльності:

- здатності до самообслуговування 2-го ступеня;

- здатності до пересування 2-го ступеня;

- здатності до орієнтації 2-го ступеня;

- здатності до спілкування 2-го ступеня;

- здатності до контролю за поведінкою 2-го ступеня;

- здатності вести домашнє господарство 2-го ступеня;

- здатності виконувати функції повсякденної активності 2-го ступеня;

- здатності до взаємодії з навколишнім середовищем 2-го ступеня;

- здатності до навчання 2-го ступеня;

- від (36,2 ± 2,1) до (42,6 ± 3,9) бала за шкалою European Stroke Scale;

- від (55,1 ± 1,1) до (60,6 ± 2,8) бала за шкалою Barthel Index;

- від (4,0 ± 0,5) до (4,6 ± 0,6) бала за шкалою Bohannon;

- від (41,2 ± 4,7) до (42,8 ± 2,3) бала за шкалою Berg.

Клінічними синдромами, які дають право на встановлення інвалідності II групи, є такі: виражений геміпарез, виражена моторна, сенсорна афазія, виражена атаксія, виражений психоорганічний синдром, виражена дисфагія, виражене порушення функції тазових органів, виражені порушення вищих коркових функцій (апраксія, агнозія, алексія, акалькулія).

Основним критерієм встановлення інвалідності III групи є наявність помірно вираженого обмеження одного або декількох критеріїв життєдіяльності:

- здатності до самообслуговування 1-го ступеня;

- здатності до пересування 1-го ступеня;

- здатності до орієнтації 1-го ступеня;

- здатності до спілкування 1-го ступеня;

- здатності до контролю за поведінкою 1-го ступеня;

- здатності вести домашнє господарство 1-го ступеня;

- здатності виконувати функції повсякденної активності 1-го ступеня;

- здатності до взаємодії з навколишнім середовищем 1-го ступеня;

- здатності до навчання 1-го ступеня;

- здатності до праці 1-го ступеня;
- від $(42,6 \pm 3,9)$ до $(43,7 \pm 4,0)$ бала за шкалою European Stroke Scale;
- від $(80,6 \pm 2,8)$ до $(91,7 \pm 3,3)$ бала за шкалою Barthel Index;
- від $(4,6 \pm 0,6)$ до $(5,0 \pm 0,4)$ бала за шкалою Bohannon;
- від $(42,8 \pm 2,3)$ до $(44,7 \pm 3,2)$ бала за шкалою Berg.

Клінічними синдромами, які дають право на встановлення інвалідності III групи, є такі: помірний геміпарез, помірна моторна, сенсорна афазія, помірна атаксія, помірний психоорганічний синдром, помірна дисфагія, помірне порушення функції тазових органів, помірні порушення вищих коркових функцій (апраксія, агнозія, алексія, акалькулія).

Інвалідність III групи встановлюється при помірному обмеженні життєдіяльності, яке призводить

до значного зниження соціальної адаптації внаслідок неможливості утримувати вимушену робочу позу або при порушенні пересування. Це спричиняє значне послаблення виробничої діяльності.

У випадку наявності обмежень життєдіяльності легкого ступеня пацієнтам з мозковими інсультами група інвалідності не встановлюється.

У кожному конкретному випадку обов'язково враховується вид діяльності хворого, особливості професії: фізична, інтелектуальна праця, робота, що потребує тонкої координації рухів. У випадку відновлювального періоду мозкового інсульту (до 12 місяців з моменту розвитку інсульту) можливо встановлення інвалідності II групи при наявності обмежень життєдіяльності 1-го ступеня на період активного лікування (оперативного втручання з метою вторинної профілактики, проведення активної фізичної реабілітації тощо).

Література

1. Белова А.Н. Нейрореабілітація: Руководство для врачей.— М.: Антидор, 2002.— 736 с.
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии.— М., 2004.— 432 с.
3. Маруніч В.В., Петрашенко П.Р., Іпатов А.В., Сергієні О.В. Сучасні проблеми наукових досліджень з питань інвалідності, медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів // Актуальні проблеми медико-соціальної експертизи, профілактики інвалідності та реабілітації інвалідів: Матеріали ювілейної наук.-практ. конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю УкрДерж. НДІМСП.— Дніпропетровськ, 2006.— С. 3—5.
4. Международная классификация функционирования, ограниченный жизнедеятельности и здоровья.— ВОЗ, Женева, Швейцария, 2001.— 342 с.
5. Berg K., Wood-Dauphinee S., Williams J.I., Maki B. Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument // Can. J. Pub. Health.— 1992.— Suppl. 2.— P. S7—11.
6. Mahoney F.I., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index // Maryland State Med. J.— 1965.— N 14.— P. 56—61.
7. Wade D.T. Measurement in neurological rehabilitation.— Oxford University Press, 2000.

В.А. ГОЛИК, А.В. РУСИНА

Расширенные рекомендации по определению ограничений жизнедеятельности инвалидов вследствие мозгового инсульта

Научное обеспечение медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов приобретает особое значение вследствие распространенности инвалидности. Авторы представили современные принципы проведения медико-социальной экспертизы ограничения жизнедеятельности при мозговых инсультах, которые базируются на Международной классификации функционирования, ограниченный жизнедеятельности и здоровья и на нормативных документах МЗО Украины. В основе определения ограничений жизнедеятельности лежит использование стандартизованных балльных оценочных шкал.

Ключевые слова: медико-социальная экспертиза, ограничение жизнедеятельности, мозговой инсульт, Международная классификация функционирования, ограниченный жизнедеятельности и здоровья.

V.A. GOLYK, G.V. RUSYNA

Extended recommendations concerned with the definition of vital activity limitations in disabled people after cerebral insult

Scientific basis of medical and social examination of invalids has great significance due to disability prevalence. Authors have proposed current principles of medical and social examination of disability in stroke survivors. These principles are based on International classification of functioning, disability and health and regulations issued by Ukrainian Ministry of Health. The main basis of disability determination is standard grading scales use.

Key words: medico-social examination, disability, stroke, International classification of functioning, disability and health.



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности

Рассмотрены возможности и перспективы сочетанного применения при ишемическом инсульте двух нейропротекторов — Актовегина и цитиколина (Цераксона), с фармакологической точки зрения оптимально дополняющих друг друга. Актовегин воздействует на большинство звеньев «ишемического каскада» при ишемическом инсульте и является универсальным нейропротектором. Цитиколин сочетает в своем спектре действия мембранотропные, нейромедиаторные и нейрометаболические эффекты.

Учитывая доказанную эффективность Актовегина и цитиколина в острой стадии ишемического инсульта, целесообразность их совместного применения не вызывает сомнения. С позиций нейрофармакологии такое сочетание представляется оптимальным, исходя из их различных и вместе с тем взаимодополняющих защитных механизмов действия на головной мозг в условиях ишемии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейропротекторная терапия, Актовегин, цитиколин.

Нейропротекция при ишемическом инсульте. Какой она должна быть?

Сосудистые поражения головного мозга занимают одно из ведущих мест в заболеваемости и смертности населения развитых стран. В структуре различных форм сердечно-сосудистых заболеваний цереброваскулярная патология составляет от 30 до 50 %. Распространенность инсультов в разных странах различна — в среднем от 150 до 200 случаев на 100 тыс. населения [10, 36], причем этот показатель в последние годы имеет четкую тенденцию к росту. В Украине ежегодно регистрируется 100—120 тыс. инсультов, при этом показатели смертности, вызванной данной патологией, превышают в 2,5 раза аналогичные показатели в странах Запада [11].

В последние годы благодаря применению современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионная, магнитно-резонансная и компьютерная томография) структурно-функциональных особенностей сосудистой системы мозга, биохими-

ческих методов и т. д., появились новые данные о патофизиологии острой церебральной ишемии, которые изменили взгляды на стратегию и тактику ведения больных острым ишемическим инсультом (ИИ) [8, 10, 19]. Наибольшее влияние оказали концепции «ишемической полутени» и «окна терапевтических возможностей». В свете данных концепций особенно возросла роль неотложных мероприятий (прежде всего фармакологической коррекции), воздействующих на основные патофизиологические и нейрохимические механизмы развития ИИ в первые часы его развития.

Ведущими направлениями специфической фармакотерапии острой стадии ИИ являются: 1) реперфузия (тромболитики, антикоагулянты, антиагреганты, вазодилататоры); 2) нейропротекция. На последней следует остановиться более подробно.

На сегодняшнем этапе накоплен значительный клинический опыт применения разнообразных нейропротекторов (антиглутаматэргические вещества пре- и постсинаптического типа действия, блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты,

антигипоксантами, ноотропами, нейропептидами, нейротрофическими веществами, блокаторами клеточной адгезии, антагонистами провоспалительных цитокинов и т. д.) при ИИ [5, 8, 14]. Вместе с тем, до недавнего времени отсутствовали убедительные и неоспоримые доказательства клинической эффективности нейропротекторной фармакотерапии в острой стадии ИИ [5, 9, 21, 27, 28]. Хотя во многих случаях неудачи нейропротекции в клинической практике можно отнести к недостаткам или ошибкам в дизайне исследований [9], следует признать, что одной из ведущих причин недостаточной эффективности данной лечебной стратегии является выбор неадекватного инструмента ее реализации, то есть конкретного лекарственного средства.

В настоящее время не подлежит сомнению исключительная сложность и многообразие патофизиологических и нейрохимических нарушений, возникающих в процессе развития ишемии мозга. В связи с этим имеет смысл кратко остановиться на биоэнергетике нейрональных структур.

Как известно, основным биоэнергетическим субстратом в организме (и в том числе в ЦНС) являются молекулы аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Основу биосинтеза АТФ составляют реакции гликолиза. В конечном счете, процессы выработки энергии в тканях мозга зависят от катализируемых ферментами окислительных реакций, для которых абсолютно необходимым компонентом является молекулярный кислород. Упомянутые процессы происходят в митохондриях, что определяет как важнейшую роль данных клеточных структур в процессах тканевого дыхания, так и их крайне высокую уязвимость даже в случае небольшой гипоксии в результате ишемии головного мозга. Это, в первую очередь, касается интранейрональных митохондриальных мембран.

Исключительно важная роль в обеспечении тканевого дыхания и, соответственно, в образовании АТФ систем переноса электронов в дыхательной цепи принадлежит флавопротеидам, коферменту Q, цитохромов и цитохромоксидазам. Выделение основного количества энергии в результате функционирования упомянутой цепи реализуется с помощью одного из ведущих метаболических путей организма — цикла лимонной кислоты, или цикла Кребса.

Следует подчеркнуть, что процессы транспорта кислорода в нейронах могут быть полноценными только в условиях сохранения ионного гомеостаза, то есть нормального соотношения ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} вне и внутри клеток.

Уже на начальных стадиях ишемии отмечаются выраженные сдвиги ионного гомеостаза — нарушение деятельности энергезависимого натриевого насоса и накопление внутриклеточного натрия и внеклеточного калия. Данный фактор в последующем может провоцировать отек и набухание астроглии, что усугубляет ишемическое повреждение мозга.

Другим важным звеном в развитии ишемических нарушений является повышение концентрации кальция внутри нейронов, вызванное высвобождением кальция из митохондрий при высокой концентрации натрия и свободных жирных кислот из эндоплазматического ретикула при недостатке АТФ. Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует активации мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот. Одна из них — арахидоновая кислота — может метаболизироваться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, обладающие разрушительным действием на ишемизированные ткани. Накопление простагландинов и тромбоксанов способствует также агрегации тромбоцитов и усугублению нарушений микроциркуляции. Разрушение мембран вызывает изменение функционирования рибосом и нарушения синтеза белка, значительно снижающие адаптационно-компенсаторные возможности нейронов, и усугубляет нейрометаболические нарушения.

Еще одним важным последствием ишемии и связанным с ней ослаблением гликолиза является развитие лактатацидоза вследствие анаэробного метаболизма глюкозы в условиях недостатка кислорода. Развитие оксидантного стресса приводит к увеличению пероксидного окисления липидов, образованию свободных радикалов и дальнейшему нейротоксическому эффекту, прежде всего — в отношении митохондриальных ферментов дыхательной цепи, вызывая необратимые дегенеративные изменения внутри нейронов.

Деполаризация клеточных мембран приводит к высвобождению возбуждающих нейромедиаторов — глутамата и аспартата, что оказывает выраженный нейротоксический эффект («феномен эксайтотоксичности»). Глутамат активирует NMDA-рецепторы, что способствует дальнейшему входу ионов кальция в нейроны и выходу из них ионов калия, и вновь запускает описанный выше «ишемический каскад» [3, 6, 17]. В конечном итоге, результатом ишемии является дегенерация и гибель нейронов.

Таким образом, необходимость комплексной патогенетической коррекции действия фактора ишемии на ЦНС не вызывает сомнения [3]. Не исключая значимости коррекции всех звеньев рассмотренного процесса, отметим, что важнейшими направлениями нейропротекции в данном случае следует признать:

1) нейрометаболическую фармакотерапию (нормализация энергетического потенциала и метаболизма нейрона);

2) стабилизацию нейрональных мембран (как наружных, так и интранейрональных — митохондриальных).

Подавляющее большинство современных препаратов нейрометаболического и вазотропного типа действия, эффективно воздействуя на отдель-

ные звенья «ишемического каскада», практически не оказывает влияния на другие его звенья, что существенно снижает их клиническую ценность как инструментов комплексной лекарственной терапии. Нейропротекторная монотерапия тем или иным препаратом самого широкого спектра действия в острой стадии ИИ, безусловно, может быть эффективной (об этом подробнее речь пойдет ниже), однако априори эта эффективность будет ниже, чем при применении комплексной стратегии с использованием не менее двух лекарственных средств, обладающих различными (хотя, возможно, и совпадающими в отдельных звеньях) механизмами воздействия на метаболизм нервных клеток и/или структурно-функциональные характеристики нейрональных мембран. Таким образом, наиболее целесообразный подход к фармакологической нейропротекции при ИИ видится во взаимодополняемости (а не взаимозаменяемости) основных лекарственных препаратов, используемых с данной целью.

В связи этим отдельного рассмотрения заслуживает анализ возможностей и перспектив сочетанного применения при ИИ двух нейропротекторов с достаточно убедительными доказательствами их эффективности в лечении патологии и при этом, с фармакологической точки зрения, оптимально дополняющих друг друга — Актовегина и цитиколина (Цераксона).

Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте — шаг вперед

Актовегин является хорошо известным и одним из наиболее популярных препаратов нейрометаболического типа действия, успешно применяющихся в различных областях медицины и в неврологии в частности. На сегодняшний день накоплена достаточная доказательная база эффективности Актовегина в острой стадии ИИ. Вместе с тем, нередко данный препарат применяется в клинической практике эмпирически, без должного учета его истинных возможностей и воздействия на головной мозг в условиях ишемии. Поэтому представляется оправданным кратко остановиться на фармакологических аспектах клинических эффектов Актовегина, позволяющих оценить место данного препарата в нейропротекторной терапии при ИИ.

Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват из крови телят, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Наряду с неорганическими электролитами в его состав входит до 30 % органических веществ (липиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты обмена жиров и углеводов, олигосахариды и др.), а также основные макро- и микроэлементы — натрий, кальций, фосфор, магний, кремний, медь [13, 16]. Под действием Актовегина в нервных клетках значительно повышается обмен макроэргических фосфатов, прежде

всего АТФ, за счет увеличения потребления глюкозы и перестройки энергообеспечения нейрона на физиологический путь аэробного окисления. В итоге повышается устойчивость церебральных структур к гипоксии, уменьшается выраженность диффузных постишемических повреждений [7].

По современным представлениям, Актовегин оказывает выраженное антигипоксическое действие за счет следующих механизмов:

1) прямое инсулиноподобное действие, приводящее к усилению транспорта глюкозы внутрь клетки. Как было показано в экспериментальных исследованиях, инозитолфосфатолигосахариды, входящие в состав Актовегина, повышают транспорт 3-О-метилглюкозы в клетки в 5 раз;

2) активация ферментов, катализирующих реакции гликолиза и окислительного фосфорилирования: пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, цитохром-С-оксидазы [2, 6, 7].

Помимо антигипоксического действия, Актовегин обладает свойствами мощного непрямого антиоксиданта, реализующимися благодаря активации ключевого фермента эндогенной физиологической антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы [6].

Особо следует выделить наличие в составе Актовегина магния. Как известно, магний является компонентом 13 металлопротеинов и свыше 300 ферментов в организме и необходим для синтеза клеточных пептидов. Кроме того, магний входит в состав глутатионпероксидазы, принимающей участие в дальнейшем метаболизме H_2O_2 , приводящем к образованию глутатиона [16].

Данный препарат стимулирует ангиогенез, активизирует местный фибринолиз; в результате повышения рН и щелочных резервов уменьшается вязкость крови. В условиях тканевой гипоксии, вызванной нарушениями микроциркуляции, Актовегин способствует восстановлению капиллярной сети за счет новообразования сосудов [13].

Особенно важным является регуляторный, «нормализующий» аспект действия Актовегина, то есть его эффекты наиболее выражены при различных нарушениях метаболизма и особенно при ишемии и гипоксии тканей головного мозга, когда в полной мере проявляется его нейропротекторное действие [1, 4, 12].

Таким образом, Актовегин воздействует на большинство звеньев «ишемического каскада» при ИИ и является наиболее универсальным с точки зрения широты механизмов действия нейропротектором.

Накопленный обширный клинический опыт применения Актовегина в острой стадии ИИ свидетельствует о снижении под его влиянием уровня общей летальности пациентов, сокращении сроков пребывания в стационаре, активации состояния сознания и скорости регресса очаговых неврологических симптомов, особенно при средней и легкой степени тяжести инсульта [6, 7, 15, 18].

Однако, несмотря на отмеченную эффективность Актовегина при ИИ, по-прежнему актуальной остается проблема дальнейшего совершенствования комплексной нейропротекторной терапии при данной нозологии. С точки зрения фармакологии, оптимальным является сочетание широты нейрометаболических эффектов Актовегина с возможностью прямой «точечной» коррекции поражения нейрональных мембран в условиях ишемии, стабилизации их проницаемости и физико-химических характеристик. Подобное сочетанное введение нейрометаболика и мембранопротектора в наибольшей степени позволяет проводить комплексную нейропротекцию за счет воздействия на все звенья «ишемического каскада». Такой мембранопротектор с упомянутым механизмом действия относительно недавно был внедрен в клиническую практику. Речь идет о препарате цитиколин (Цераксон).

Цитиколин — препарат во многих отношениях уникальный, как с точки зрения своих фармакологических свойств, так и в плане клинических возможностей [3]. Он представляет собой мононуклеотид — холинцитидиндифосфат — и состоит из двух биологически активных веществ (природных метаболитов) — цитидина и холина, поэтому его химическое название — CDP-холин.

Цитиколин является естественным метаболитом биохимических процессов в организме, а не чужеродным химическим соединением — ксенобиотиком, как большинство лекарственных средств.

Цитиколин сочетает в своем спектре действия мембранотропные, нейромедиаторные и нейрометаболические эффекты. Важнейшим из них является активация биосинтеза мембранных фосфолипидов нейронов мозга и, в первую очередь, фосфатидилхолина [31, 34].

Как известно, фосфолипиды формируют структурно-функциональную основу нейрональной мембраны. При ишемии отмечается снижение содержания фосфолипидов в мозге, причем лимитирующими звеньями в этом процессе служат как ослабление биосинтеза, так и преимущественно усиление деградациии фосфатидилхолина за счет активации ведущего фермента катаболизма фосфолипидов — фосфолипазы A_2 [20]. Сегодня этот механизм рассматривается как один из ведущих нейрохимических механизмов поражения нейронов при различных формах цереброваскулярной патологии [34], однако ни один из широко используемых в неврологии препаратов не обладает способностью непосредственно влиять на данный процесс.

Особенно важно подчеркнуть, что в условиях ишемии значительно ослабляется физиологический механизм синтеза эндогенного CDP-холина за счет нарушения энергетического метаболизма и дефицита макроэргических соединений [34]. Также необходимо отметить, что развитие всех упомянутых деструктивных процессов прямо коррелиру-

ет с длительностью ишемии, то есть при несвоевременной коррекции деструкция структурно-функциональных компонентов нейрональных мембран становится необратимой.

Основными механизмами действия цитиколина, определяющими его нейропротекторные свойства, являются обеспечение сохранности наружных и внутренних (цитоплазматических и митохондриальных) нейрональных мембран, а также ряд нейрометаболических эффектов:

- а) поддержание нормальных уровней кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и сфингомиелина;
- б) активация биосинтеза фосфатидилхолина;
- в) стимуляция синтеза глутатиона и ослабление процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект);
- г) нормализация активности Na^+/K^+ -АТФазы;
- д) ослабление активности фосфолипазы A_2 ;
- е) активация энергетических процессов в нейронах;
- ж) активация нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз (нормализация процессов тканевого дыхания);
- з) ингибирование глутаматиндуцированного апоптоза [20, 30, 32, 34].

Относительно недавно выявленным компонентом механизма действия цитиколина является профилактика развития феномена эксайтотоксичности, в частности, блокада вызванной ишемией активации выброса глутамата, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран [26]. Кроме того, цитиколин стимулирует обратный захват глутамата, то есть обладает комплексным разнонаправленным действием, направленным на снижение активной синаптической концентрации данного медиатора. Важно подчеркнуть, что отмеченные эффекты в отношении глутамата непосредственно коррелируют с уменьшением размеров очага ишемии в мозге и повышением уровня АТФ в коре и стриатуме [26]. Таким образом, нейромедиаторные и нейрометаболические механизмы действия цитиколина определяют реализацию его нейропротекторного эффекта.

Еще одним существенным аспектом действия цитиколина является наличие у него свойств антиагреганта, то есть способности уменьшать агрегацию тромбоцитов — важнейшего компонента развития ишемического поражения головного мозга [29]. И хотя детальные механизмы этого эффекта остаются недостаточно выясненными, подобное действие цитиколина обеспечивает ему дополнительное преимущество в терапии цереброваскулярной патологии.

Клиническая база данных относительно оценки эффективности цитиколина в острой стадии ИИ вполне соответствует современным критериям доказательной медицины. Препарат оказался эффективным нейропротектором при всех формах

ИИ (включая тяжелые). Под влиянием цитиколина достоверно повышалась вероятность полного выздоровления, отмечалась благоприятная динамика функционального состояния и неврологического статуса, когнитивных функций, параметров ЭЭГ [23—25, 34].

С помощью метода ядерно-магнитного резонанса было выявлено прямое влияние цитиколина на уменьшение объема пораженного участка мозга, четко коррелирующее со степенью клинического улучшения [35].

Важными являются полученные данные о потенцировании цитиколином действия других препаратов, применяемых при данной патологии, в частности тромболитиков, антиагрегантов и нейротрофических средств [22, 33], что еще больше повышает ценность цитиколина в ангионеврологии.

Таким образом, цитиколин (Цераксон) представляет собой нейропротектор «нового поколения» с уникальным «точечным» мембранотропным действием в сочетании с нейрометаболическими и нейромедиаторными эффектами.

Учитывая доказанную высокую эффективность Актовегина и цитиколина в качестве нейропротек-

торов в острой стадии ИИ, особого внимания заслуживает целесообразность их совместного применения. С позиций нейрофармакологии такое сочетание представляется оптимальным, исходя из их различных и вместе с тем взаимодополняющих защитных механизмов действия на головной мозг в условиях ишемии. Особую актуальность упомянутому сочетанию придает исключительно высокая безопасность отмеченных препаратов и практическое отсутствие побочных эффектов (в единичных случаях аллергические реакции — у Актовегина, диспепсические проявления и незначительная гипотензия — у цитиколина), что выделяет эти препараты среди большинства применяемых и потенциальных нейропротекторов.

В связи с вышеизложенным представляется необходимым проведение широкомасштабных клинических исследований по оценке эффективности совместного применения Актовегина и Цераксона в острой стадии ИИ. Такие исследования могут способствовать разработке новой стратегии комплексной нейропротекторной терапии и оптимизировать фармакотерапевтические подходы в ургентной ангионеврологии.

Литература

- Актовегин. Новые аспекты клинического применения.— М., 2002.— 280 с.
- Бояринов Г.А., Пенкнович А.А., Мухина И.В. Метаболические эффекты нейротропного действия актовегина в условиях гипоксии // Эксп. и клин. фармакол.— 1999.— № 2.— С. 61—63.
- Бурчинский С.Г. Новые возможности нейропротекции // Международный неврол. журн.— 2006.— № 4.— С. 153—158.
- Бурчинский С.Г., Михнев И.А. Нейрометаболическая фармакотерапия в геронтологии: цели, принципы, средства // Здоров'я України.— 2004.— № 7.— С. 28—33.
- Верещагин Н., Пирадов М. Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения // Мед. неотл. сост.— 2007.— № 2.— С. 92—97.
- Верткин А.Л., Лукашов М.И., Наумов А.В. и др. Клинико-фармакологические аспекты нейропротективной терапии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения // Здоров'я України.— 2007.— № 6/1.— С. 6—8.
- Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М. и др. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 4.— С. 18—25.
- Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения.— К.: Комполис, 2003.— 120 с.
- Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы // Therapia.— 2007.— № 2.— С. 47—51.
- Мищенко Т.С. Лечение и вторичная профилактика ишемического инсульта // Журн. практ. лікаря.— 2005.— № 2.— С. 8—17.
- Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. та ін. Епідеміологія мозгового інсульту в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2005.— Т.13, вип. 1.— С. 23—28.
- Нейрометаболическая фармакотерапия.— М., 2000.— 53 с.
- Румянцева С.А. Фармакологическая характеристика и механизм действия актовегина // Актовегин. Новые аспекты клинического применения.— М., 2002.— С. 3—9.
- Скворцова В.И. Лечение острого ишемического инсульта // Международный неврол. журн.— 2007.— № 1.— С. 21—26.
- Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Анализ эффективности различных лекарственных препаратов в лечении инсультов // Інстенон, Актовегін. Досвід застосування в неврології.— К., 2002.— С. 1—7.
- Ушкалова Е.А. Антиоксидантные и антигипоксические свойства Актовегина у кардиологических больных // Здоров'я України.— 2007.— № 11/1.— С. 10—11.
- Федин А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга // Матер. научн.-практ. конф. «Лечение ишемии мозга» (10 дек. 2001 г., Москва, РФ).— М., 2001.— С. 6—12.
- Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта.— М., 2004.— 184 с.
- Фишер М., Шебиту В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // Журн. неврол. психиат.— 2001.— Прилож. 1. Инсульт.— С. 21—33.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem.— 2002.— Vol. 80.— P. 12—23.
- Alonso de Lecinana M., Diez-Tejedor E., Gutierrez M. et al. New goals in ischemic stroke therapy: the experimental approach — harmonizing science with practice // Cerebrovasc. Dis.— 2005.— Vol. 20, suppl. 2.— P. 159—168.
- Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with trombolytic therapy in a rat embolic stroke model // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 1464—1471.
- Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology.— 1997.— Vol. 49.— P. 671—678.
- Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature // Altern. Med. Rev.— 2004.— Vol. 9.— P. 17—31.
- Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 2850—2857.
- Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol. Dis.— 2005.— Vol. 18.— P. 336—345.
- Keyser J., Sulter G., Luiten P.G. et al. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right things? // Trends Neurosci.— 1999.— Vol. 22.— P. 535—540.
- Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trials for cytoprotection in stroke // Neuro Rx.— 2004.— Vol. 1.— P. 46—70.
- Masi I., Giani E., Galli C. Effects of CDP-choline on platelet aggregation and the antiaggregatory activity of arterial wall in the rat // Pharmacol. Res. Commun.— 1986.— Vol. 18.— P. 273—281.
- Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // J. Mol. Neurosci.— 2003.— Vol. 20.— P. 53—60.

31. Murphy E.J., Horrocks L.A. CDP-choline, CDP-ethanolamine, lipid metabolism and disorders of the central nervous system // Phospholipids and Signal Transmission.— Berlin: Spriger-Verlag, 1993.— P. 353—372.
32. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? // Brain Res.— 2001.— Vol. 893.— P. 268—272.
33. Schabitz W.R., Li F., Irie K. et al. Synergistic effects of a combination of low-doses basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 427—432.
34. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 2002.— Vol. 24, suppl. B.— P. 1—53.
35. Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann. Neurol.— 2000.— Vol. 48.— P. 713—722.
36. Wolfe C.D. The impact stroke // Br. Med. Bull.— 2000.— Vol. 56.— P. 275—286.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

Комплексна нейропротекція при ішемічному інсульті: фармакологічне обґрунтування клінічної ефективності

Розглянуто можливості і перспективи поєднаного застосування при ішемічному інсульті двох нейропротекторів — Актовегіну і цитиколіну (Цераксону), які з фармакологічної точки зору оптимально доповнюють один одного. Актовегін впливає на більшість ланок «ішемічного каскаду» при ішемічному інсульті і є універсальним нейропротектором. Цитиколін поєднує у своєму спектрі дії мембранотропні, нейромедіаторні та нейрометаболичні ефекти.

З огляду на доведену ефективність Актовегіну і цитиколіну в гостру стадію ішемічного інсульту, доцільність їхнього одночасного застосування не викликає сумніву. З позицій нейрофармакології таке поєднання є оптимальним, виходячи з їх різних і разом з тим взаємодоповнюючих захисних механізмів дії на головний мозок в умовах ішемії.

Ключові слова: ішемічний інсульт, нейропротекторна терапія, Актовегін, цитиколін.

S.G. BURCHINSKIJ

Complex neuroprotection at the ischemic stroke: the pharmacologic justification of their clinical efficacy

The article deals with opportunities and perspectives of complex application of two neuroprotectors Actovegin and citicoline at ischemic stroke. These protectors complete each other from the pharmacologic point of view. Actovegin affects the majority of links of «ischemic cascade» at ischemic stroke. This medicine is a universal neuroprotector citicoline combines membrane-acting, neurotransmitter and neurometabolic actions.

This is the evidence of neuroprotectors Actovegin and citicoline application efficacy. From the neuropharmacological point of view, this combination is an optimal protector of the brain at ischemia.

Key words: ischemic stroke, neuroprotector therapy, Actovegin, citicoline.



Л.І. СОКОЛОВА¹, Н.М. ЛАСКАРЖЕВСЬКА²,
А.В. ТИМРІЄНКО², Н.В. СКРИПКА²,
О.І. ВОРОНОВА¹

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

² Київська міська клінічна лікарня № 4

Клінічна ефективність препарату Гілоба фітосоми у хворих в різні періоди після ішемічного інсульту

Мета — визначити і порівняти клінічну ефективність препарату Гілоба фітосоми у хворих у різні періоди після ішемічного інсульту.

Матеріали і методи. Обстежено 62 хворих після ішемічного інсульту віком від 50 до 80 років. З гострим інсультом було 22 хворих (1-ша група), протягом року після інсульту — 20 пацієнтів (2-га), через 1—1,5 року після інсульту — 20 (3-тя група). Неврологічне обстеження включало оцінку стану хворого за шкалами NIH і Бартела, дослідження очного дна, транс- та екстракраніальну ультразвукову доплерографію (УЗДГ), коротке дослідження психічного стану (MMSE), батарею лобної дисфункції (FAB), тест малювання годинника. Хворим призначали препарат Гілоба фітосоми по 1 капсулі (40 мг) тричі на день протягом місяця.

Результати. Після лікування спостерігали позитивну суб'єктивну і об'єктивну динаміку в усіх хворих, які пройшли курс терапії. Зросла кількість пацієнтів з легким ступенем неврологічного дефіциту за шкалою NIH — до 19. Підвищення індексу Бартела до 90—95 балів зафіксовано у хворих 1-ї групи і до 95—100 балів — 2-ї і 3-ї груп. Поліпшилися показники церебральної гемодинаміки в усіх трьох групах, однак найістотнішими зміни були у пацієнтів 2-ї групи. Вірогідно поліпшилася більшість показників когнітивних функцій за даними повторного нейропсихологічного тестування, помітніші зміни спостерігалися у хворих 1-ї та 2-ї груп.

Висновки. Прийом препарату Гілоба фітосоми сприяє позитивній і об'єктивній динаміці в комплексному лікуванні хворих у різні періоди після перенесеного ішемічного інсульту, про що свідчать бальна оцінка неврологічного статусу, зміни судин очного дна, динаміка показників УЗДГ, результати нейропсихологічного тестування. Кращий ефект спостерігається в ранній період — до року після перенесеного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, лікування, Гілоба фітосоми.

Відомо, що інсульти є одним з найпоширеніших видів патології центральної нервової системи, який призводить до смертельних наслідків або інвалідизації. У сучасній літературі досить широко висвітлюється статистика щодо частоти цереброваскулярної патології (ЦВП) [5, 14]. Так, щорічно в світі інсульт розвивається більш ніж у 7 млн людей, більше половини з них помирають протягом першого року після судинної катастрофи. Інсульт в Росії посідає перше місце серед усіх причин первинної інвалідності і становить 3,2 випадка на 10 тис. населення [8, 14]. В Україні у 2005 р. поширеність мозкових інсультів становила 313,7 на 100 тис. населення, смертність від них — 73,2 на 100 тис. Це становить 31 % смертності від усіх форм ЦВП, які посідають друге місце у структурі причин смертнос-

ті в Україні після ішемічної хвороби серця [5]. Інвалідизація після ЦВП настає у 78 % випадків. Рівні показників захворюваності і смертності від ЦВП в Україні перевищують світові, а тенденція змін показників поширеності гострих форм ЦВП останніми роками в Україні є маловтішною.

Крім епідеміологічних та соціальних проблем вкрай актуальними залишаються питання лікування хворих на інсульт на різних етапах надання допомоги, застосування вторинних профілактичних заходів. Останнім часом сформувалася тактика активного лікування гострого інсульту з подальшою реабілітацією хворих і одночасної профілактики наступного інсульту. Доведено, що пацієнти, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (транзиторне або інсульт) мають підвищен-

ний ризик розвитку наступного інсульту, який розвивається в середньому у 25 % хворих [18]. Тому вторинна профілактика має починатися вже у гострому періоді інсульту.

На сьогодні немає єдиного підходу до лікування і профілактики інсульту. Спроби обґрунтувати свою практику на принципах доказової медицини змушують лікарів переглянути відомі позиції. Так, обговорюються позитивні і негативні ефекти антитромботичної терапії, антикоагулянтних препаратів, статинів [16, 18], зокрема йдеться про доцільність застосування відомих нейропротекторних препаратів (Актовегіну, пірацетаму) і вазоактивних (пентоксифіліну, вінпоцетину тощо). Досить чітко ця ситуація окреслена у статті «Нейрозащитное лечение при инсульте: «Отказаться от использования ... нельзя ... продолжать применение» — Где поставит запятую?!» Д.В. Гуляєва і А.І. Трещинського [3]. Як зазначили автори, в Україні і Росії досить міцні традиції застосування нейропротекторів, від відомих церебраліну, пірацетаму, Актовегіну [9, 13] до нових — Цитофлавіну [15], Фенотропілу [1] та ін. Навряд чи негативна статистика інсультів в Україні зумовлена саме цим явищем [3], хоча, безумовно, результати сучасних рандомізованих багаточетрових досліджень повинні бути пріоритетними для визначення стратегії лікування хворих на інсульт. Мабуть, подальше вивчення цього питання доведе доцільність більшої кількості препаратів і дасть змогу разом із заходами базисної терапії — забезпеченням оптимальної перфузії головного мозку та адекватної гідратації, контролем рівня глюкози, запобіганням розвитку синдрому обкрадання — ефективно використовувати нейропротекторні препарати, які сприятимуть пригніченню глутаматної ексайтотоксичності та місцевої запальної реакції, забезпечать цитопroteкцію і метаболічний захист мозку [2, 9, 10].

Поки немає достатньої доказової бази для використання нейропротекторних та вазоактивних препаратів, один із шляхів визначення ефективності препаратів — це набуття власного досвіду. Останніми роками дедалі більшу увагу лікарів і пацієнтів привертають препарати рослинного походження, вивчається історія використання природних ліків, зокрема при судинній патології головного мозку. Тому ми знову звернулися до препарату, що містить екстракт листя гінкго білоба, — Гілоба фітосоми (виробництва «Mega Lifesciences Pty Ltd»). Кожна м'яко-желатинова капсула Гілоба фітосоми містить 40 мг стандартизованого екстракту гінкго білоба і 75 мг фосфоліпідів. Препарат випускається за фітосомальною технологією, що дає можливість поєднати молекулу гінкго з фосфоліпідом. Цей комплекс (фітосома) більш компактний порівняно з молекулою екстракту гінкго і має в 3 рази вищу біодоступність.

В експерименті показано, що біологічно активні флавонові глікозиди і терпенові лактони — гінголіди А, В, С, білобалід та інші — стимулюють

трансмембранне перенесення глюкози, сприяють збереженню високого її рівня у корі мозку, підвищують стійкість клітин до гіпоксії. За умови тривалого прийому екстракту гінкго спостерігається вибіркоче зростання кількості м-холінорецепторів на цитоплазматичних мембранах клітин окремих структур головного мозку, що активує зв'язування ними м-холіноміметиків [6].

У клінічних рандомізованих і нерандомізованих дослідженнях підтверджені антиоксидантна дія препарату Гілоба фітосоми, його позитивний вплив на кровообіг у судинах і в'язкість крові, виражений венотонічний ефект, поліпшення пам'яті та інших когнітивних функцій у хворих на ЦВП [4, 7, 17]. Крім того, п'ять рандомізованих досліджень з наступним метааналізом показали, що препарат є ефективним засобом лікування пацієнтів з периферійними артеріальними оклюзійними захворюваннями [12]. Цей ефект пов'язують зі зниженням агрегації тромбоцитів і еритроцитів та зростанням еластичності еритроцитів і лейкоцитів, що зумовлює зменшення в'язкості крові. У наших попередніх дослідженнях визначено, що препарат Гілоба фітосоми у комплексному лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) поліпшував загальний стан і пам'ять хворих на ДЕ, зменшував координаторні порушення [11]. Підтверджено його венотонічний ефект, поліпшення кровопостачання, за даними ультразвукової доплерографії (УЗДГ). Препарат Гілоба фітосоми виявляв ліпотропну дію, знижував рівень холестерину в крові.

Вищезазначений вазоактивний і антиоксидантний ефект Гілоби фітосоми виявився цікавим в аспекті корекції порушених функцій у хворих з інсультом у ранній і пізній післяінсультний період. Тому метою нашого дослідження стало визначення і порівняння клінічної ефективності препарату Гілоба фітосоми у хворих у різні періоди після ішемічного інсульту.

Матеріали і методи

Обстежено 62 хворих — 49 жінок і 13 чоловіків, віком від 50 до 80 років (середній вік — 65,6 року), які перенесли ішемічний інсульт і проходили лікування у неврологічних відділеннях міської клінічної лікарні № 4 м. Києва. У 6 пацієнтів інсульт відбувся повторно. Розподіл хворих за локалізацією вогнищ ішемії наведено в табл. 1. Переважали хворі з півкулевими ураженнями головного мозку порівняно з хворими з ураженням вертебро-базиллярного басейну (ВББ). Кількість пацієнтів з ураженням лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА) була дещо більшою, ніж з ураженням правої (ПСМА). У двох хворих інсульт відбувся у басейні правої передньої мозкової артерії (ППМА) і у одного — в задній мозковій артерії (ЗМА).

У більшості хворих інсульт виникнув на тлі поєднання гіпертонічної хвороби та атеросклерозу (70,1 %), у 21 % пацієнтів домінували гіпертонічні

Т а б л и ц я 1
Розподіл хворих за віком і басейном ураження

Вік хворих, роки	Локалізація вогнищ				Усього
	ПСМА	ППМА	ЛСМА	ВББ	
50—60	7	1	10	6	24 (39 %)
61—70	8	1	9	4	22 (35 %)
71—80	6		8	2	16 (26 %)
Усього	21 (40,3 %)	2 (3,2 %)	27 (37,1 %)	12 (19,4 %)	62 (100 %)

зміни судин і у 21 % спостерігалася миготлива аритмія. В анамнезі у 10 % пацієнтів був цукровий діабет. У гострий період інсульту обстежено 22 хворих, яких віднесли до 1-ї групи, протягом першого року після інсульту — 20 осіб (2-га група) і через 1—1,5 року після інсульту — 20 (3-тя група).

Неврологічне обстеження включало оцінку стану хворого за шкалами NIH (National Institutes of Health, USA) і Бартела. Проведено кількісну оцінку скарг пацієнтів за формалізованою 3-бальною шкалою, враховуючи вираженість і частоту виникнення суб'єктивних симптомів. Хворим оглядали очне дно, проводили транс- та екстракраніальну УЗДГ, досліджували показники ліпідного обміну — рівень холестерину, тригліцеридів, а також здійснювали нейропсихологічне тестування. Метою останнього було виявлення когнітивних порушень концентрації уваги, пам'яті, розумової працездатності. Тестування включало коротке дослідження психічного стану: міні-ментал тест (Mini Mental State Examination (MMSE)), батарею лобної дисфункції (FAB), тест малювання годинника — відтворення циферблатів із стрілками.

Додатково до базисного лікування інсульту або його наслідків замість звичайних вазоактивних і нейропротекторних засобів призначали препарат Глоба фітосоми® по 1 капсулі (40 мг GBE) тричі на день протягом місяця з 5-6-го дня після гострого інсульту і з першого дня госпіталізації за умови наявності наслідків і залишкових явищ інсульту. 15 хворих (8 — з малим інсультом, 5 — зі станом після інсульту і 2 — із залишковими явищами після ішемічного інсульту) приймали препарат як монотерапію із 7-8-го дня лікування, при цьому до лікування додавалися лише гіпотензивні препарати та аспірин. Обстеження хворих проводили до початку лікування, через 15 і 30 днів після початку лікування.

Для оцінки вірогідності отриманих результатів проведено статистичну обробку даних із застосуванням методів непараметричної статистики для незалежних та поєднаних вибірок (точного метода Фішера — ТМФ і критерію знаків — КЗ).

Результати та обговорення

У хворих з гострим інсультом у каротидних басейнах переважали скарги на слабкість і оніміння

протилежащих кінцівок різного ступеня вираженості, загальну слабкість, зниження пам'яті. У 5 з 8 хворих з ураженням ПСМА не було активних скарг на порушення рухів, але об'єктивно визначався помірний або виражений парез кінцівок, що розцінено як анозогнозію. У всіх 10 хворих з лівопівкулевим ураженням відзначалися розлади мови — від слабкопомітних до вираженої афазії. За наявності вогнища у ВББ (4 хворих) основними скаргами були запаморочення, головний біль, хиткість при ходьбі на тлі загальної слабкості.

У цілому подібний розподіл скарг був і у 2-й групі хворих, але у пацієнтів з півкулевими ураженнями (14 осіб) додатково були скарги на запаморочення та хиткість при ходьбі. У більшості (18) хворих 3-ї групи з півкулевими ураженнями скарги охоплювали весь спектр суб'єктивних розладів — від слабкості кінцівок і загальної слабкості до запаморочення, зниження пам'яті і шуму в голові, але розлади, за оцінкою пацієнтів, були виражені помірно.

Провідними неврологічними синдромами у хворих з півкулевою локалізацією процесу були центральні геміпарези (80 %), до яких за умови лівопівкулевого ураження додавалися афатичні розлади різного ступеня вираженості (34 %). У пацієнтів з ураженням ВББ домінували атактичні (17 %) та бульбарні синдроми (7 %). У хворій з ураженням ЗМА була виявлена гомонімна геміанопія.

За шкалою NIH хворі з гострим інсультом розподілилися так: з легким неврологічним дефіцитом було 7 пацієнтів ((6,28 ± 0,4) бала), з помірним — 9 ((9,7 ± 0,2) бала), з тяжким — 4 ((14,0 ± 0,7) бала), з дуже тяжким — 2 хворих ((20,0 ± 0,6) бала). У останніх двох пацієнтів спостерігали досить виражену позитивну динаміку зі швидким зниженням кількості балів за шкалою NIH (до (7,0 ± 0,2) бала), що дало змогу включити їх до групи досліджуваних.

Через зрілу катаракту у 6 хворих очне дно не було обстежено. У решти 56 пацієнтів на очному дні спостерігали значне (42 %) і помірне (15,3 %) звуження і склерозування артерій, симптом Салюса II стадії (31,6 %), розширення вен (78 %). Асиметрію кровоплину, за даними транскраніальної УЗДГ, спостерігали у більшості (69 %) пацієнтів, помірне зниження лінійної швидкості кровоплину по магістральних судинах — у половини (49 %) хворих,

Т а б л и ц я 2

Результати психологічного тестування до і після лікування (середні значення балів)

Група	1-ша група			2-га група			3-тя група		
	MMSE	FAB	«Годинник»	MMSE	FAB	«Годинник»	MMSE	FAB	«Годинник»
До лікування	22,5	12,1	6,2	23,8	13,3	7,1	22,6	13,1	7,6
Після лікування	25,8 [#]	15,1 [#]	8,5 [#]	25,7 [*]	15,9 [#]	7,8	24,7 [*]	14,1	7,8
Різниця	3,3 [*]	3,0	2,3 [*]	1,9 [*]	2,6 [*]	0,7 [*]	2,1 [*]	1,0 [*]	0,2

* Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця між показниками двох груп (ТМФ);

[#] статистично значуща ($p < 0,05$) різниця між показниками однієї групи до і після лікування (КЗ).

у 80,6 % пацієнтів зареєстровано зменшення індексу Гослінга, що свідчить про зниження пружно-еластичних властивостей судинних стінок. Рівні холестерину і тригліцеридів були підвищеними у 24 (39 %) пацієнтів.

За шкалою оцінки щоденної активності Бартела, сума балів до лікування у всіх хворих 1-ї групи становила 65—85 балів (у середньому $77,8 \pm 0,8$), в 2-й і 3-й групах у 61 % пацієнтів — 75—90 балів (у середньому $83,4 \pm 0,9$). За результатами тесту MMSE, відзначено порушення когнітивних функцій до 20—23 балів (у середньому $21,8 \pm 0,6$) у 9 хворих 2-ї і 10 — 3-ї групи, до 24—27 балів (у середньому $26,1 \pm 0,3$) — у 11 і 10 хворих 2-ї і 3-ї груп відповідно. Дослідження MMSE проведено лише у 10 пацієнтів з гострим інсультом, виявлено зниження показників до 19—25 балів (у середньому $22,5 \pm 0,7$). За даними FAB тестування і тесту малювання годинника виявлено помірне зниження показників до лікування у пацієнтів всіх груп (табл. 2).

Після лікування спостерігали позитивну суб'єктивну і об'єктивну динаміку в усіх хворих (рис. 1, 2). Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIH у хворих з гострим інсультом після лікування наведена на рис. 3. Кількість пацієнтів з легким ступенем неврологічного дефіциту зростає до 19 осіб, і, відповідно, зменшилася кількість хворих з тяжким і помірним ступенем. Спостерігали підвищення індексу Бартела до 90—95 балів у хворих 1-ї групи і до 95—100 балів — у 2-й і 3-й групах. У всіх хворих, які приймали препарат Гілоба фітосоми як монотерапію, спостерігали позитивну динаміку з регресом основних симптомів (мовні розлади, головний біль, запаморочення, хиткість, шум у голові).

Повторний огляд очного дна після лікування у більшості хворих виявив зменшення калібру вен сітківки, тенденцію до нормалізації діаметра артерій (66 %). Аналіз даних транскраніальної доплерографії засвідчив поліпшення показників церебральної гемодинаміки в усіх трьох групах, однак найістотніші зміни зареєстровані у пацієнтів 2-ї групи. Ці зміни полягали у зменшенні асиметрії кровоплину у 66,7 % пацієнтів, поліпшенні показників пружно-еластичних властивостей судинних стінок (індекси Стюарта та Гослінга) у 55,6 % хворих та зменшенні частоти заре-

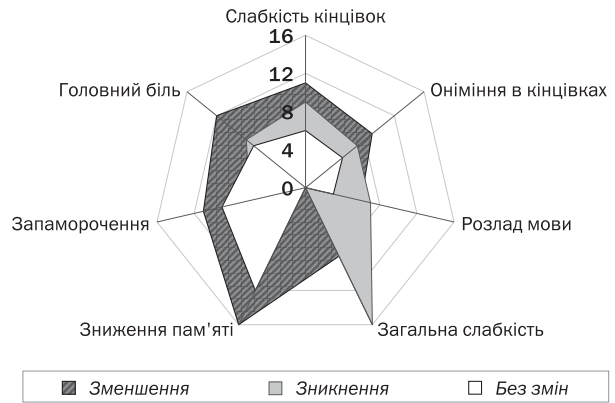


Рис. 1. Динаміка скарг у обстежених хворих після лікування. На осі ординат позначена кількість хворих

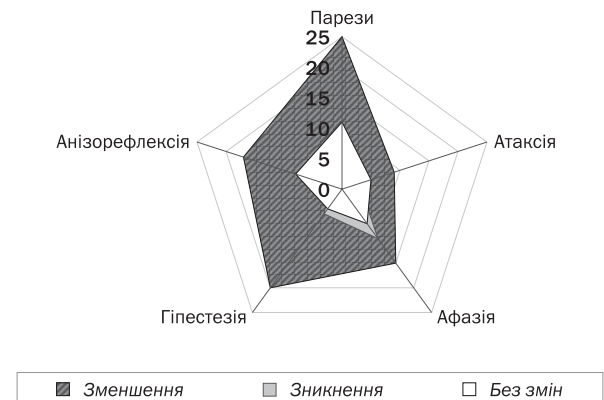


Рис. 2. Об'єктивна динаміка симптомів у хворих після лікування. На осі ординат подана кількість хворих

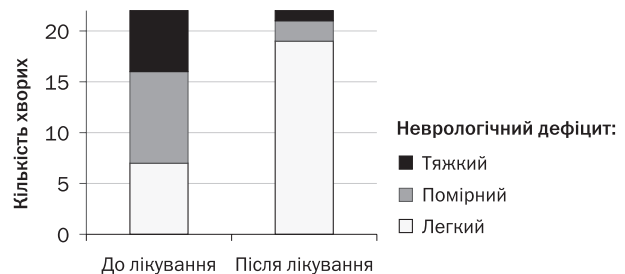


Рис. 3. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIH під впливом лікування у хворих з гострим інсультом

естрованої венозної дисциркуляції в задній черепній ямці на 50 %. У пацієнтів 3-ї групи зменшення асиметрії кровоплину не виявлено, проте зареєстровано поліпшення показників пружно-еластичних властивостей судинних стінок та спостерігалася нормалізація венозного кровоплину.

Вірогідно поліпшилася більшість показників когнітивних функцій (див. табл. 2). Однак найпомітніші зміни спостерігалися у хворих 1-ї та 2-ї груп. Слід зазначити, що у 3-й групі був більшим відсоток хворих віком 70—80 років, що, можливо, впливало на результати тестування.

Література

1. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Фенотропил — ноотропный препарат нового поколения // Судинні захворювання головного мозку.— 2007.— № 1.— С. 49—58.
2. Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты // Міжнар. неврол. журн.— 2007.— № 2 (12).— У друці.
3. Гуляев Д.В., Трещинский А.И. Нейрозащитное лечение при инсульте «Отказаться от использования ... нельзя ... продолжать применение» — Где поставить запятую?! // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 4.— С. 2—9.
4. Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н., Яхно Н.Н. Танакан при дисциркуляторной энцефалопатии // Клин. геронтол.— 1996.— № 4.— С. 51—56.
5. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 3—7.
6. Рудий Р. Гінкго — цілющий релікт // Практична медицина.— 1997.— № 1—2.— С. 43—48.
7. Сапелкин С.В., Федоров Е.Е. Гинкор Форт в лечении больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия.— 2004.— Т. 10, № 2.— С. 69—73.
8. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта // Качество жизни.— 2004.— Т. 4, № 2.— С. 10—12.
9. Скворцова В.И. Лечение острого ишемического инсульта (лекция) // Міжнар. неврол. журн.— 2007.— № 1(11).— С. 21—26.
10. Смоланк В.И. Нейропротекция: возможности терапии ишемического инсульта на основе доказательной медицины // Міжнар. неврол. журн.— 2005.— № 3.— С. 49—51.

Висновки

Препарат Гілоба фітосоми сприяє позитивній суб'єктивній і об'єктивній динаміці в комплексному лікуванні хворих у різні періоди після перенесеного ішемічного інсульту, про що свідчать бальна оцінка неврологічного статусу, зміни судин очного дна, динаміка показників УЗДГ, результати нейропсихологічного тестування.

Кращий ефект спостерігається в ранній період — до року після перенесеного інсульту, проте і в пізніший період відзначається помітна позитивна динаміка після лікування.

11. Соколова Л.Л., Мельник В., Ласкаржевська Н.М. та ін. Ефективність застосування препаратів Гінкго білоба порівняно з пірацетамом у комплексному лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // Ліки України.— 2005.— № 3.— С. 113—115.
12. Спеціальний екстракт Гінкго білоба Egb 761 у лікуванні периферійних артеріальних оклюзійних захворювань (Огляд рандомізованих контрольованих досліджень) // Ліки України.— 2005.— № 2.— С. 47—48.
13. Суслина З.А., Пирадов М.А., Гераскина Л.А. и др. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: Метод. рекомендации.— М., 2000.
14. Трошин В.Д., Густов А.В., Смирнов А.А. Сосудистые заболевания нервной системы: Руководство.— Н. Новгород, 2006.— 538 с.
15. Федина А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) // Судинні захворювання головного мозку.— 2007.— № 1.— С. 42—48.
16. Яворская В.А., Фломин Ю.В. Primum non nocere: о чем нужно помнить, назначая лечение при остром ишемическом инсульте // Судинні захворювання головного мозку.— 2007.— № 2.— С. 3—10.
17. Sacco R. L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the american heart // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 577—617.
18. Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia // JAMA.— 1997.— Vol. 278, N. 16.— P. 1327—1332.

Л.И. СОКОЛОВА, Н.М. ЛАСКАРЖЕВСКАЯ,
А.В. ТИМРИЕНКО, Н.В. СКРИПКА, О.И. ВОРОНОВА

Клиническая эффективность препарата Гилоба фитосомы у больных в разные периоды после ишемического инсульта

Цель — определить и сравнить клиническую эффективность препарата Гилоба фитосомы у больных в разные периоды после ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 62 больных после ишемического инсульта в возрасте от 50 до 80 лет. С острым инсультом было 22 больных (1-я группа), на протяжении первого года после инсульта — 20 пациентов (2-я группа), через 1—1,5 года после инсульта — 20 (3-я группа). Неврологическое обследование включало оценку состояния больного по шкалам NIH и Бартела, исследование глазного дна, транс- и экстракраниальную ультразвуковую доплерографию (УЗДГ), краткое исследование психического статуса (MMSE), батарею лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов. Больным назначали препарат Гилоба фитосомы по 1 капсуле (40 мг) три раза в день в течение месяца.

Результаты. После лечения наблюдали позитивную субъективную и объективную динамику у всех больных, которые прошли курс терапии, возросло количество больных с легкой степенью неврологического дефицита по шкале NIH — 19. Повышение индекса Бартела до 90—95 баллов зафиксировано у больных 1-й группы и до 95—100 баллов — 2-й и 3-й групп. Улучшились показатели церебральной гемодинамики во всех трех группах, однако наиболее значимыми изменения были у пациентов 2-й группы. Достоверно улучшилось большинство по-

казателей когнитивных функций по данным повторного нейропсихологического тестирования. Более заметные изменения наблюдались у больных 1-й и 2-й групп.

Выводы. Прием препарата Гилоба фитосомы способствует положительной объективной и субъективной динамике в комплексном лечении больных в разные периоды после перенесенного ишемического инсульта, о чем свидетельствуют балльная оценка неврологического статуса, изменения сосудов глазного дна, динамика показателей УЗДГ, результаты нейропсихологического тестирования. Лучший эффект наблюдается в ранний период — до года после перенесенного инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лечение, Гилоба фитосомы.

L.I. SOKOLOVA, N.M. LASKARZHEVSKA,
A.V. TYMRYENKO, N.V. SKRYPKA, O.I. VORONOVA

Clinical efficacy of Giloba with phytosomas in patients during different periods after ischemic stroke

The purpose — to define and compare the clinical efficacy of drug Giloba with phytosomas using in patients during different periods after ischemic stroke.

Materials and methods. Clinical examination of 62 patients after ischemic stroke at the age from 50 till 80 years was carried out. There were 22 patients with an acute stroke (1st group), 20 patients during the first year after the stroke (2nd group), 20 patients after 1—1.5 years after the stroke. Neurological examination included patient condition assessment according to NIH and Bartel's scale, eye fundus examination, trans — and extra cranial ultrasound dopplerography (USDG), short-form examination of psychological status, FAB, drawing clock test. Patients were prescribed Giloba with phytosomas 1 capsule (40 mg) three times per day during a month.

Results. After the treatment positive subjective and objective dynamics was observed in all patients who underwent the therapy course. The number of patients with light degree of neurological deficiency according to NIH scale was 19. The increasing of Bartel's indexes was notified in patient from the 1st group till 90—95 and increasing of the same indexes till 95—100 was observed in the rest of the patients. The majority of cognitive functions was improved according to repeated neuropsychological test data. More marked changes were observed in patients from the 2nd and 3rd groups.

Conclusions. The drug Giloba with phytosomas promotes positive subjective and objective dynamics occurrence in patients during different periods after the ischemic stroke. The estimation of neurological status, changes of eye fundus vessels, dynamics of USDG, results of neuropsychological test have proved it. The best effect was observed during the early period — till 1 year after the ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, treatment, Giloba with phytosomas.



С.М. КУЗНЕЦОВА, В.В. КУЗНЕЦОВ,
Ф.В. ЮРЧЕНКО

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт

Цель — изучение влияния антигипоксанта и антиоксиданта мексидола на клиничко-неврологические, биохимические показатели и церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт, в восстановительный период.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование 20 больных пожилого возраста в восстановительном периоде ишемического инсульта, до и после курсового приема мексидола в дозе 4 мл (200 мг) + 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно 1 раз в сутки (7 дней), затем по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 15 дней.

Результаты. После курсового лечения мексидолом у больных в значительной степени уменьшились проявления, обусловленные недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне (шаткость при ходьбе, головокружение), а также головная боль, которая в определенной степени была обусловлена хронической гипоксией. Положительная динамика отмечалась и со стороны вегетативной нервной системы, больные стали менее зависимы от метеорологических изменений, стресса. После лечения наблюдалось снижение раздражительности, улучшились сон, память, настроение. Уровень депрессии у пациентов по геронтологической шкале депрессивности Гамильтона уменьшился. Отмечено также улучшение церебральной гемодинамики, что выразилось в уменьшении толщины комплекса интима — медиа, увеличении линейной систолической скорости кровотока в сосудах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов.

Выводы. Прием мексидола улучшает самочувствие (уменьшает головные боли, головокружение, улучшает сон), память и мнестические функции (по данным результатов теста запоминания 10 слов), уменьшает уровень депрессии (по результатам геронтологической шкалы депрессивности Гамильтона). У больных расширяется диапазон социально-бытовой активности, снижается спастичность, улучшается мозговое кровообращение и активизируются взаимосвязи между гемодинамикой в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного бассейна, что свидетельствует об активизации метаболических процессов мозга.

Ключевые слова: инсульт, метаболизм, церебральная гемодинамика, мексидол.

Мозговой инсульт — одна из основных причин заболеваемости и инвалидизации населения. В Украине заболеваемость инсультом составляет 2,5—3 случая на 1000 населения в год, а постинсультная инвалидизация — 3,2 на 10 000 населения. К трудовой деятельности возвращается 20 % перенесших инсульт. В связи с этим проблема нейрореабилитации имеет большое медико-социальное значение. При восстановительной терапии больных инсультом применяются препараты, обладающие вазоактивным, ноотропным и нейротрофическим действием.

У больных ишемическим инсультом (ИИ) в восстановительный период отмечается снижение кровоснабжения и метаболизма мозга. Это обусловлено изменениями окислительно-восстановительных процессов, угнетением антиоксидантной системы, нарушениями фосфолипидного обмена на уровне клеточных мембран и депрессии отдельных нейромедиаторных систем, в частности ГАМК-эргических [3, 8].

В последнее время для коррекции этих изменений актуальным является применение препаратов, обладающих комплексным действием. К таким

препаратам относится мексидол — антиоксидант с антигипоксантами ноотропными свойствами.

Фармакологическая формула мексидола содержит метаболит цикла трикарбоновых кислот — сукцинат. Препарат обладает антиоксидантным действием за счет повышения активности антигипоксанта ферментов [5], а благодаря наличию в его составе янтарной кислоты способствует улучшению энергетического обмена в клетке. Мощност системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит другие системы энергообразования в организме [2, 9].

Мексидол оказывает нейропротекторное действие при гипоксически-ишемическом поражении, обусловленное его влиянием на биологические мембраны. Он улучшает энергетическое обеспечение клетки за счет оптимизации работы дыхательной цепи митохондрий, что способствует стабилизации клеточной мембраны, уменьшению постгипоксического метаболического ацидоза, активации анаэробными продуктами макрофагов на фоне дефицита кислорода [4].

Антиоксидантные, мембраностабилизирующие, антигипоксанта механизмы действия мексидола определяют его нейротрофические эффекты. За счет влияния препарата на транспорт аминокислот и модуляцию рецепторных бензодиазепиновых, ГАМК-эргических, ацетилхолиновых комплексов повышается нейромедиаторная активность, направленная на восстановление интегративных функций [1].

Мексидол имеет также гиполипидемическое действие, снижает уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности [2].

Таким образом, механизм действия мексидола определяется антиоксидантными свойствами, способностью стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу нейрорецепторов и прохождение ионных токов, улучшать синаптическую передачу и межструктурные взаимосвязи мозга [6].

В последние годы мексидол применяется в лечении больных с разными формами сосудистых заболеваний головного мозга, парциальной эпилепсией, паркинсонизмом, наследственными формами нервно-мышечных заболеваний, черепно-мозговыми травмами [5, 7, 9].

Цель исследования — изучение влияния антигипоксанта и антиоксиданта мексидола на клинико-неврологические, биохимические показатели и церебральную гемодинамику у больных, перенесших ИИ, в восстановительный период.

Материалы и методы

Обследовано 20 пациентов в возрасте от 59 до 75 лет, перенесших атеротромботический ИИ в каротидном бассейне (до 1 года после острого периода) без выраженной кардиальной патологии, находившихся в отделении реабилитации больных, пе-

ренесших нарушение мозгового кровообращения, Института геронтологии АМН Украины. В соответствии с классификацией TOAST больные перенесли атеротромботический патогенетический вариант инсульта. Курсовой прием мексидола проводили по схеме: 4 мл (200 мг) + 100 мл физиологического раствора в/в капельно 1 раз в сутки (7 дней), затем по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 15 дней.

Всем больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (для верификации и локализации размера, характера очага) с помощью аппарата 1,5 T Magnetom vision plus (Siemens). При МРТ головного мозга у всех больных выявлены энцефалопатии сосудистого генеза с очагами ишемии.

Клиническое обследование включало неврологический осмотр и анализ жалоб.

Оценивали объем социально-бытовой активности по шкале Бартела. Для оценки уровня депрессии применяли геронтологическую шкалу депрессивности Гамильтона. Память оценивали при помощи теста запоминания 10 слов.

Изменения показателей церебральной гемодинамики изучали с помощью ультразвукового дуплексного сканирования сосудов головы и шеи на ультразвуковой установке Philips EnVisor до и после курсового приема мексидола.

Результаты и обсуждение

Больные, перенесшие ИИ в бассейне внутренней сонной артерии, до лечения предъявляли жалобы на головные боли, головокружение, быструю утомляемость. На фоне лечения мексидолом значительно сократились интенсивность и количество жалоб (таблица).

После курсового лечения мексидолом у больных значительно уменьшились проявления, обусловленные недостаточностью кровообращения в

Т а б л и ц а
Динамика жалоб пациентов, получавших мексидол (в процентах от общего количества)

Жалоба	До лечения	После лечения
Головная боль	95	60
Головокружение	70	35
Пошатывание при ходьбе	65	40
Снижение слуха	40	35
Шум в голове	75	55
Утомляемость	100	60
Раздражительность	90	60
Эмоциональная лабильность	85	65
Метеочувствительность	95	55
Снижение памяти	90	65
Нарушение сна	50	40

вертебрально-базиллярном басейне (шаткость при ходьбе, головокружение), а также головная боль, которая в определенной степени была обусловлена хронической гипоксией. Положительную динамику отмечали и со стороны вегетативной нервной системы, больные стали менее зависимы от метеорологических изменений, стресса. После лечения наблюдали снижение раздражительности, улучшение сна, памяти, настроения. Уровень депрессии у пациентов по геронтологической шкале депрессивности Гамильтона уменьшился (до лечения — $11,33 \pm 0,03$, после — $7,53 \pm 0,02$, $p < 0,01$). Под влиянием мексидола у пациентов отмечали активизацию мнестических процессов. Так, начальное и умеренное снижение когнитивных функций до лечения наблюдалось у 75 % больных, после лечения — у 61 %. Данные количественного определения степени снижения (тест на запоминание 10 слов) также указывали на улучшение памяти (до лечения — $77,72 \pm 0,1$, после — $91,86 \pm 0,3$, $p < 0,01$). При анализе динамики неврологических симптомов за период лечения мексидолом отмечена тенденция к снижению спастичности в паретичных конечностях, уменьшение выраженности пирамидной недостаточности, некоторое увеличение мышечной силы и расширение диапазона социально-бытовой активности (индекс Бартела вырос с $81,2 \pm 3,51$ до $93,1 \pm 3,01$; $p < 0,01$).

Анализ состояния церебральной гемодинамики у больных до лечения показал увеличение толщины комплекса интима — медиа (КИМ) в общей сонной артерии (ОСА), наличие снижения линейной систолической скорости кровотока (ЛССК) и увеличение индексов резистентности и периферического сопротивления (RI и PI) в отдельных сосудах каротидного и вертебрально-базиллярного (ВББ) бассейнов. Под влиянием курсового приема мексидола у больных, перенесших ИИ, отмечали улучшение церебральной гемодинамики, что выражалось в уменьшении толщины КИМ, как в ипсилатеральной (до лечения — $0,97 \pm 0,01$, после — $0,89 \pm 0,02$), так и в гетеролатеральной ОСА (до лечения — $1,04 \pm 0,01$, после — $0,98 \pm 0,02$); увеличении ЛССК в сосудах каротидного бассейна и ВББ. Так, ЛССК увеличилась в ипсилатеральной ОСА ($73,89 \pm 0,14$ — до лечения, $77,91 \pm 0,2$ — после лечения; $p < 0,05$), в гетеролатеральных ПА (соответственно $36,57 \pm 0,17$ и $40,24 \pm 0,2$; $p < 0,05$) и задней мозговой артерии (соответственно $49,95 \pm 0,21$ и $58,90 \pm 0,18$; $p < 0,05$). У больных также отмечалось снижение индексов резистентности и периферического сопротивления в ипсилатеральной ОСА (RI до лечения — $0,76 \pm 0,01$, после — $0,72 \pm 0,015$; PI — соответственно $1,65 \pm 0,14$ и $1,51 \pm 0,15$).

У 80 % больных до лечения была констатирована различной степени выраженности венозная дисциркуляция во внутричерепных венах и дилатация яремных или позвоночных венозных сплете-

ний. Мексидол снижал линейную скорость кровотока по венам Галена (до лечения — $38,2 \pm 2,64$, после — $26,7 \pm 3,15$).

Анализ показателей липидного обмена и свертывающей системы крови у больных, перенесших ИИ, до и после приема мексидола свидетельствовал только о статистически достоверном снижении фибриногена (до лечения — $3,31 \pm 0,04$, после — $3,07 \pm 0,07$) и протромбинового индекса (до лечения — $83,03 \pm 0,21$, после — $75,21 \pm 0,19$). Содержание общего холестерина и липопротеидов низкой и очень низкой плотности имело лишь некоторую тенденцию к снижению.

Учитывая то, что диапазон взаимосвязи уровня гемодинамики в экстракраниальных каротидных сосудах с гемодинамикой в интракраниальных в определенной степени характеризует активность метаболических процессов в ЦНС [10], для оценки влияния мексидола на метаболические процессы был проведен анализ структурной взаимосвязи между гемодинамическими показателями в ОСА и интракраниальных сосудах каротидного бассейна и ВББ. Отмечено увеличение ЛССК в ипсилатеральной ОСА, а также в гетеролатеральных ПА и задней мозговой артерии. На рисунке представлена структура корреляционных связей между гемодинамическими показателями в экстра- и интракраниальных сосудах у больных, перенесших ИИ, до и после курсового приема мексидола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием мексидола у больных значительно увеличивается количество корреляционных связей между гемодинамическими показателями в ОСА и в интракраниальных сосудах каротидного бассейна. Так, до приема препарата фоновая структура корреляционных связей характеризовалась наличием только положительных корреляций между показателями периферического сопротивления (PI) в гетеро- и гомолатеральных ОСА и ЛССК в обеих задних мозговых артериях. После курсового лечения мексидолом более чем в два раза увеличилось количество корреляционных связей и расширился диапазон взаимосвязей гемодинамики в интракраниальных сосудах (в передней и средней мозговых артериях) с гемодинамикой в ОСА. Тип увеличения корреляционных взаимосвязей свидетельствует о том, что курсовой прием мексидола усиливает кровоснабжение мозга за счет каротидного бассейна.

Выводы

У больных ИИ в восстановительный период мексидол уменьшает проявления диффузной и очаговой цереброваскулярной недостаточности, что характеризуется уменьшением интенсивности и частоты головной боли, головокружения, улучшением сна, памяти, повышением эмоционального уровня и мнестических функций. У больных расширяется диапазон социально-бытовой активности,

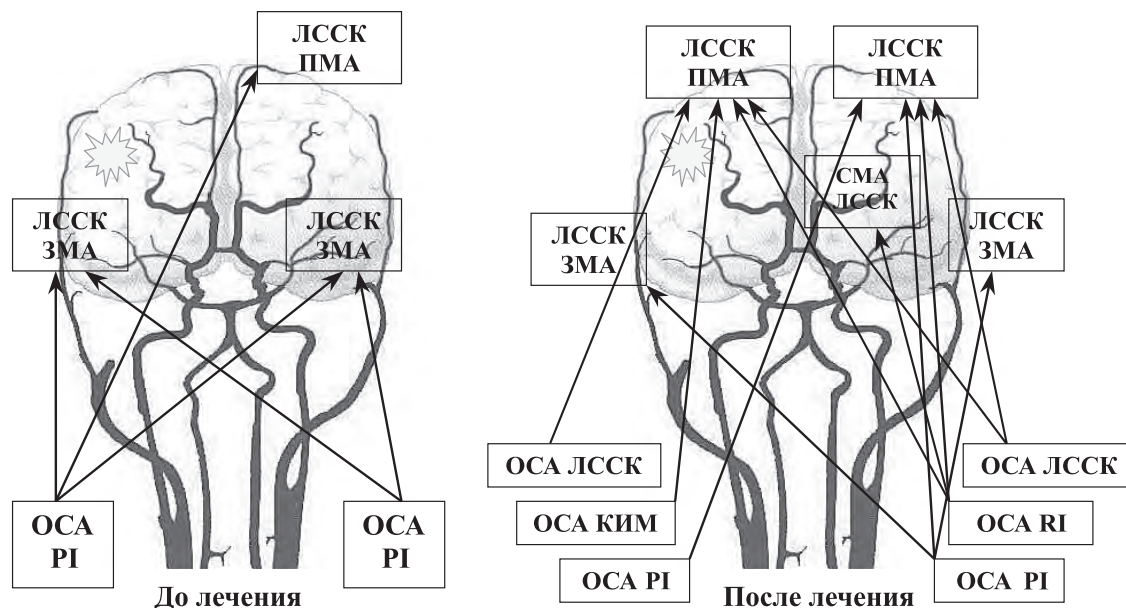


Рисунок. Портреты корреляционных взаимосвязей между гемодинамическими показателями в сосудах экстракраниального и интракраниального отделов каротидного бассейна до и после курсового приема мексидола у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт: ПМА — передняя мозговая артерия, ЗМА — задняя мозговая артерия, СМА — средняя мозговая артерия

снижается спастичность, улучшается мозговое кровообращение и активизируются взаимосвязи между гемодинамическими показателями в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного бассейна, что свидетельствует об активизации метаболических процессов мозга.

Учитывая многокомпонентное регулирующее влияние мексидола на эмоционально-мнестические функции, уровень социально-бытовой активности, применение данного препарата в системе реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ИИ, является целесообразным.

Литература

1. Астахов С.В. Возможности антиоксидантной терапии в ограничении вторичного повреждения мозга у нейрореанимационных больных // Бюл. эксперимент. биол. и мед.— М.: Медицина, 2006.— С. 176—178.
2. Воронина Т.А. Мексидол. Отечественный препарат нового поколения, основные эффекты, механизм действия, применение // Журн. неврологии и психиатрии.— 2003.— № 5.— С. 34—38.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2001.— 586 с.
4. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / Ин-т биол. мед. химии РАМН.— 1995.— Т. 4, № 2.— С. 73—85.
5. Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Сайкова Л.А. Применение мексидола в лечении больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями // Бюл. эксперимент. биол. и мед.— М.: Медицина, 2006.— С. 22—27.

6. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. Мексидол в комплексной терапии инсульта у лиц трудоспособного возраста // Матер. науч.-практ. конф. по неврологии.— М., 2005.— Т. 1.— С. 215—224.
7. Любашина О.В., Бобахо В.В. Антиоксидантная терапия инсульта на догоспитальном и госпитальном этапах // Матер. науч.-практ. конф. по неврологии.— М., 2000.— Т. 1.— С. 148—154.
8. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде // Журн. неврологии и психиатрии.— 2006.— № 18.— С. 47—54.
9. Суслина З.А., Смирнова И.И. и др. // Лечение нервных болезней.— 2002.— Т. 3, № 3.— С. 28—34.
10. Alexandrov A.V. Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment.— NY: Blackwell Publishing, 2003.— 267 p.

С.М. КУЗНЕЦОВА, В.В. КУЗНЕЦОВ, Ф.В. ЮРЧЕНКО
Мексидол у реабілітації хворих похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт

Мета — вивчення впливу антигіпоксанта та антиоксиданту мексидолу на клініко-неврологічні, біохімічні показники і церебральну гемодинаміку хворих, які перенесли ішемічний інсульт, у відновлювальний період.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 20 хворих похилого віку у відновлювальний період ішемічного інсульту, до та після курсового прийому препарату мексидол у дозі 4 мл (200 мг) + 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу (7 днів), потім по 2 таблетки 2 рази на добу протягом 15 днів.

Результати. Після курсового лікування мексидолом у хворих значною мірою зменшилися вияви, зумовлені недостатністю кровообігу у вертебрально-базиллярному басейні (хиткість при ходьбі, запаморочення), а також головний біль, що деякою мірою був зумовлений хронічною гіпоксією. Позитивну динаміку відзначали і з боку вегетативної нервової системи, хворі стали менш залежні від метеорологічних змін, стресу. Після лікування спостерігалось зниження дратівливості, покращилися сон, пам'ять, настрої. Рівень депресії в пацієнтів за геронтологічною шкалою депресивності Гамільтона зменшився. Відзначено також поліпшення церебральної гемодинаміки, що виражалось в зменшенні товщини комплексу інтима — медіа, збільшенні лінійної систолічної швидкості кровоплину в судинах каротидного і вертебрально-базиллярного басейнів.

Висновки. Прийом мексидолу поліпшує самопочуття (зменшує головний біль, запаморочення, поліпшує сон), пам'ять і мнестичні функції (за даними результатів тесту запам'ятовування 10 слів), зменшує рівень депресії (за результатами геронтологічної шкали депресивності Гамільтона). У хворих розширюється діапазон соціально-побутової активності, знижується спастичність, поліпшується мозковий кровообіг і активізуються взаємозв'язки між гемодинамікою в екстра- й інтракраніальних судинах каротидного басейну, що свідчить про активізацію метаболічних процесів мозку.

Ключові слова: інсульт, метаболізм, церебральна гемодинаміка, мексидол.

S.M. KUZNETSOVA, V.V. KYZNETSOV, F.V. JURCHENKO

Mexidol in the rehabilitation of aged people after ischemic stroke

The purpose — to study the antihypokasant and antioxidant mexidol influence on clinical-neurological, biochemical indexes and cerebral hemodynamic in patients after the ischemic stroke during the rehabilitation.

Materials and methods. Clinical-neurological examination of 20 aged patients during the rehabilitation after the IS was carried out. They underwent the course of mexidol therapy in the dose of 200 mg + 100 ml of physiological solution intravenous dropped once a day (7 days), then 2 pills twice a day during 15 days.

Results. After the course the manifestations caused by blood insufficiency in vertebral-basilar region (difficulties in moving, dizziness) and headache declined. Vegetative nervous system dynamic was positive, patients became less meteorological changes and stress dependant. The irritation decrease was observed, sleep, memory and mood stabilized. Depressive level according to gerontologic Hamilton's scale decreased. Cerebral hemodynamic improved, and that was marked by thickness decreasing of intima-media complex and increasing of linear systolic speed of bloodstream in vessels of carotid and vertebral-basilar regions.

Conclusions. Mexidol improves the patient condition, memory (patient can memorize 10 words), sleep, decreases depression level. The range of social-living activity spreads, spasmodic condition decreases, cerebral circulation improves, interconnections between hemodynamic in extra- and intracranial vessels of carotid region activate. That is the evidence of cerebral metabolic process activation.

Key words: insult, metabolism, cerebral hemodynamic, mexidol.



Т.М. КОВАЛЕНКО, І.О. ОСАДЧЕНКО, Г.Г. СКИБО

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Дослідження дії ароматичних амінокислот при експериментальній ішемії мозку

Мета — вивчення можливого нейропротекторного впливу амінокислоти феніланіну (L-Phe) та її похідного — 3,5-дибром-L-тирозину (DBrT), які виявляють антиглутаматну дію, на нейрони зони СА1 гіпокампа при ішемії мозку в експериментах *in vivo*.

Матеріали та методи. Ішемію мозку моделювали у щижанок монгольських шляхом перетискання обох сонних артерій протягом 7 хв. Вводили L-Phe та DBrT перед та одразу після ішемії протягом 2 год. Критерієм ушкоджуючої дії був стан нейронів зони СА1 гіпокампа на 7-му добу після ішемії-реперфузії.

Результати. При застосуванні L-Phe в умовах експериментальної ішемії мозку було виявлено збільшення на 30 % кількості пірамідних нейронів, які виживали на 7-му добу після ішемії, що свідчить про наявність потенційних нейропротекторних властивостей L-Phe.

Висновки. На основі аналізу впливу L-Phe на виживання пірамідних нейронів у зоні СА1 гіпокампа в умовах експериментальної ішемії мозку можна зробити висновок, що застосування L-Phe значно зменшує ступінь ушкодження нейронів. Виявлений нейропротекторний вплив L-Phe потребує подальших досліджень для з'ясування можливості використання ароматичних амінокислот у клінічній практиці з метою запобігання ішемічним ушкодженням мозку.

Ключові слова: ішемія мозку, зона СА1 гіпокампа, L-феніланін, нейропротекція.

Останніми роками спостерігається зростання частоти гострих порушень мозкового кровоплину. У більшості країн інсульт посідає друге-третє місце в структурі загальної смертності населення, в Україні — третє, поступаючись серцево-судинним та онкологічним захворюванням. Таким чином, церебральний інсульт є проблемою надзвичайної медичної та соціальної значущості.

Дослідження останніх двох десятиріч дали початок новому етапу в розумінні процесів пошкодження тканини мозку внаслідок гострої церебральної ішемії. Ведеться постійний пошук ефективних нейропротекторних засобів, які можуть впливати на основні патогенетичні механізми: глутаматну ексайтотоксичність, порушення іонного обміну, оксидантний стрес. Згідно з глутаматно-кальцієвою теорією пошкодження нервової тканини при ішемії, провідну роль у розвитку ішемічного ураження відіграє нейромедіатор глутамат [3], який у надлишкових кількостях цитотоксично впливає на структуру мозку. Тому одним із перспективних напрямків

розробки нейропротекторних препаратів є пошук речовин, які мають кілька механізмів впливу на динаміку ушкодження, тобто виявляють антиглутаматну, антиоксидантну, антирадикальну та іншу дію.

Останнім часом у дослідях *in vitro* було встановлено, що ароматичні амінокислоти, а саме L-феніланін (L-Phe), здатні знижувати вивільнення глутамату, бути конкурентними антагоністами глутаматних рецепторів [4, 5], а також виявляти нейропротекторну дію. Такі його властивості пояснюють частково конкурентним зв'язуванням глутаматних рецепторів, а частково — антиоксидантними властивостями цієї сполуки [1].

Мета дослідження — вивчення впливу L-Phe та його похідних на нейрони зони СА1 гіпокампа при ішемії мозку в експериментах *in vivo*.

Матеріали та методи

При виконанні роботи дотримувалися міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експери-

ментальних та інших наукових цілях (European convention, Strasbourg, 1986). Для моделювання експериментальної ішемії мозку використовували піщанок монгольських (*Meriones unguiculatus*) через специфічні особливості будови кровоносної системи головного мозку цих тварин, а саме, недорозвинене Вілізієве коло. У піщанок достатньо перетиснути обидві загальні сонні артерії для створення моделі ішемічного ураження мозку [6].

Вивчення впливу ароматичних амінокислот та їхніх похідних було проведено на 24 статевозрілих самцях піщанок масою 70—90 г. Тварин було розподілено на чотири групи: 1-ша (контрольна група) — псевдооперовані тварини; 2-га — тварини, в яких моделювали ішемію мозку; 3-тя — тварини з ішемією, яким вводили L-Phe; 4-та — тварини з ішемією, яким вводили 3,5-дибром-L-тирозин (DBrT) — ендогенний галогеновий дериват ароматичної амінокислоти L-Phe. Готували розчин цих речовин 12 ммоль на фізіологічному розчині і вводили тваринам по 0,5 мл внутрішньоочеревинно перед початком ішемії та одразу після початку реперфузії мозку, а потім дозовано 8 разів по 0,25 мл протягом наступних 2 год, імітуючи тривалу крапельну інфузію розчинів препаратів [5].

Для створення моделі ішемії мозку тварин попередньо наркотизували внутрішньом'язовим введенням каліпсолу (75 мг/кг) та ксилазину (2 мг/кг), робили поздовжній розтин шкіри на шії та тупе розшарування підшкірно-жирової тканини та м'язів з наступним відпрепаруванням обох загальних сонних артерій. За допомогою атравматичних мікрозатискачів перетискували обидві загальні сонні артерії (оклюзія) протягом 7 хв, потім їх знімали, після чого кровоплин відновлювався (реперфузія). Після операційну рану обробляли порошком стрептоциду, зашивали поліамідним шовним матеріалом і обробляли шкіру 5 % спиртовим розчином йоду.

На 7-му добу після оклюзії брали матеріал для структурних досліджень. Попередньо тварин анестезували ефіром і проводили фіксацію методом транскардіальної перфузії 4 % розчином параформальдегіду і 2,5 % розчином глютаральдегіду на 0,1 моль фосфатному буфері, рН — 7,4. Виділений гіпокамп розрізали на поперечні зрізи товщиною ~400 мкм і дофіксували у цьому ж розчині 1,5 год, а потім у 1 % OsO₄ протягом 1 год. Тканину заливали в епоксидні смоли (Epon — Araldit) за загальноприйнятою методикою. Напівтонкі зрізи товщиною ~1 мкм, пофарбовані толуїдиновим синім та крезилвіолетом, вивчали на світлооптичному рівні та проводили морфометричний аналіз одержаних препаратів за допомогою комп'ютерної системи аналізу зображень Image Tool та BIOQUANT (R&M Biometrics, США). Підраховували відносну кількість ушкоджених та неушкоджених нейронів у зоні CA1 гіпокампа на 1 мм довжини пірамідного шару [7] після ішемії та після ішемії із застосуванням L-Phe та DBrT порівняно з контролем.

Результати та обговорення

Детальний аналіз структурних змін у зоні CA1 гіпокампа при короткочасній експериментальній ішемії мозку був проведений нами у попередніх дослідженнях [2]. Оскільки популяція нервових клітин у гіпокампі має специфічне просторове місцерозташування (тіла нейронів розташовані у вигляді довгої вузької смужки в пірамідному шарі), це дає можливість аналізувати ситуативні зміни у структурі гіпокампа і підраховувати за допомогою комп'ютерної системи аналізу зображень кількість тіл нейронів на одиницю довжини пірамідного шару.

У контрольних тварин пірамідні нейрони в зоні CA1 розташовувалися у вигляді шару завширшки 3—5 клітин, тіла яких мали велике світле округле ядро з добре розрізняваними одним чи двома ядерцями та вузьку смужку дещо темнішої цитоплазми навколо ядра (рис. 1, А).

Морфологічний аналіз засвідчив, що через 7 діб після 7-хвилинної оклюзії сонних артерій у зоні CA1 гіпокампа спостерігався найвищий рівень відстроченої загибелі нейронів — 90,2 %. Початкові зміни в нейронах у вигляді набрякання, просвітлення цитоплазми і збільшення об'єму клітин та ядер світлооптично виявлялися вже через 1 добу після ішемії, а з 3-ї доби спостерігали нейродегенеративні зміни пірамідних нейронів, які критично наростали до 7-ї доби. У цей період переважали явища некротичної загибелі нейронів зони CA1 гіпокампа (рис. 1, Б). Нейрони, які мали ознаки каріопікнозу, каріорексису та цитолізу або світлооптично виглядали гіперхромними, з погано розрізняваними ядрами, зменшеними розмірами тіла, розглядали як такі, що загинули. Їхні тіла були оточені пустотами, що призводило до значного розрідження в пірамідному шарі та зменшення його ширини внаслідок дегенерації значної частини нейронів разом з апікальними дендритами.

Серед пошкоджених клітин траплялися також апоптотичні зміни нейронів у вигляді фрагментації ядер з утворенням апоптотичних тілець. Нейропіль мав губчастий вигляд, його структури мали світлі вакуолі та темні гранули. Лише незначна частина клітин у зоні CA1 гіпокампа в ішемізованих тварин виглядала неушкодженою, тобто ці клітини мали добре розрізняване ядро, цитоплазму, хоча виглядали вони дещо набряклими.

У досліджуваних груп тварин підраховували кількість неушкоджених та ушкоджених клітин. Клітини, які загинули, не підраховували через неможливість відрізнити їх від активованих гліальних клітин.

На 7-му добу після ішемії в зоні CA1 спостерігали масову загибель нейронів, неушкодженими залишалися лише 10 % клітин порівняно з контролем (рис. 2).

Після введення L-Phe було виявлено збільшення на 30 % кількості пірамідних нейронів, виживших на 7-му добу після ішемії. Неушкоджені нерво-

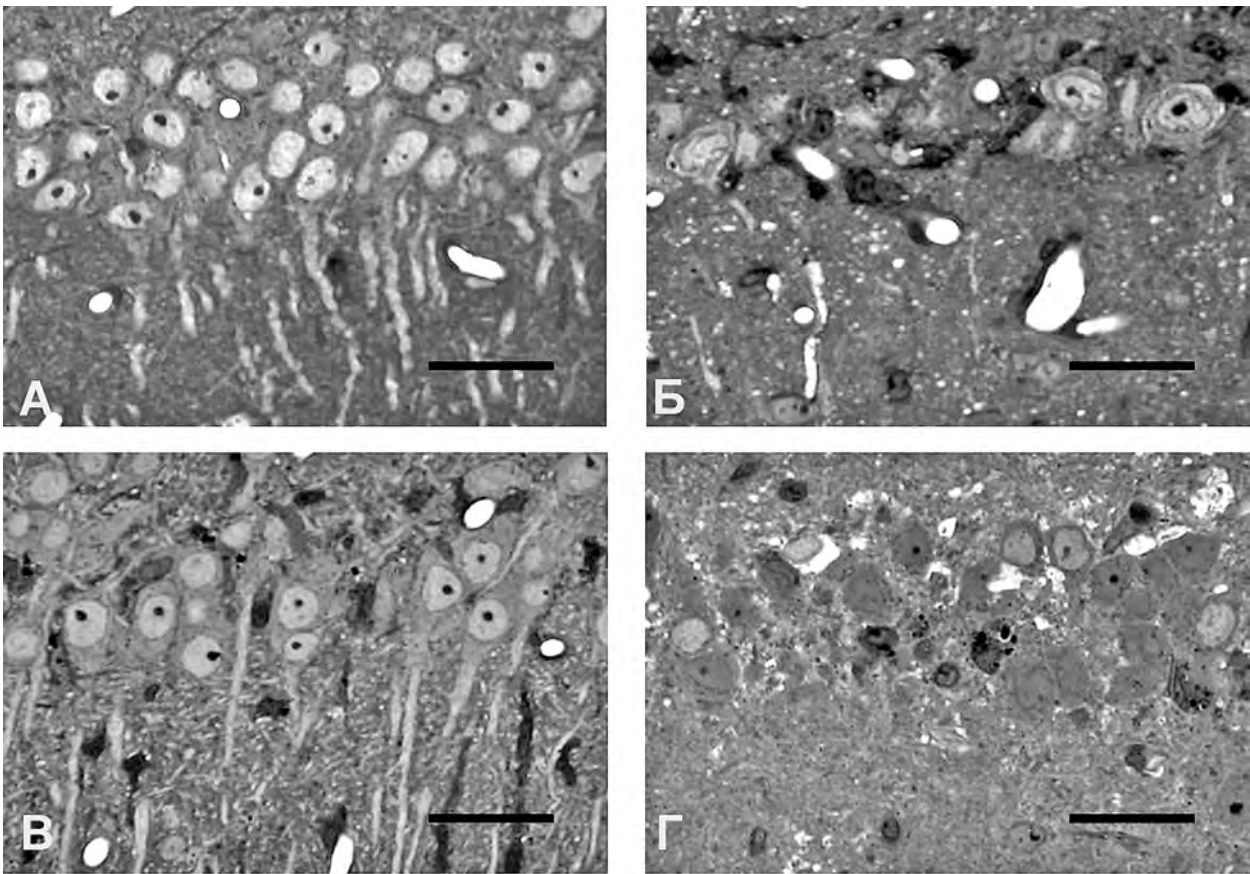


Рис. 1. Фрагменти зони СА1 гіпокампа у піщанок (напівтонкі зрізи, забарвлення толуїдиновим синім і крезилвіолетом): А — контроль; Б — ішемія; В — введення L-Phe при ішемії; Г — введення DBrT при ішемії. Шкала — 50 мкм

ві клітини у тварин цієї групи мали чітко виражені плазматичну та ядерну мембрани, ядерце, апікальні дендрити. Соматонейрони були дещо збільшеною (рис. 1, В), що може свідчити про їхнє набрякання. Однак структурно ця найуразливіша до ішемії зона гіпокампа була більше збереженою при введенні L-Phe.

Іншу картину спостерігали при введенні DBrT: близько 15 % нейронів були ушкодженими, решта клітин загинула (рис. 1, Г, 2). Така негативна дія DBrT на виживання нейронів при ішемії не зовсім зрозуміла, однак можна припустити, що цей вплив може бути пов'язаний із поганою розчинністю цієї

сполуки, тому для поліпшення її дії слід застосовувати значну кількість луку. Ці питання потребують подальших досліджень.

Останніми роками було встановлено, що деякі ароматичні амінокислоти (фенілаланін, тирозин) та їхні похідні мають антиглутаматергічні властивості [4, 5]. На гіпокампальній та кортикальній дисоційованій культурі показано, що L-Phe спричиняє селективне зворотне зниження функції іонотропних глутаматних рецепторів у збуджувальних синапсах. Припускають, що це пов'язано з конкуренцією за гліцинів'язуючу ділянку NMDA-рецепторів та глутаматзв'язуючий сайт AMPA/каїнатних рецепторів, а

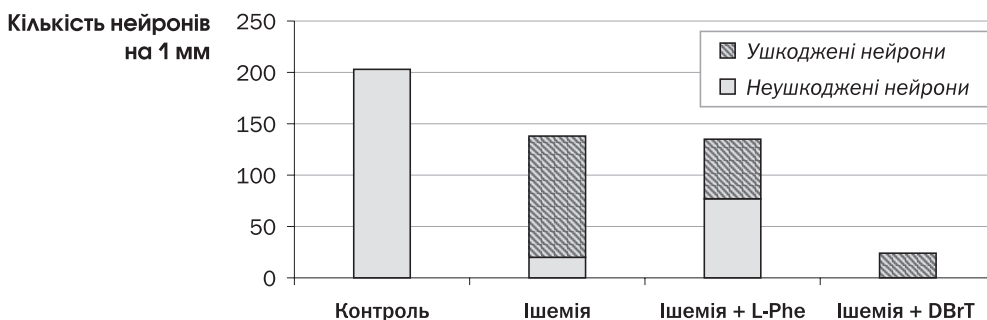


Рис. 2. Зміни кількісного співвідношення непошкоджених та пошкоджених нейронів на 1 мм довжини зони СА1 гіпокампа у піщанок монгольських після ішемії та після ішемії з введенням L-Phe та DBrT

також зі зниженням вивільнення глутамату. Ймовірно, ці особливості L-Phe можуть запобігати цитотоксичному впливу надлишку збуджуючих амінокислот, зокрема глутамату, на структури мозку, що може зумовлювати його потенційну нейропротекторну дію при ішемії мозку.

Висновки

1. Результати досліджень свідчать про те, що після 7-хвилинної експериментальної ішемії мозку і наступної реперфузії у зоні CA1 гіпокампа піщанок з 3-ї по 7-му добу відбувається масова відстрочена загибель нейронів, неушкодженими залишаються лише 10 % клітин порівняно з контролем.

2. При аналізі впливу L-Phe на виживання пірамідних нейронів у зоні CA1 гіпокампа в умовах експериментальної ішемії мозку було виявлено збільшення на 30 % кількості пірамідних нейронів,

які виживали на 7-му добу після ішемії, що свідчить про наявність нейропротекторних властивостей у L-Phe. Виявлений нейропротекторний вплив L-Phe потребує подальших досліджень для з'ясування можливості використання ароматичних амінокислот у клінічній практиці з метою запобігання ішемічним ушкодженням мозку.

3. Дослідження на моделі двосудинної оклюзії судин головного мозку піщанок дають можливість продовжити вивчення механізмів ішемічного ушкодження нервової тканини. Запропоновану модель можна використовувати для тестування різноманітних фармакологічних агентів з метою запобігання або зупинення пошкодження та загибелі нейронів. Одержані результати є досить перспективними для практичної медицини і потребують подальших досліджень із застосуванням сучасних методів.

Література

1. Малярєвський П.Ю., Лушнікова І.В., Воронін К.Ю. та ін. Проективна дія L-фенілаланіну в умовах експериментальної ішемії мозку на моделі культивованих зрізів гіпокампа // Запорозж. мед. журн.— 2005.— № 6.— С. 102—105.
2. Скибо Г.Г., Коваленко Т.М., Осадченко І.О. та ін. Структурні зміни в гіпокампі при експериментальній ішемії мозку // Укр. неврол. журнал.— 2006.— № 4.— С. 38—44.
3. Bullock R., Zauner A., Woodward J., Young H.F. Massive persistent release of excitatory amino acids following human occlusive stroke // Stroke.— 1995.— Vol. 26, N 11.— P. 2187—2189.

4. Glushakov A.V., Dennis D.M., Morey T.E. et al. Specific inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons by L-phenylalanine at concentrations observed during phenylketonuria // Mol. Psychiatry.— 2002.— Vol. 7.— P. 359—367.
5. Kagiya T., Glushakov A.V., Sumners C. et al. Neuroprotective action of halogenated derivatives of L-phenylalanine // Stroke.— 2004.— Vol. 35, N 5.— P. 1192—1196.
6. Kato R., Araki T., Kogure K. et al. Sequential cerebral blood flow changes in short-term cerebral ischemia in gerbils // Stroke.— 1990.— Vol. 21.— P. 1346—1349.
7. Kirino T., Tamura A., Sano K. Selective vulnerability of the hippocampus to ischemia — reversible and irreversible types of ischemic cell damage // Progress in Brain Res.— 1985.— 63.— P. 39—58.

Т.Н. КОВАЛЕНКО, И.А. ОСАДЧЕНКО, Г.Г. СКИБО

Исследование действия ароматических аминокислот при экспериментальной ишемии мозга

Цель — изучение возможного нейропротекторного влияния аминокислоты фенилаланина (L-Phe) и ее производного — 3,5-дибром-L-тирозина (DBrT), которые проявляют антиглутаматное действие, на нейроны зоны CA1 гиппокампа при ишемии мозга в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы. Ишемию мозга моделировали у песчанок монгольских путем пережатия обеих сонных артерий на протяжении 7 мин. Вводили L-Phe и DBrT перед и сразу после ишеми на протяжении 2 ч. Критерием повреждающего действия было состояние нейронов зоны CA1 гиппокампа на 7-е сутки после ишемии-реперфузии.

Результаты. При использовании L-Phe в условиях экспериментальной ишемии мозга было выявлено увеличение на 30 % количества пирамидных нейронов, которые выживали на 7-е сутки после ишемии, что свидетельствует о наличии потенциальных нейропротекторных свойств L-Phe.

Выводы. На основании анализа влияния L-Phe на выживание пирамидных нейронов в зоне CA1 гиппокампа в условиях экспериментальной ишемии мозга можно сделать вывод, что использование L-Phe значительно уменьшает степень повреждения нейронов. Выявленное нейропротекторное влияние L-Phe требует дальнейших исследований для выяснения возможностей использования ароматических аминокислот в клинической практике с целью предотвращения ишемических повреждений мозга.

Ключевые слова: ишемия мозга, зона CA1 гиппокампа, L-фенилаланин, нейропротекция.

T.M. KOVALENKO, I.O. OSADCHENKO, G.G. SKYBO

Study of aromatic amino acids action at the experimental brain ischemia

The purpose — to study neuron-protector influence of phenylalanine amino acid (L-Phe) and its derivatives — 3,5 dibromide L-thyrozine (DBrT) with anti glutamatic action on the neurons from the zone CA1 of hippocamp at the experimental brain ischemia.

Materials and methods. Cerebral ischemia was modeled in rats by means of pressing of both carotid arteries during 7 min. L-Phe and DBrT were introduced before and after the ischemia during 2 hours. The neurons condition from the zone CA1 of hippocamp on the 7th day after the ischemia was defined as the impairment criteria.

Results. During the application of L-Phe at experimental cerebral ischemia the number of pyramided neurons has increased on 30 %. These neurons were alive on the 7th day after the ischemia. This is the evidence of the presence of potential neuron-protector properties of L-Phe.

Conclusions. The examination of L-Phe influence has determined that the application of L-Phe decreases neuron impairment degree. The studying of neuron-protector influence of L-Phe should be continued to find out the opportunity of aromatic amino acids application in clinics in order to prevent ischemic impairments.

Key words: cerebral ischemia, zone CA1 of hippocamp, L-phenylalanine, neuroprotection.

М.А. КУКУШКИН, В.С. СМИРНОВА,
А.А. ТИХОНОВСКИЙ, А.В. КИСЕЛЕВ

ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
ГОУ ВПО «Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова»

Габапентин препятствует развитию толерантности к морфину *

Мы привыкли к тому, что боль является наиболее частым симптомом, сигнализирующим о развитии какого-либо заболевания, и устранение основной проблемы сопровождается исчезновением боли. Однако в последние два десятилетия во многих странах мира наблюдается неуклонный рост числа хронических болевых синдромов. Врачи сталкиваются с ситуацией, при которой идентификация и устранение повреждения тканей не приводят к устранению болевого синдрома. Боль из симптома, выполняющего физиологическую сигнальную функцию, трансформируется в хронический болевой синдром.

Среди хронических болевых синдромов наибольшее распространение получили боли в спине, головные боли, боли у онкологических больных, артралгии, невропатические боли. Эффективность лечебных мероприятий при терапии болевого синдрома во многом зависит от выбора терапевтических средств, которые должны иметь не симптоматическую, а патогенетическую направленность.

На основании этиопатогенеза все болевые синдромы подразделяют на три основные группы: соматогенные (ноцицептивные), неврогенные (невропатические) и психогенные [12].

Болевые синдромы, возникающие вследствие активации ноцицепторов при травме, воспалении, ишемии, растяжении тканей, относят к соматогенным болевым синдромам. В клинике среди них выделяют: посттравматический и послеоперационный болевые синдромы, боли при воспалении суставов, мышц, боли у онкологических больных, боли при желчнокаменной болезни и многие другие [10].

Развитие неврогенных болевых синдромов происходит в условиях повреждения структур пе-

риферической или центральной нервной систем, участвующих в проведении ноцицептивных сигналов [4, 7]. К таким болевым синдромам относятся невралгии, комплексный региональный болевой синдром, фантомно-болевой синдром, болевые моно- или полиневропатии, деафферентационные боли (при повреждении дорсальных корешков спинного мозга), центральные боли (у пациентов с сирингомиелией, рассеянным склерозом, инсультами) [2, 5, 7].

Психогенные болевые синдромы возникают вне зависимости от структурных соматических, висцеральных или невралгических повреждений и в большей степени определяются участием в формировании ощущения боли психических факторов.

Для терапии соматогенных болевых синдромов, как правило, используют нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические и/или наркотические анальгетики. Препаратами выбора при лечении неврогенных болевых синдромов являются антиконвульсанты и антидепрессанты, подавляющие эктопическую активность в периферических нервах и усиливающие тормозные реакции в ЦНС [2, 4, 8]. При болевых синдромах психогенной природы требуется коррекция психологических проблем пациентов посредством психотерапевтических технологий, антидепрессантов, анксиолитиков, нейролептиков.

Необходимо подчеркнуть, что для хронических болевых синдромов характерна комбинация патогенетических механизмов, когда к основному механизму присоединяется дополнительный, усугубляющий клиническую картину боли [4]. Например, «суставная» боль может быть вызвана не только воспалительным процессом в суставе и периартикулярных тканях, но и повреждением перифери-

* Боль.— № 4 (13).— С. 30—34.

ческих нервов, что требует использования комбинированной терапии. Аналогичное сочетание соматогенной и неврогенной боли наблюдается и у онкологических больных. Невропатическая боль у онкологических больных часто является следствием прорастания опухоли нервных структур, повреждения нервов при химио- и/или лучевой терапии, обширных травматических оперативных вмешательств, метастатического поражения структур нервной системы [1]. Такое сочетанное повреждение тканей органов и нейрональных образований у онкологических больных сопровождается усилением болевого синдрома.

В большинстве случаев болевой синдром у онкологических больных купируют с помощью наркотических анальгетиков опиоидного ряда (морфин, просидол, бупренорфин), и усиление боли, как правило, требует увеличения дозировки наркотических анальгетиков. Увеличение дозы обезболивающих средств сопровождается целым комплексом побочных реакций: угнетением дыхания, бронхоспазмом, гиперсаливацией, гипотермией, галлюцинациями, запорами и др. Одновременно с этим снижается чувствительность организма к действию препарата, развивается толерантность к наркотическим анальгетикам.

Механизмы развития толерантности к наркотическим анальгетикам сложны и включают не только десенситизацию опиоидных рецепторов (снижение количества рецепторов и их чувствительности к агонистам), но и реципрокное взаимодействие опиоидных и NMDA-рецепторов на ноцицептивных нейронах в ЦНС [3, 15, 16, 18]. Показано, что снижение анальгетического потенциала наркотических анальгетиков сопровождается активацией NMDA-рецепторов, которая является причиной развития гипералгезии после прекращения действия обезболивающего средства. Повышение чувствительности NMDA-рецепторов в данном случае связывают с активацией внутриклеточных протеинкиназы А и протеинкиназы С после стимуляции m-опиоидных рецепторов. Повторное введение наркотических анальгетиков в период следовой гипералгезии будет сопровождаться ослаблением анальгетического эффекта, то есть развитием острой толерантности.

В поведенческих исследованиях на животных продемонстрирована возможность торможения морфиновой толерантности антагонистами NMDA-рецепторов (кетамином, МК-801, мемантином, AP-5, дизоцилрин, LY235 959) [3, 6, 16]. Доказано также, что сочетанное введение морфина и антагонистов NMDA-рецепторов приводит не только к усилению, но и к значительному пролонгированию анальгетической активности опиатных агонистов [16]. Однако исследованные антагонисты NMDA-рецепторов либо не используются в клинике (МК-801, AP-5, дизоцилрин, LY235 959), либо их применение ограничено (кетамин, мемантин).

Около 10 лет в клинической практике для лечения неврогенных болевых синдромов применяется антиконвульсант габапентин [9, 17, 21]. Показано, что обезболивающее действие габапентина у пациентов с невропатическими болями обусловлено связыванием препарата с α -2- σ -субъединицами потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и снижением выброса глутамата из пресинаптических центральных терминалей, что приводит к уменьшению возбудимости ноцицептивных нейронов спинного мозга [14, 20]. Одновременно препарат модулирует активность NMDA-рецепторов и снижает активность Na^{+} -каналов [9]. Важным является также тот факт, что габапентин не взаимодействует с ГАМК_A и ГАМК_A-рецепторами, рецепторами к глицину, норадренэргическими и холинэргическими рецепторами, что позволяет достаточно безопасно использовать его в сочетании с другими лекарственными препаратами [21].

При исследовании влияния габапентина на невропатический болевой синдром у онкологических больных установлено, что добавление данного препарата к ранее назначенной обезболивающей терапии позволяет снизить дозы применяемых наркотических анальгетиков у некоторых больных в 2—3 раза. Большинство больных отмечают эффективность препарата как обезболивающего средства. При этом возникающие побочные эффекты (сонливость, головокружение, головная боль, атаксия и миоклонии) при применении габапентина неопасны и значительно уменьшаются в процессе лечения [1, 11, 19]. Учитывая приведенные данные, можно предположить, что потенцирование габапентином морфиновой анальгезии обусловлено торможением развития толерантности к наркотическим анальгетикам.

Цель работы — изучение влияния габапентина на развитие толерантности к морфину.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 30 крысах-самцах линии Wistar массой 250—300 г в соответствии с этическими предписаниями по исследованию боли у экспериментальных животных.

Все животные были разделены на 2 группы — контрольную (n = 15) и опытную (n = 15). Животным контрольной и опытной групп ежедневно на протяжении 8 дней внутрибрюшинно вводили 10 мг/кг морфина гидрохлорида. Одновременно с этим животные опытной группы получали через рот суспензию габапентина (Тебантин, «Геден Рихтер») в физиологическом растворе в дозе 100 мг/кг. Животным контрольной группы в том же объеме в рот вводили физиологический раствор.

Оценку болевой чувствительности осуществляли по реакции отдергивания хвоста (tail-flick). Для изучения реакции отдергивания хвоста использовали специальный прибор фирмы «Ugo Basile» (Италия), позволяющий подавать сфокусированный пучок

света (мощность лампы накаливания 25 Вт) на хвост экспериментального животного и регистрировать время появления болевой реакции.

Измерение порогов болевой реакции проводили в 1-й, 4-й и 8-й день исследования до и после (через 10, 30 и 60 мин) введения тестирующей дозы (5 мг/кг в/б) морфина гидрохлорида.

Статистические различия оценивали по непараметрическому t-критерию Стьюдента. Результаты приведены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего значения.

Результаты и обсуждение

Введение в 1-й день исследования тестирующей дозы морфина животным контрольной и опытной групп показало, что динамика развития анальгезии в обеих группах одинакова. Уже через 10 мин после введения наблюдается достоверное ($p < 0,01$) повышение порогов болевой реакции, которое достигает максимальных значений к 30—60 минутам после введения морфина (рис. 1). При этом степень обезболивающего эффекта в контрольной и опытной группах не имела статистических различий ($p = 0,78$) и составляла соответственно — $(139 \pm 10,7) \%$ и $(139,2 \pm 17,4) \%$ по отношению к исходным значениям порогов болевой чувствительности.

Анализ динамики обезболивающего действия тестирующих доз морфина в последующие дни субхронического введения опиоидов выявил существенные различия в контрольной и опытной группах. В контрольной группе наблюдалось снижение выраженности анальгезии. Динамика обезболивающего действия тестирующих доз морфина на 4-й и 8-й день

исследования представлена на рис. 2. Из рисунка видно, что к 8-му дню введения морфина у животных контрольной группы развивается толерантность к исследуемому препарату. Степень анальгетического эффекта тестирующей дозы морфина составила $75 \pm 6,4 \%$ ($p < 0,001$), что было более чем в 1,5 раза меньше по сравнению с 1-м днем (рис. 4).

В группе животных, получавших габапентин, не наблюдалось развития толерантности к морфину (рис. 3). Анальгетический эффект от тестирующей дозы морфина на 8-й день был идентичен 1-му дню исследования. При этом выраженность анальгезии составляла $(161 \pm 4,6) \%$ и не имела достоверных отличий ($p = 0,08$) по сравнению с 1-м днем (см. рис. 4).

Полученные в настоящем исследовании данные о предотвращении габапентином развития толерантности к морфину хорошо согласуются с кли-

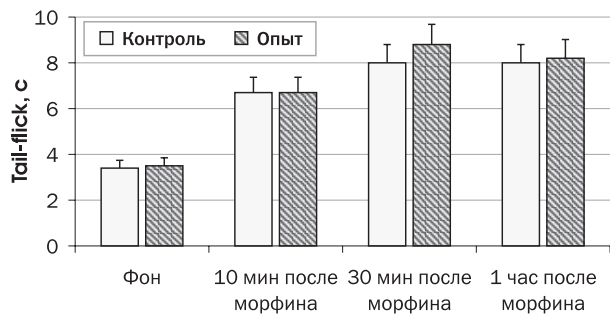


Рис. 1. Динамика развития анальгетического эффекта у животных контрольной и опытных групп в первый день после введения тестирующей дозы морфина

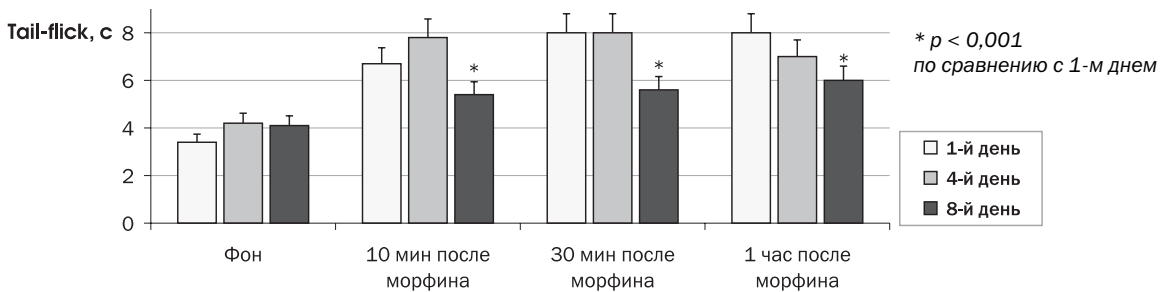


Рис. 2. Изменение выраженности анальгезии при субхроническом введении морфина у животных контрольной группы

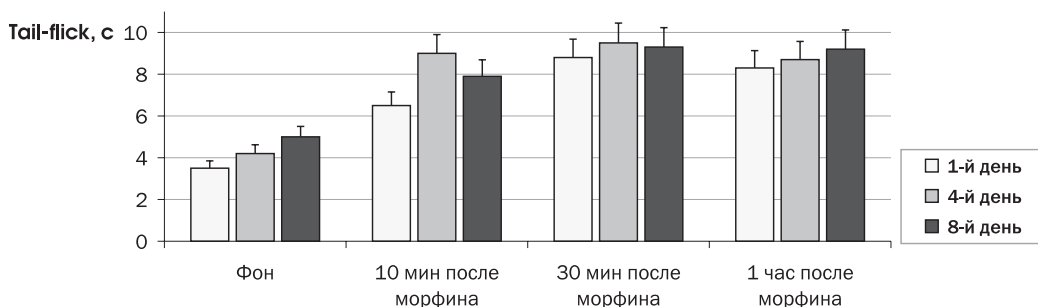


Рис. 3. Предотвращение развития толерантности к морфину габапентином. Опытная группа

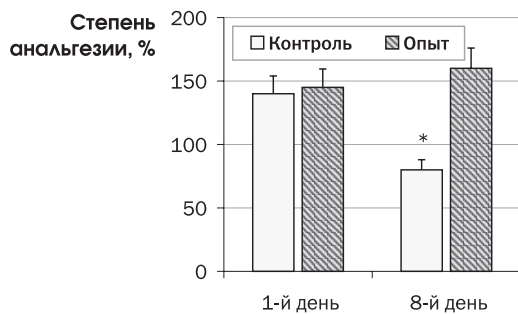


Рис. 4. Выраженность анальгезии у животных контрольной и опытной групп в 1-й и 8-й день субхронического введения морфина.
* $p < 0,01$ по сравнению с 1-м днем

ническими наблюдениями, в которых было показано, что сочетанное использование габапентина и морфина у онкологических больных позволяет не только в 2—3 раза снизить дозу наркотических анальгетиков, но и уменьшить риск развития побочных эффектов [13, 19]. Одновременно с этим авторы отметили, что комбинация габапентина и морфина значительно улучшает качество жизни пациентов — нормализуется сон, улучшается нас-

троение, повышается работоспособность. Потенцирование обезболивающего действия морфина габапентином было также продемонстрировано у здоровых добровольцев [16]. Авторы отметили, что данный факт, скорее всего, обусловлен не суммацией анальгетических свойств морфина и габапентина (габапентин не повышает пороги болевой чувствительности у интактных животных и здоровых добровольцев), а изменением фармакодинамических характеристик морфина.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что габапентин не только уменьшает толерантность к повторному введению морфина, но и увеличивает антиноцицептивную активность морфина, что очень важно при терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных. Подобные эффекты дают возможность уменьшить дозу опиоидных анальгетиков у онкологических больных, а также избежать развития толерантности — частой причины, ведущей к увеличению дозы опиоидов, а значит, и к возрастанию риска развития побочных эффектов.

Статья предоставлена представительством компании «Гедеон Рихтер Рт.» в Украине

Литература

- Абузарова Г. Р., Осипова Н. А. Нейропатическая боль в онкологии: механизмы возникновения и современные подходы к лечению // Анестезиол. и реаниматол.— 2005.— № 5.— С. 33—39.
- Баранов А. Н., Яхно Н. Н. Лечение невропатической боли // Рус. мед. журн.— 2003.— Т. 11, № 25.
- Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов.— СПб: Невский диалект, 2000.
- Кукушкин М. Л., Хитров Н. К. Общая патология боли.— М.: Медицина, 2004.
- Новиков А. В., Яхно Н. Н. Комплексный регионарный болевой синдром как вариант хронической невропатической боли // Рус. мед. журн.— 2001.— Т. 9, № 25.
- Allen R. M., Dykstra L. A. *N*-Methyl-D-Aspartate receptor antagonists potentiate the antinociceptive effects of morphine in squirrel monkeys // Pharmacol. Exp. Ther.— 2001.— Vol. 298, Is. 1.— P. 288—297.
- Backonja M. M. Defining neuropathic pain // Anesth. Analg.— 2003.— Vol. 97, N 3.— P. 785—790.
- Bennett G. J. Neuropathic pain: new insights, new interventions // Hosp. Pract. (Minneap).— 1998.— Vol. 33, N 10.— P. 95—98, 101—104, 107—110.
- Bennett M. J., Simpson K. H. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain // Palliat. Med.— 2004.— Vol. 18, N 1.— P. 5—11.
- Campbell J. N., Meyer R. A. Neuropathic pain: from the nociceptor to the patient // The Paths of Pain.— Seattle: IASP Press, 2005.— P. 229—242.
- Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C. et al. Gabapentin for neuro-pathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group // J. Clin. Oncol.— 2004.— Vol. 15, 22, N 14.— P. 2909—2917.
- Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms / Prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy; Ed. H. Merskey, N. Bogduk.— 2nd ed.— Seattle: IASP Press, 1994.
- Citron L., Bailey J. M., Dongsheng T. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352, N 13.— P. 1324—1334.
- Luo Z. D., Co/cult N. A., Higuera E. S. et al. Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2002.— Vol. 303, N 3.— P. 1199—1205.
- Malmberg A. B., Gilbert H., McCabe R. T., Basbaum A. I. Powerful antinociceptive effects of the cone snail venom-derived subtype — selective NMDA receptor antagonists conantokin G and T // Pain.— 2003.— Vol. 101.— P. 109—116.
- Mayer D. J., Mao J., Holt J., Price D. D. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1999.— Vol. 96, N 14.— P. 7731—7736.
- Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes // Acta Neurol. Scand.— 2000.— Vol. 101, N 6.— P. 359—371.
- Popik P., Skolnick P. The NMDA antagonist memantine blocks the expression and maintenance of morphine dependence // Pharmacol. Biochem. Behav.— 1996.— Vol. 53, N 4.— P. 791—797.
- Ross J. R., Goller K., Hardy J. et al. Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: a prospective, open-label study // J. Palliat. Med.— 2005.— Vol. 8, N 6.— P. 1118—1126.
- Van Hooff J. A., Dougherty J. J., Endeman D. Gabapentin inhibits presynaptic Ca (2+) influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex // Eur. J. Pharmacol.— 2002.— Vol. 449, N 3.— P. 221—228.
- Wiffen P. J., McQuay H. J., Edwards J. E., Moore R. A. Gabapentin for acute and chronic pain // Cochrane Database Systol Rev.— 2005.— N 3.— CD005 452.

ХІ конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS 2007)

25—28 серпня 2007 року, Брюссель (Бельгія)

25 серпня 2007 р. відбулося відкриття конгресу Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS 2007), на якому виступив президент EFNS J.L. De Reuck. Його промова була присвячена актуальній проблемі нейропротекції і компенсації неврологічних порушень.

Згідно з науковою програмою на конгресі було розглянуто 9 головних тем, присвячених найпоширенішим сучасним неврологічним проблемам:

1. Транскраніальна магнітна стимуляція і нейропластичність.
2. Основи виникнення головного болю.
3. Найвищі досягнення у корекції рухових порушень.
4. Курація хворих з інсультом після «6-годинного вікна».
5. Хвороби нервово-м'язової системи.
6. Лікування розсіяного склерозу: як і коли?
7. Автономна та сексуальна дисфункції у разі неврологічних порушень.
8. Епілептичний статус: рекомендації з лікування.
9. Нові досягнення модифікованої терапії хвороби Альцгеймера.

Одна з провідних тем була присвячена транскраніальній магнітній стимуляції і нейропластичності. Розглянуті важливі механізми пригнічення активних вторинних мозкових центрів за умови реабілітації інсульту, вплив транскраніальної магнітної стимуляції на м'язи. Під час розгляду інших клінічних проблем увага акцентувалася на необхідності і важливості проведення наукових placebo-контрольованих досліджень для розробки основ доказової медицини.

Спеціальна сесія «Гарне життя» була присвячена спілкуванню з пацієнтами, які, незважаючи на тяжкі хвороби — розсіяний склероз, епілепсію, втрату зору — змогли повністю соціально адаптуватися, розпочати власну справу, стати акторами, піаністами, співаками. Сесія наочно продемонструвала, що, незважаючи на наявність неврологічного дефіциту, можна досягти досить високого рівня якості життя.

Іншою провідною темою була тема розсіяного склерозу. Це неврологічне захворювання є найчастішим ураженням центральної нервової системи в осіб молодого віку, тобто страждає зазвичай працездатна частина населення. У таких пацієнтів швидко настає інвалідизація. Сьогодні надання реальної допомоги таким хворим неможливо без вивчення глибоких механізмів демієлінізації — провідної ознаки цієї патології. Сучасна діагностика розсіяного склерозу ґрунтується на клінічних і нейровізуальних даних. У доповідях йшлося про магнітно-резонансні методи дослідження при розсіяному склерозі.

Було також подано інтегрований аналіз ситуації щодо лікування цієї хвороби, визначено, в яких випадках доцільно застосовувати превентивну терапію інтерферонами-бета та копаксоном, а в яких це буде неефективно. Запропоновано нові комбінації препаратів для лікування тяжких форм (Марбург) розсіяного склерозу. Висвітлено результати використання нового препарату для лікування цієї хвороби — моноклонального антитіла Наталізумаба (Тізабрі). Виявлено кореляцію між певними генотипами і особливостями перебігу розсіяного склерозу.

Надзвичайно цікавою виявилася лекція відомого італійського вченого G. Comi про патофізіологічні механізми центральної втоми у разі розсіяного склерозу. Зокрема в ній розглянуто механізми периферичної та центральної втоми, наведено шляхи корекції таких порушень.

Слід зазначити досить широке представництво на конгресі Європейської федерації неврологічних товариств учених з країн східної Європи — України, Росії, Литви, Молдови, Сербії тощо.

Наступний конгрес EFNS відбудеться у серпні 2008 року у Мадриді (Іспанія). Кінцева дата подання тез — 3 березня 2008 р.

*Професор кафедри нервових хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
Л.І. Соколова*

II Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт»

17—20 сентября 2007 года по инициативе Президиума правления Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации состоялся второй Российский международный Конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт», в котором приняли участие специалисты разных отраслей медицины — неврологов, кардиологов, терапевтов, психиатров, нейрохирургов, сосудистых хирургов, реабилитологов, представителей фундаментальных медицинских наук — нейроморфологов, физиологов, генетиков, биохимиков, фармакологов, иммунологов. На конгрессе было зарегистрировано около трех тысяч участников.

Проф. В.И. Скворцова, чл.-кор. РАМН, директор НИИ инсульта, вице-президент НАБИ, член Правления Всемирной организации инсульта, открывая конгресс, отметила актуальность проблемы инсульта. Инсульт объявлен глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения планеты, в связи с чем Всемирной организацией здравоохранения и Всемирной организацией инсульта разработана программа «Глобальная инициатива по инульту», направленная на создание информационной базы данных по инульту и координацию деятельности различных стран по его профилактике и лечению. Показатель ежегодной смертности от инсульта в России — один из наиболее высоких в мире (175 на 100 тыс. населения). Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30 % (смертность составляет 41 случай на 100 тыс. населения), в то время, как в странах Западной Европы, США, Японии, Австралии внедрение эффективных методов лечения и профилактики церебрального инсульта позволило за 15 лет снизить смертность от инсульта более чем на 50 % (ежегодное снижение на 3—7 % до значений, в 2—3 раза меньших, чем в России). Используя опыт этих стран, в 2004 году в Москве был создан Научно-исследовательский институт инсульта РГМУ, на базе которого была разработана модель высокоэффективной мультидисциплинарной помощи при церебральном инульте и достигнуты целевые показатели, предложенные перспективной программой ВОЗ. Данная модель рекомендована к внедрению в регионах РФ. В условиях созданных региональных сосудистых центров и первичных отделений

для лечения инсультов планируется использование передовых методов организации медицинской помощи, успешно зарекомендовавших себя во многих странах. На сегодняшний день разработаны единые «Стандарты медицинской помощи больным с инультом...» и «Стандарты реабилитации больных, перенесших инульт...», внедрение которых позволит обеспечить законодательную базу для проведения адекватной медицинской помощи во всех регионах РФ. Свой доклад проф. В.И. Скворцова закончила оптимистическими прогнозами о снижении смертности от сосудистой патологии на 15—18 %, летальности при инультях и инфарктах миокарда — на 6—7 % (что позволит сохранить жизнь более 200 тыс. человек), инвалидизации — на 4 %, заболеваемости инультом и инфарктом миокарда — на 20 % при условии реализации внедряемых мероприятий. Несмотря на увеличение прямых расходов на диагностику, лечение, реабилитацию и профилактику сосудистых заболеваний, экономический выигрыш от реализации программы «Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в РФ» составит 23,6 млрд рублей в год в отношении инсульта и 7,7 млрд рублей — инфаркта миокарда.

Важность проблемы инсульта в мировом масштабе отмечена в докладах иностранных коллег. Так, проф. В. Хачински, вице-президент Всемирной федерации неврологов (Канада), привел шокирующие прогнозы роста смертности от инсульта в мире на 1 млн случаев каждые 10 лет, что требует объединения усилий международных и региональных организаций для реализации на практике утверждения, что «инсульт — это излечимая и предотвратимая катастрофа».

Опытом лечения инсульта с применением современных технологий в рамках федеральной «Программы по снижению смертности и инвалидности от инсульта» поделились коллеги из различных регионов РФ: Воронежа, Казани, Ярославля, Уфы, Иркутска и др.

На конгрессе большое внимание было уделено необходимости и реальной возможности участия врачей в международных образовательных программах. О Программе непрерывного медицинского образования Всемирной организации неврологов рассказал вице-президент Всемирной федерации неврологов проф. Т. Мунсат (США).

Одно из интереснейших направлений работы конгресса было связано с проблемой терапевти-

ческих возможностей при ишемическом инсульте, включая внутривенный тромболитический вариант неотложной помощи, но, к сожалению, при этом возникает проблема терапевтического окна. В этой связи интерес вызвало сообщение проф. Д. Доннана, президента Всемирной организации инсульта (Австралия) о выборе метода терапии на основе визуализации пенумбры методом магнитно-резонансной томографии с оценкой диффузионно-перфузионного несоответствия, что является критерием терапевтического окна и может позволить его увеличить. В некоторых исследованиях терапевтическое окно было расширено с 3 до 9 ч, так как в этот период все еще выявлялась жизнеспособная ткань пенумбры. Опыт специалистов из США, Канады, Финляндии и других стран свидетельствует о неуклонном росте использования rt-PA при лечении ишемического инсульта.

С помощью магнитно-резонансной терапии с оценкой диффузионно-перфузионного несоответствия станут возможными клинические испытания новых нейропротекторных препаратов, что, возможно, и определит будущее нейропротекторной терапии, которая на сегодняшний день не имеет доказательной базы (М. Фишер, США).

40-летний опыт исследований профилактики инсульта был представлен в докладе канадских ученых из Университета Западного Онтарио (Г.Дж. Барнетт и др.). Определено место антикоагулянтов, в частности, гепарина, который используется как своеобразное вступление перед началом долгосрочной терапии варфарином в следующих ситуациях: кардиоэмболический инсульт; инсульт вследствие тромбоза экстракраниальной артерии или камеры сердца; инсульт, вызванный окклюзией вен или синусов мозга; тромбоз вен нижних конечностей или легочных вен у лежачих больных с инсультом. Проведенные испытания показали, что антикоагулянты не являются более эффективными, чем антиромбоцитарные средства, при транзиторной ишемической атаке, лакунарном инсульте или прогрессирующем течении инсульта. Наиболее эффективным препаратом оказался аспирин в комбинации с дипиридамолом пролонгированного высвобождения, известного сейчас под коммерческим названием Агренокс, при применении которого уси-

ливается антиромботический эффект, но не возрастает риск кровотечений.

Еще одним направлением профилактики инсульта являются хирургические методы (каротидная эндартерэктомия, показания для которой такие же, как и те, что используются в нашей стране).

В докладах, посвященных проблеме постинсультной деменции, основное внимание уделялось направлениям вторичной профилактики инсультов (лечение гипертонической болезни, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II для коррекции эластичности сосудистой стенки, а не только с гипотензивной целью, коррекция метаболического синдрома, назначение статинов, антиромбоцитарных средств), а также использованию препаратов с доказанной эффективностью при деменции — холинэргических (галантамин, ривастигмин, донепезил) и ингибитора NMDA-рецепторов — мемантина (абиксы).

Проблема постинсультной эпилепсии ставит перед врачом два вопроса: стоит ли начинать лечение после первого приступа и какой препарат предпочтительнее? Согласно принятому в мире клиническому подходу, лечение следует начинать только после второго приступа, а доказательств относительно предпочтительности определенных антиэпилептических препаратов в настоящее время не существует.

Особое внимание было уделено внедрению новых технологий реабилитационного, сосудисто-хирургического лечения различных видов инсультов, вопросам патогенеза цереброваскулярной патологии и инсульта.

Таким образом, на конгрессе были подведены итоги последних достижений инсультологии и намечена дальнейшая стратегия борьбы с глобальной эпидемией — инсультом, в которой ведущая роль отведена созданию сосудистых отделений и центров, разработке необходимой законодательной базы, осуществлению организационных мероприятий на государственном уровне.

От имени украинской делегации выражаю благодарность организаторам конгресса и удивительному городу Санкт-Петербургу за оказанное гостеприимство.

*Доцент кафедры неврологии № 1
Национальной медицинской академии
последипломного образования им. П.Л. Шупика
Т.Н. Калищук-Слободин*

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України» публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому напрямку.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методики їхнього проведення Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3–5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Стаття підписується всіма авторами та надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подається обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають в редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» та нумеруються за порядком їхнього згадування у статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додається за стандартом «Бібліографічний опис документів» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюються так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляються аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати за адресою:

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

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