

Український Неврологічний журнал

№ 3 (8)
2008

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Рекомендовано Вченою радою НМУ
ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 1-ВР від 27.08.2008 р.

Журнал внесено до переліку
фахових видань з медичних наук.
Постанова Президії ВАК України № 1-05/9
від 08.11.2007 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. 13,02
Замовлення № 0308N

Редакція

01030, м. 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

www.ukrneuroj.com.ua

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. Кузнєцов (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

Матеріали зі знаком © розміщені на правах реклами

© УКРАЇНСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ, 2008

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2008

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

4 Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения

Т.С. МИЩЕНКО, Т.Г. ПЕРЦЕВА

Diabetes mellitus and chronic cerebral circulation disorders

T.S. MYSHCHENKO, T.G. PERTSEVA

ЛЕКЦІЇ

14 Молекулярные основы миотонии и миотонических синдромов

Н.А. ШНАЙДЕР

Molecular basis of myotonia and myotonic syndromes

N.A. SHNAIDER

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

23 Епідеміологія мозкового інсульту в м. Чернівці за даними реєстру

О.О. ФІЛІПЕЦЬ

Epidemiology of the cerebral stroke in Chernivtsy according to the register data

O.O. FILIPETS

28 Динаміка клініко-біохімічних показників, когнітивного статусу та церебральної гемодинаміки у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію під впливом лікування аторвастатином і Танаканом

А.В. ЛЕВАДНА, Н.М. БУЧАКЧИЙСЬКА

Dynamics of clinical and biochemical parameters, cognitive status and cerebral hemodynamic of patients with discirculatory encephalopathy under influence of treatment with atorvastatin and Tanakan

A.V. LEVADNA, N.M. BUCHAKCHYJSKA

32 Характеристика показателей церебральной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа

Т.М. МЕЛЬНИК

Characteristic of the cerebral hemodynamic parameters at the patients with diabetes mellitus type 2

T.M. MELNYK

37 Патогенетический подход к лечению головной боли у пациентов с артериальной гипертензией

О.Г. МОРОЗОВА, А.А. ЯРОШЕВСКИЙ, Л.В. КЛИМОВИЧ

Pathogenetic approach to treatment of headache at patients with arterial hypertension

O.G. MOROZOVA, A.A. JAROSHEVSKIY, L.V. KLYMOVYCH

42 Комплексне лікування супратенторіальних пухлин головного мозку, що супроводжуються епісиндромом

Я.І. СИДОР

Complex treatment of supratentorial cerebral tumors with episynndrome

Ya.I. SYDOR

48 Застосування Цераксону як засобу нейропротекції в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз

Т.О. КОБИСЬ, Л.Ф. ШАМИЧ

Application of Ceraxon as neuroprotector in complex treatment of patients with multiple sclerosis

T.O. KOBYS', L.F. SHAMYCH

ОГЛЯДИ

52 Новые возможности антигипертензивной терапии в профилактике церебрального инсульта

М.А. ТРЕЩИНСКАЯ, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО

New abilities of antihypertensive therapy for prophylaxis of cerebral stroke

M.A. TRESHCHYNSKAYA, Yu.I. GOLOVCHENKO

63 Нейроофтальмологічні вияви розсіяного склерозу. Клініка, діагностика, лікування

В.А. ВАСЮТА, Л.В. ЗАДОЯНИЙ, К.С. ЄГОРОВА

Neuroophthalmological manifestations of multiple sclerosis. Clinic, diagnosis, treatment

V.A. VASJUTA, L.V. ZADYANIY, K.S. EGOROVA

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

67 Диагностика абсансной эпилепсии

Н.А. ШНАЙДЕР, О.М. ПАВЛОВА, Л.К. ШАРАВИИ

Absentia epilepsy diagnosis

N.A. SHNAIDER, O.M. PAVLOVA, L.K. SHARAVIY

75 Вазонит в терапии лакунарного инсультаО.Е. ДУБЕНКО, В.В. КУЛЬГЕЙКО, О.В. САРАЕВА, О.В. КОВТУНОВ,
Т.И. НЕСТЕРЕНКО, Л.В. ОЛЕЙНИК, В.М. КРИВЧУН, И.А. РАКОВА*Vasonit in treatment of the lacunar stroke*

O.E. DUBENKO, V.V. KULGEYKO, O.V. SARAIEVA, O.V. KOVTUNOV,

T.I. NESTERENKO, L.V. OLEJNIK, V.M. KRIVCHUN, I.A. RAKOVA

81 Современные подходы к холинергической фармакотерапии синдрома мягкого когнитивного снижения

С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Up-to-date tendencies of cholinergic pharmacy of soft cognitive diminishing syndrome

S.G. BURCHINSKIY

86 До проблеми ревматоїдного артриту й остеоартрозу: діагностика, класифікація, терапія

О.Е. ЮРИК

Rheumatic arthritis and osteoporosis problems: diagnostics, classification and therapy

O.E. YURYK

88 Мелоксикам у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз

Г.В. ДЗЯК, Т.А. СИМОНОВА, М.Г. ГЕТЬМАН, Л.С. ПРЯЖНИКОВА, Л.М. ЛУК'ЯНЕНКО, І.В. ЦИБУЛЬСЬКА

Meloxicam in treatment of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis

G.V. DZYAK, T.A. SYMONOVA, M.G. GET'MAN, L.S. PRYAZHNIKOVA, L.M. LUK'YANENKO, I.V. TSYBUL'S'KA

92 Можливості лікування міжхребцевих кил шляхом протезування дисків рухомими протезами

Є.І. СЛИНЬКО, О.М. ХОНДА, О.М. КВАСНИЦЬКИЙ, В.М. ДЕРКАЧ

Possibilities of treatment of intervertebral hernias by prosthetics of disks by mobile prostheses

E.I. SLYNKO, O.M. HONDA, O.M. KVASNYTSKIY, V.M. DERKACH

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

100 Состояние церебральной гемодинамики у пациентов с хронической венозной энцефалопатией на фоне применения препарата Веноплант

И.В. ЮРОВ

Condition of cerebral hemodynamic in patients with chronic venous encephalopathy on the background of Venoplast application

I.V. YUROV

104 Лечение церебральной венозной дисциркуляции у больных хронической почечной недостаточностью

Е.А. СТАТИНОВА, Е.Б. ПРОКОПЕНКО, А.Г. ДЖОДЖУА, С.В. СЕЛЕЗНЕВА

The treatment of cerebral venous discirculation in patients with chronic renal insufficiency

E.A. STATINOVA, E.B. PROKOPENKO, A.G. DGODGUA, S.V. SELEZNYOVA

107 Коррекция расстройств познавательной сферы у детей в период учебного года

О.И. МАСЛОВА

Cognitive sphere disorders correction in children during the period of studying

O.I. MASLOVA

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

110 Науково-практична конференція «Карпатські читання» (Ужгород, 25—28 червня 2008 р.)

ПІДГОТУВАЛА Л.І. СОКОЛОВА

Scientific conference «Carpatian readings» (Uzhgorod, 15—18 June, 2008)

PREPARED BY L.I. SOKOLOVA

112 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Т.С. МИЩЕНКО, Т.Г. ПЕРЦЕВА

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии
АМН Украины», Харьков

Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения

На основании комплексного обследования 138 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) авторами изучены структурно-функциональные, гемодинамические и метаболические особенности течения ДЭ на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа с целью разработки лечебно-профилактических мероприятий для таких больных.

Определены клинические особенности ДЭ у больных с СД 2 типа, а именно быстрое прогрессирование и более тяжелое течение заболевания, сопровождающееся множественными лакунарными инфарктами с асимптомным течением, более частыми стенозирующими процессами магистральных артерий головы и шеи, формированием макроангиопатий. Показано, что у таких больных имеет место дислипидемия с повышением общей липопротеинлипазной активности и инсулинорезистентностью, что, по мнению авторов, вместе с перенапряжением системы гемостаза значительно повышает риск развития инсульта.

В качестве препарата, позволяющего корригировать проатерогенные нарушения липопротеинового спектра сыворотки крови и модулировать гиперактивность липопротеинлипаз, считают обоснованным применение ловастатина у пациентов с ДЭ и СД 2 типа.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, сахарный диабет 2 типа, патогенетические механизмы, структурные изменения, церебральная и периферическая гемодинамика, метаболические нарушения.

Современный этап развития ангионеврологии характеризуется увеличением количества фундаментальных исследований по изучению патогенетических механизмов развития нарушений мозгового кровообращения. Одним из наиболее приоритетных направлений ангионеврологии является исследование факторов риска развития сосудистых заболеваний головного мозга, в частности сахарного диабета (СД) [1, 2, 25, 28, 29]. Это новое интегративное направление в медицине, основной целью которого является исследование влияния СД, особенно 2 типа, на развитие различных цереброваскулярных заболеваний [4, 5, 16, 19, 23, 28].

Согласно данным ВОЗ, в 1985 г. было зарегистрировано около 30 млн человек, страдающих СД, в 1995 г. — 135 млн, в 2000 г. — 177 млн, до 2025 года эта цифра может удвоиться [24]. В среднем, по данным разных авторов, от 1,2 до 13,3 % населения планеты страдает СД, около 90—95 % больных имеют СД 2 типа. Почти 2/3 больных СД проживают в развитых странах. Ежегодно во всем

мире регистрируют около 4 млн смертей вследствие СД [8, 41].

Данная проблема является актуальной и для Украины. На 1 января 2007 г. в Украине количество зарегистрированных больных СД составляло 1 048 375 человек, или 2242,6 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость населения СД увеличилась с 1993 по 2007 г. вдвое со 115,6 случая на 100 тыс. населения в 1993 г. до 228,1 — в 2006 г. Однако результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что истинный показатель распространенности СД в нашей стране в 2—3 раза больше официальных данных за счет невыявленных лиц и скрытых форм СД [31].

Уровень смертности больных СД 2 типа в 2—3 раза выше показателя в общей популяции. В 60 % случаев причиной смерти больных СД 2 типа являются кардиоваскулярные, в 10 % — цереброваскулярные расстройства [6, 12]. Артериальной гипертензией (АГ) страдают до 80 % больных СД, у них значительно повышен риск преждевременной

смерти, на 1/3 снижена продолжительность жизни [13, 42]. Среди больных СД распространенность ишемической болезни сердца в 2—4 раза выше, чем среди лиц без СД, риск развития острого инфаркта миокарда — в 6—10 раз, мозговых инсультов в 4—7 раз [4, 22]. В связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти, СД 2 типа в скором будущем может стать главной проблемой здравоохранения во всех странах [3, 7, 12, 21, 44].

При СД 2 типа нарушены все виды обмена веществ. Развиваются аутоиммунные процессы, гормональные расстройства, изменяются реологические свойства крови, концентрация жизненно важных микроэлементов в органах и тканях, активируются реакции перекисного окисления липидов. К ранней инвалидизации и смертности у больных СД приводят поздние сосудистые осложнения, а именно микро- и макроангиопатия [10, 15, 18, 30, 34].

По данным многих исследований, СД признан независимым фактором риска развития ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак, сосудистой деменции [9, 32].

В последние годы, благодаря проведению крупных исследований на основе принципов «доказательной медицины», получены данные, которые подтверждают возможность значительного снижения риска возникновения сосудистых заболеваний головного мозга у больных СД, разработаны целевые уровни показателей гликемии, артериального давления (АД), липидов крови, которых следует достигать при проведении терапии больных СД [14, 17, 26, 35, 40, 43, 46]. По данным завершающихся к настоящему времени многоцентровых клинических исследований, установлена роль нормализации АД как одного из важнейших направлений предупреждения сосудистых заболеваний головного мозга у таких больных. В исследованиях HOT, UKPDS, ABCD убедительно доказано, что дополнительное снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. у больных с СД и АГ сопровождается уменьшением риска возникновения инсульта на 35—40 % и основных сердечно-сосудистых осложнений приблизительно на 20 % [22, 27, 33, 38, 39, 45].

Однако многие вопросы еще не до конца выяснены. Появление нейровизуализационных методов исследования, новых инструментальных методов изучения мозговой гемодинамики, биохимических методик позволяет изучать структурно-функциональные изменения головного мозга, гемодинамические и метаболические нарушения, возникающие у больных СД 2 типа, как в виде инсульта, так и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ).

В работах отечественных и зарубежных исследователей хорошо изучены острые нарушения мозгового кровообращения у больных СД и в меньшей степени — хронические [20, 36, 37]. Не-

достаточно исследованы неврологические проявления, структурные изменения головного мозга, состояния церебральной и периферической гемодинамики, роль метаболических изменений в развитии хронических нарушений мозгового кровообращения, а именно ДЭ на фоне СД 2 типа.

Ответы на эти вопросы позволят расширить представление относительно патогенеза развития ДЭ на фоне СД 2 типа и скорректировать на этой основе лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития и прогрессирования этой патологии.

Цель исследования — изучение структурно-функциональных, гемодинамических и метаболических особенностей течения ДЭ на фоне СД 2 типа для разработки лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Обследованы 138 больных в возрасте от 45 до 65 лет с ДЭ II стадии. Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составляли 88 пациентов с СД 2 типа и признаками ДЭ II стадии, группу сравнения — 50 пациентов соответствующего пола и возраста с ДЭ II стадии без признаков СД, контрольную группу — 30 человек соответствующего пола и возраста без клинических признаков цереброваскулярной патологии и СД.

В основной группе длительность СД 2 типа составляла 2—10 лет. СД 2 типа легкой степени тяжести отмечен у 50 (56,8 %) пациентов, средней — у 38 (43,2 %). Пациентов с тяжелой степенью СД не было. СД в стадии компенсации имел место у 52 (59,1 %) пациентов, в стадии субкомпенсации — у 36 (40,9 %). Пациентов в стадии декомпенсации не включали в исследование.

У всех обследованных больных ДЭ сопровождалась АГ II ст., длительность которой составляла от 5 до 20 лет (в среднем $12,3 \pm 4,5$ года). У большинства больных ДЭ имелась сопутствующая патология (кардиальная, почечная, легочная и др.)

Была проведена тщательная оценка анамнеза заболевания. Для подтверждения цереброваскулярного поражения головного мозга у больных ДЭ также проводили параклинические, биохимические исследования и консультации специалистов смежного профиля — терапевта, эндокринолога, офтальмолога и других.

Для выявления когнитивных нарушений применяли шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), которая является скрининговой шкалой для исследования психического статуса больных и позволяет оценить такие основные характеристики, как ориентирование, память, вычислительные функции, основные двигательные и перцептивно-гностические функции.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили с помощью томографа «Образ», компьютерную томографию (КТ) — вычислительного рентгеновского томографа «СРТ 1010» (Киев). КТ и

MPT головного мозгу дозволили визначити прижиттєво морфологічні зміни речовини головного мозгу у хворих ДЗ. Томографічний аналіз включав загальну візуальну оцінку і вимірювання кількісних показників. Враховували розміри, кількість і локалізацію осередків зниженої щільності, дифузне зниження щільності (лейкоареозис), а також розміри желудочкової системи і субарахноїдальних просторів.

Стан церебральної і периферическої гемодинаміки оцінювали з допомогою кольорового доплерівського дослідження судин шийки і нижніх кінцівок, за стандартної методики на ультразвуковому сканері «Ultima Pro30» («Радмир», Україна).

При дослідженні кожної артерії оцінювали: анатомічну (структурну) характеристику ходу артерій, яка включала стан просвіта артерій, стінки артерій, характеристику внутрішніх просвітних і пристінкових патологічних наложений; гемодинамічну характеристику, що відображає характер і спектр кровообігу. Кольорове доплерівське картирування, направлене енергетичне картирування проводили з метою пошуку ділянок з аномальним кровообігом, досліджували кількісну характеристику кровообігу. Всі швидкісні параметри кровообігу артерії вимірювали в режимі автоматическої оцінки параметрів кровообігу, усередненої по трьох серцевих циклах. Спектральні параметри кровообігу визначали з допомогою програми сканера.

Біохімічні дослідження були проведені для вивчення стану розвернутого ліпідного спектра крові і ферментативної активності ліпідного обміну. Стан ліпідного обміну оцінювали шляхом визначення кількісних і якісних характеристик спектра ліпопротеїнів сироватки крові методом електрофорезу в поліакриламідному гелі. Інтенсивність внутрисудинного ліпопротеїнолілізу реєстрували за показателями загальної ліпопротеїнолітичної активності і окремих ферментів ліпопротеїнолілізу (ліпопротеїнолітаза і печеночна тригліцеридлітаза), які вимірювали методом R. Deckelbaum. В безгепаринової і післягепаринової сироватки крові фотометрично визначали вміст: загальних ліпідів з сульфосфосфаниновою реакцією, тригліцеридів, загальної, вільної і естерифікованого холестерину, фосфоліпідів — ензиматичним методом, неестерифікованих жирних кислот — за кольоровою реакцією з дифенілкарбазидом. Активність лецитин-холестерин-ацилтрансферази вимірювали методом K.N. Stokke і K.R. Norum. Стан вуглеводного обміну оцінювали за вмістом глюкози і інсуліну в сироватці крові натощак, використовуючи стандартні набори реактивів: «Глюкоза-Ф» Delisit (глюкозооксидазний метод) і «рио-ІНС-ПГ-125І» (Білорусь) (радіоімунологічний метод). На основі ек-

спериментально встановлених показників вмісту глюкози і інсуліну визначали формальні індекси інсулінорезистентності — ISI, HOMA-IR і HOMA-S. Степень гликозилювання білків крові оцінювали за вмістом гликозилюваного гемоглобіну (HbA1c) (набір реактивів фірми «Реагент») і виражали в мікромолях фруктози на 1 г гемоглобіну (Hb).

Статистичну обробку даних проводили загальноприйнятими методами, достовірність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стюдента.

В задачі кореляційного аналізу входило кількісне визначення щільності зв'язу між двома ознаками (за парної зв'язу) і між результативною ознакою і множиною факторних ознак (за багатофакторної зв'язу).

Результати і обговорення

При клініко-неврологічному обстеженні хворих ДЗ звертали увагу на різноманітність суб'єктивної симптоматики. Більшість клінічних симптомів можна вважати характерними для всіх хворих основної групи і групи порівняння: головна біль, головокружіння, шум в голові (як періодичний, так і постійний), шаткість при ходьбі, слабкість в нижніх кінцівках, онеміння дистальних відділів кінцівок, порушення сну, загальна слабкість, швидка втомибельність, зниження тону настроєння, зниження пам'яті, різноманітні погіршення стану пароксизмального характеру.

Жалувались на головну біль 89,8 % хворих основної групи і 90 % — групи порівняння. У 85,2 % хворих основної групи і у 62 % — групи порівняння відзначено практично постійну головну біль. Інтенсивність головної болю була більш виражена у хворих групи порівняння, мала переважно пульсуючий, хвилюючий, роздираючий характер, а у хворих основної групи — носила більш постійний тупий, ноючий, стискаючий характер і менш залежала від рівня АД і погодних змін, частіше турботила вночі і поєднувалася з онемінням і болем в нижніх кінцівках. Головна біль часто мала комбінований характер (судиниста і ликворна дисфункція). Головокружіння (системне, несистемне і змішане) турботило 90,9 % хворих основної групи і 72 % — групи порівняння. 27,3 % пацієнтів основної групи і 24 % — групи порівняння при виникненні головнокружіння відзначали шум, дзвін в голові або вухах, тошноту, відчуття важкості вух. У 95,5 % хворих основної групи і 76 % — групи порівняння зафіксована шаткість, неуверенність при ходьбі. При цьому на слабкість, важкість в нижніх кінцівках жалувались 52,3 % пацієнтів основної групи і 18 % — групи порівняння. Тупі дифузні болю в дистальних відділах нижніх кінцівок відзначені у 37,5 % хворих основної групи.

27,3 % пациентов основной группы жаловались на онемение дистальных отделов конечностей, тяжесть в ногах, судороги в мышцах, которые возникали чаще в состоянии покоя во время ночного сна, 52,3 % — на слабость в нижних конечностях, ощущение «ватных» ног. Для больных основной группы были характерны также повышенный аппетит, жажда, зуд кожи. 8 % пациентов группы сравнения также предъявляли жалобы на ощущение периодического онемения дистальных отделов конечностей, возникающее чаще после пробуждения, 14 % — на периодические умеренно выраженные боли в ногах, возникающие чаще при изменении погоды и при переутомлении и имеющие преимущественно артралгический характер, 18 % — на слабость в нижних конечностях чаще на фоне физической нагрузки.

У 46,6 % больных основной группы и 46 % — группы сравнения отмечены нарушения сна. Чаще других встречались проявления астении: общая слабость, адинамия, вялость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности — соответственно у 89,8 и 86 %. Различные психоэмоциональные нарушения обнаружены практически у всех больных. 59,1 % пациентов основной группы и 50 % — группы сравнения жаловались на немотивированную тревогу, ухудшение настроения, эмоциональную лабильность, повышенную раздражительность, вспыльчивость, иногда плаксивость. Снижение умственной работоспособности: повышенную невнимательность, сложности в концентрации внимания, невозможность длительного сосредотачивания на работе, снижение памяти как на текущие события, так и на события в прошлом наблюдали у 76,1 % больных основной группы и 68 % — группы сравнения.

У 69 (78,4 %) больных основной группы и 24 (48 %) — группы сравнения преобладали расстройства памяти (сужение объема и снижение прочности запоминания) и ухудшение процессов внимания. Наблюдали сужение круга интересов, вязкость мышления, снижение умственной работоспособности. У 52 (59,1 %) пациентов основной группы и 25 (50 %) — группы сравнения отмечены эмоциональная лабильность, проявления астении в сочетании с тревогой, страхами, сниженным фоном настроения.

Для уточнения степени выраженности когнитивных нарушений всем больным проводили тестирование с помощью шкалы MMSE. У больных были выражены когнитивные дисфункции, которые, однако, не достигали степени выраженного когнитивного снижения. Средний общий балл в основной группе составлял $24,5 \pm 2,7$, в группе сравнения — $26,1 \pm 1,3$. При этом легкие когнитивные нарушения (27—26 баллов) отмечены у 7 (8 %) больных основной группы и 20 (40 %) — группы сравнения, а умеренные когнитивные нарушения (25—24 балла) — соответственно у 62 (70,5 %) и 4 (8 %). Функция ориентирования была снижена в обеих группах: соответ-

ственно ($8,7 \pm 1,1$) и ($8,8 \pm 0,7$) балла. На этом фоне у всех больных доминировали умеренно выраженные нарушения вербальной памяти — соответственно ($3,8 \pm 1,2$) и ($4,2 \pm 1,2$) балла, вычислительных операций — ($3,4 \pm 1,1$) и ($3,9 \pm 0,4$) балла и перцептивно-гностических функций — ($4,6 \pm 1,1$) и ($5,6 \pm 0,6$) балла. Данные показатели у обследованных больных статистически значимо не отличались.

Для оценки структурных нарушений головного мозга всем больным были проведены КТ и МРТ головного мозга.

У всех больных отмечено умеренное расширение желудочков и субарахноидальных пространств ($p < 0,05$) больших полушарий головного мозга. У 90 % пациентов основной группы и 85 % — группы сравнения были расширены парастволовые цистерны. Кроме увеличения размеров ликворосодержащих пространств, у больных зафиксированы очаговые изменения вещества головного мозга — соответственно у 45 (51 %) и 16 (32 %), единичные мелкие очаги сниженной плотности диаметром меньше 1,5—2,0 см — у 15 (17 %) и 10 (20 %).

У 25 (28 %) больных СД имелись множественные мелкие очаги сниженной плотности (рис. 1). У больных группы сравнения такие изменения выявлены в 4 (8 %) случаях. У 5 (5,7 %) больных основной группы и 2 (5 %) — группы сравнения были обнаружены более крупные очаги (диаметром > 2 см).

Очаги в коре головного мозга выявлены у 6 (6,8 %) больных основной группы и у 1 (2 %) — группы сравнения, в подкорковом белом веществе головного мозга — соответственно у 7 (8 %) и у 2 (4 %), в базальных ганглиях и таламусе — у 3 (3,4 %) и 4 (8 %), в среднем мозге — у 1 (1,1 %) и 2 (4 %), в стволе мозга и мозжечке — у 1 (1,1 %) и 2 (4 %). У 9 (10,2 %) больных основной группы выявленные очаги не сопровождалась клиническими проявлениями.

Кроме очаговых изменений, у 13 (14,8 %) больных основной группы и у 6 (12 %) — группы сравнения были выявлены диффузные изменения плот-



Рис. 1. МРТ больного Н. с сахарным диабетом 2 типа. Явления кортикально-субкортикальной атрофии головного мозга. Мелкие множественные очаги в подкорковых структурах

ности вещества мозга в виде билатерально расположенных участков сниженной плотности вокруг тел боковых желудочков — явления «лейкоареозиса».

Таким образом, кроме расширения ликворосодержащих пространств, ДЭ характеризовалась наличием очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга, чаще у больных СД, однако эти данные недостоверны.

Сопоставление данных КТ и МРТ в зависимости от преобладающего клинического синдрома показало, что вестибулоатактический синдром, доминирующий в клинической картине у 10 (11,4 %) больных основной группы и у 5 (10 %) — группы сравнения, сопровождался расширением субарахноидальных пространств полушарий мозжечка и цистернальных пространств моста.

У 6 (6,8 %) больных с подкорковым синдромом наблюдали более выраженное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств, что иногда сочеталось с очаговыми изменениями в веществе головного мозга.

У больных с сочетанием нескольких синдромов отмечено преимущественное расширение желудочков, что в ряде случаев сопровождалось очаговыми изменениями вещества головного мозга. Достоверных данных о соответствии макроструктурных изменений клиническим признакам не выявлено.

Клинические и структурные изменения головного мозга сопровождалась нарушением гемодинамики.

Диаметр левой общей сонной артерии (ОСАл) составил (7,95 ± 0,2) мм в основной группе, (7,88 ± 0,3) мм — в группе сравнения, правой общей сонной артерии (ОСАп) — соответственно (7,88 ± 0,2) и (8,11 ± 0,1) мм. При обследовании общих сонных артерий было установлено, что у больных обеих групп на фоне увеличения толщины комплекса интима — медиа отмечены нарушения его дифференциации на слои. Толщина комплекса интима — медиа в правых и левых общих сонных артериях у больных основной группы была досто-

верно ($p < 0,01$) больше (ОСАл — (1,47 ± 0,05) мм, ОСАп — (1,54 ± 0,05) мм), чем у больных группы сравнения (ОСАл — (1,21 ± 0,05) мм, ОСАп — (1,13 ± 0,08) мм). При этом толщина комплекса интима — медиа общих сонных артерий у больных группы сравнения была достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у больных группы контроля.

Кроме того, в сосудах больных основной группы намного чаще наблюдали атеросклеротические бляшки неоднородной структуры, с фокусами кальцификации (рис. 2).

При измерении скоростных параметров кровотока, индексов систолы-диастолы и пульсации достоверных различий не обнаружено.

Достоверные различия были выявлены между пациентами основной группы и группы сравнения, а также между пациентами контрольной группы и группы сравнения по показателю индекса резистивности в общих сонных артериях: у больных основной группы он составлял в ОСАл — 0,74 ± 0,006, в ОСАп — 0,75 ± 0,007, у больных группы сравнения — соответственно 0,70 ± 0,01 и 0,71 ± 0,01, в группе контроля — 0,76 ± 0,09 и 0,76 ± 0,09.

Диаметр левой и правой внутренних сонных артерий (ВСАл и ВСАп) у больных основной группы составлял (5,94 ± 0,09) и (5,89 ± 0,1) мм, группы сравнения — (5,06 ± 0,19) и (5,19 ± 0,22) мм, контрольной группы — (4,72 ± 1,16) и (4,92 ± 1,2) мм соответственно.

Гемодинамически незначимые стенозы (до 30 % сужения просвета артерий) в основной группе выявлены в ОСА — у 31 (35,2 %) больного, во ВСА — у 16 (18,2 %), а в группе сравнения — соответственно у 11 (22 %) и 5 (10 %). Во всех парах отличия недостоверны. Гемодинамически значимых стенозов и существенной асимметрии кровотока не выявлено.

Диаметр левой и правой общих бедренных артерий (ОБАл и ОБАп) у больных основной группы составлял (7,84 ± 0,11) и (8,06 ± 0,08) мм, в груп-



Рис. 2. Атеросклеротические проявления:

А — кальцифицированная атеросклеротическая бляшка сонной артерии у больного К. основной группы; Б — гомогенная бляшка средней эхогенности у больного Т. группы сравнения

пе сравнения — $(7,68 \pm 0,18)$ и $(7,76 \pm 0,18)$ мм соответственно. Достоверных различий с группой контроля не обнаружено.

Толщина комплекса интима — медиа в левой и правой общих бедренных артериях у больных основной группы была достоверно ($p < 0,01$) больше ($(1,18 \pm 0,11)$ и $(1,22 \pm 0,02)$ мм соответственно), чем у больных группы сравнения ($(0,79 \pm 0,06)$ и $(0,88 \pm 0,04)$ мм) и контрольной группы ($(0,80 \pm 0,37)$ и $(0,80 \pm 0,38)$ мм).

При измерении скоростных параметров кровообращения периферических сосудов, индексов систолы-диастолы, пульсации и индекса резистивности достоверных различий не выявлено.

Показатели индекса ускорения (А), индекса замедления (D), времени замедления (ТЗ) у пациентов основной группы и группы сравнения не отличались от таковых у лиц группы контроля.

Достоверные различия зафиксированы между пациентами основной группы и группы сравнения, а также между пациентами контрольной группы и группы сравнения по показателю ускорения времени тока крови (Ту) в подколенных (ПКА) и задних большеберцовых артериях (ЗББА). Обращает на себя внимание отсутствие различий по этому показателю между пациентами основной и контрольной группы. Уменьшение времени ускорения кровообращения в подколенном сегменте артерий нижних конечностей у больных АГ является результатом повышения сосудистого тонуса. Диабетическая макроангиопатия приводит к уменьшению эластичности сосудистой стенки и увеличению времени ускорения кровообращения. Возможно, что повышенный сосудистый тонус (результат АГ) вместе со снижением эластичности (результат СД) представляется «нормализацией» времени ускорения кровообращения. Учитывая то, что на время ускорения кровообращения артерий в дистальных отделах конечностей влияет сразу несколько факторов, у больных СД и АГ этот показатель как маркер атеросклеротического поражения не будет информативным.

У больных основной группы в ОБА стенозирования не выявлено, в ПКА обнаружено у 4 (4,5 %) больных, а у больных группы сравнения: в ОБА — у 2 (4 %) больных и в ПКА стенозирования не выявлено. Во всех парах различия недостоверны. При этом у больных основной группы преимущественно наблюдалось неравномерное сужение просвета ЗББА в дистальном ее отделе. Достоверных отличий в парах артерий средних диаметров, которые исследовались, у больных основной группы и группы сравнения не выявлено.

У больных основной группы намного чаще (71 (80,7 %) случаев), чем у больных группы сравнения (5 (10 %)), наблюдали признаки атеросклеротического поражения в дистальных отделах сегментов голени артерий нижних конечностей в виде мелких плоских атеросклеротических кальцифициро-

ванных бляшек, которые неравномерно сужали внутренний диаметр артерий.

Таким образом, при анализе полученных данных мы выявили следующие особенности макроангиопатии у больных СД 2 типа: в сонных артериях — прогрессирующее увеличение толщины комплекса интима — медиа, преимущественно в «классическом» месте (на уровне бифуркации), и неоднородность структуры атеросклеротических бляшек при относительно большей степени их кальцификации, в артериях нижних конечностей — подавляющее поражение дистальных отделов сегментов голени с кальцифицированными мелкими плоскими атеросклеротическими бляшками.

Выявленные нами гемодинамические нарушения нам дают основание предположить наличие изменений липидного спектра крови.

Всем больным была проведена диагностика углеводного обмена по следующим критериям:

- уровень глюкозы в сыворотке крови натощак;
- уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак;
- концентрация гликозилированного гемоглобина крови;
- индексы инсулинорезистентности ISI, HOMA-IR, HOMA-S.

Все больные основной группы характеризовались достоверно значимым повышением уровня глюкозы в догепариновой сыворотке крови, гликозилированного гемоглобина, величины индекса HOMA-IR, отсутствием отличий в содержании инсулина и сниженными индексами ISI и HOMA-S при сопоставлении с соответствующими показателями пациентов группы сравнения и контрольной группы. В постгепариновой сыворотке крови больных основной группы и группы сравнения отмечена схожая динамика показателей индексов инсулинорезистентности: ISI — снижался, HOMA-IR и HOMA-S — повышались. В контрольной группе данные показатели постгепариновой сыворотки изменялись противоположным образом: ISI — возрастал, HOMA-IR и HOMA-S — снижались. Это свидетельствует о наличии у пациентов основной группы и группы сравнения похожих нарушений углеводного обмена.

Биохимические проявления патологии липидного обмена у больных исследуемых групп заключались в формировании липидемического состояния, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии (таблица).

Дислипидемия у больных с ДЭ на фоне СД 2 типа и пациентов группы сравнения характеризовалась специфическими особенностями нарушения липидного обмена и сопровождалась истощением внутриклеточного резерва гепарина и повышенным уровнем внутрисосудистого липопротеинлиполиза. В сосудистом русле имелось одинаковое количество по сравнению с контролем апоВ-содержащих липопротеиновых частиц, поскольку одна

Т а б л и ц а

Основные показатели липидного обмена у обследованных больных (M ± m), ммоль/л

Показатель	Основная группа (n = 88)	Группа сравнения (n = 50)	Контрольная группа (n = 30)
Общие липиды	5,1 ± 0,23*#	4,4 ± 0,18	4,0 ± 0,21
Триглицериды	2,2 ± 0,15*#	1,5 ± 0,14	1,6 ± 0,17
Общий холестерин	5,6 ± 0,5*#	4,5 ± 0,4#	3,6 ± 0,3
Фосфолипиды	3,7 ± 0,3	3,1 ± 0,2	3,1 ± 0,3

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$) между показателями основной группы и группы сравнения.

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

молекула апоВ-белка формирует лишь одну апоВ-содержащую липопротеиновую частицу. Это означает, что увеличение уровня апоВ-содержащих фракций липопротеинов, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия у больных основной группы не являются результатом повышения уровня триглицеридов и холестерина, а, прежде всего, обусловлены качественными изменениями липидного состава апоВ-содержащих липопротеиновых частиц. У пациентов основной группы триглицеридов почти в 2 раза больше, а фосфолипидов, соответственно, в 2 раза меньше на единицу апоВ-белка по сравнению с группой контроля. Величина коэффициента общий холестерин/апоВ-белок у этих больных превышает в 1,6 раза значения контрольной группы. На это повышение влияют свободный холестерин (его содержание увеличено в 2 раза) и этерифицированный холестерин (концентрация которого повышена в 1,3 раза).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у больных основной группы наряду с усилением образования триглицериднасыщенных фракций в печени происходит замедление транспорта липидов в направлении периферических тканей. Наблюдается высокая концентрация циркулирующих в крови липопротеинов низкой плотности. Это связано с реципрокным, резко выраженным снижением в сыворотке крови уровня апоА-содержащих липопротеинов. Механизмы нарушения обмена липопротеинов в кровообращении связаны с изменением активности ферментов, катализирующих их превращение.

На основании проведенных клинических, инструментальных, нейровизуализационных, лабораторных исследований установлены основные механизмы формирования хронических нарушений мозгового кровообращения на фоне СД 2 типа: при этом страдают сосуды как мелкого, так и среднего и крупного калибров, развиваются микро- и макроангиопатии, в результате чего нарушается гемодинамика во всем организме. При сочетании диабета с другими факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний (АГ, фибрилляция предсердий, курение, ожирение, гиподинамия и др.) усиливаются гемодинамические и метаболические нарушения, что приводит к раннему развитию острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Метаболические нарушения, развивающиеся при СД, способствуют ухудшению ситуации и приводят к прогрессированию атеросклеротического процесса у этих больных, что связано с накоплением в сосудистой стенке липопротеинов низкой плотности, активизацией процессов перекисного окисления липидов, увеличением образования свободных радикалов. Процессы перекисного окисления липидов, которые запускают окислительный стресс, являются важнейшим механизмом повреждения, прежде всего, нервных клеток. Необратимое гликозилирование белков — включение углеводов в структуру белков сыворотки крови, клеточных мембран, липопротеинов, коллагена, приводит к нарушению функциональной активности клеток, образованию аутоантител к белкам сосудистых стенок, являющихся важным фактором патогенеза микроангиопатии. Образование стойкого комплекса — гемоглобина А1С (гликозилированный гемоглобин), имеющего низкое сродство к кислороду, вызывает тканевую гипоксию. Прогрессирование микроангиопатии ведет к снижению эндоневрального кровотока, развитию кислородного и энергетического голодания нервной ткани. Это вызывает вторичные сосудистые нарушения, расстройства нейротрофики, нейротоксикоз и, как следствие, структурные изменения нейронов, а в дальнейшем — развитие ДЭ и инсульта.

Результаты проведенных исследований показывают, что пациенты с ДЭ на фоне СД 2 типа имеют нарушения углеводного и липидного обмена. Это является основанием для применения в лечебной схеме препарата из группы статинов — ловастатина. У больных основной группы прием ловастатина приводил к уменьшению соотношения апоВ/апоА липопротеинов на 31 %. Кроме того, в значительной мере снижалось содержание хиломикроннов и повышался уровень апоА-содержащих липопротеинов. В группе сравнения значительно повышалось содержание липопротеинов высокой плотности (ЛВП) лишь во фракции ЛВП2в, тогда как в основной группе увеличивались уровни всех субфракций ЛВП и их сумма. После курса ловастатина уровень ЛВП2 (ЛВП2в + ЛВП3) у больных полностью нормализовался.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что курс ловастатина в дозе

20 мг в сутки можно рекомендовать в качестве составляющей гиполипидемической стратегии у пациентов с ДЭ на фоне СД 2 типа. Однако при этом нельзя пренебрегать мероприятиями по нормализации уровня других липидных компонентов липидотранспортной системы крови, а именно триглицеридов и фосфолипидов, без которой невозможна коррекция дислипидемии.

Знание этиопатогенетических механизмов формирования ДЭ у больных СД 2 типа и факторов риска позволили сформулировать основные принципы лечения и профилактики ДЭ на фоне СД 2 типа: выявление и коррекция гипергликемии; коррекция АД; улучшение мозгового кровообращения и метаболизма мозга; влияние на тромбоцитарный гемостаз; коррекция дислипидемии с помощью статинов.

Выводы

Установлены быстрое прогрессирование и более тяжелое течение заболевания, характерные клинические особенности ДЭ у больных с СД 2 типа: вестибулоатактический (95,5 %), ликворно-гипертензионный (85,2 %), астенический (89,8 %) синдромы, когнитивные нарушения (78,4 % больных). 77 % случаев ДЭ при сахарном диабете сопровождаются поражением периферической нервной системы.

У больных с ДЭ на фоне СД 2 типа выявлены характерные структурные изменения вещества головного мозга — множественные лакунарные инфаркты (в коре, подкорковом белом веществе головного мозга, подкорковых ядрах), большая часть которых имеет асимптомное течение.

У больных ДЭ II стадии и СД 2 типа частота и выраженность стенозирующих процессов магистральных артерий головы и шеи больше, чем у пациентов без диабета (53,4 и 32 % соответственно).

Для больных ДЭ II стадии и СД 2 типа более характерна макроангиопатия, что подтверждается дуплексным сканированием стенок сонных артерий: достоверным ($p < 0,01$) увеличением толщины комплекса интима — медиа, отсутствием его дифференциации на слои, большим количеством кальцифицированных бляшек, что свидетельствует о более выраженном атеросклеротическом процессе.

При исследовании артерий нижних конечностей у больных ДЭ II стадии и СД 2 типа толщина комплекса интима — медиа была достоверно ($p < 0,01$) больше, чем у пациентов без СД. Преобладало двустороннее поражение дистальных отделов и чаще наблюдалась кальцификация стенок сосудов. Это подтверждает наличие системного поражения мелких сосудов у больных СД — микроангиопатии.

У больных СД 2 типа имеет место повышение общей липопротеинлипазной активности, преимущественно за счет увеличения активности липопротеинлипазы. Инсулинорезистентное состояние характеризовалось интенсивным высвобождением липопротеинлипазных ферментов в кровеносное русло и увеличением содержания липопротеинов очень низкой плотности. Наличие одновременно высоких концентраций глюкозы и инсулина в крови приводило к перенапряжению системы гемостаза: истощению внутриклеточного резервного гепарина и повышению фибринолитической активности крови. Дислипидемия при СД способствовала усилению развития атеросклероза, что вместе с перенапряжением системы гемостаза значительно повышало риск развития инсульта.

Одним из факторов интенсификации липолиза путем высвобождения печеночной липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы является избыточная секреция резервного гепарина из клеточных депо. Гепариновый тест демаскирует гиперинсулинемию и инсулинорезистентное состояние, которые не диагностируются по результатам исследования догепариновой сыворотки крови пациентов с ДЭ и СД 2 типа, что позволяет выявить пики малых плотных частиц липопротеинов низкой плотности и мелких липопротеинов высокой плотности в липопротеиновом спектре сыворотки пациентов с инсулинорезистентностью.

Ловастатин у пациентов с ДЭ и СД 2 типа корригирует проатерогенные нарушения липопротеинового спектра сыворотки крови, модулирует гиперактивность липопротеинлипаз и устраняет лецитин-холестерин-ацилтрансферазную активность, что является основанием для его назначения больным с ДЭ на фоне СД 2 типа.

Литература

1. Астахова М.В. Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих з атеросклеротичними ураженнями екстракраніальних судин та супутнім цукровим діабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2004. — 23 с.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
3. Балаболкин М.И., Чернышева Т.Е. Диабетическая нейропатия: Учеб. пособие. — М., 2003. — 109 с.
4. Березин А.Е. Концепция «пациента высокого кардиоваскулярного риска»: в центре внимания — сахарный диабет и метаболический синдром (обзор клинических рекомендаций) // Укр. мед. часопис. — 2007. — Т. 2 (58) III-IV. — С. 20—22.
5. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1997. — № 1. — С. 45—48.
6. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Максимова М.Ю. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему // Кардиол. — 2004. — Т. 44, № 3. — С. 4—8.
7. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Междунар. неврол. журн. — 2006. — № 3. — С. 9—15.
8. Всемирное руководство по сахарному диабету 2 типа // Укр. мед. вісн. — 2006. — № 4. — С. 5—11.
9. Дзяк Л.А. Когнитивные нарушения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Практична ангіологія. — 2007. — № 1 (6). — С. 63—68.
10. Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез // Ліки України. — 2004. — С. 36—38.
11. Зозуля И.С., Боброва В.И. Клинические особенности дисциркуляторной энцефалопатии и нормотензивной гидроцефалии у

- пациентов пожилого возраста // Укр. мед. альманах.— 2005.— Т. 8, № 8.— С. 73—74.
12. Зозуля І.С., Боброва В.І. Гостре порушення кровообігу як критичний стан // Інсульт та судинно-мозкові захворювання: Матеріали І Національного конгресу.— К., 2006.— С. 43.
 13. Камчатнов П.Р., Чугунова А.В., Чугунова Л.А. Хронические расстройства мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа // Здоров'я України.— 2006.— № 20.— С. 76—77.
 14. Коротке резюме систематичних оглядів кокрівівського співробітництва. Лікування при цукровому діабеті 2 типу // Укр. мед. часопис.— 2007.— Т. 2 (58) III-IV.— С. 54—59.
 15. Крылова В.Ю., Насонова Т.И., Турчина Н.С. Хроническая ишемия мозга // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 3 (13).— С. 31—35.
 16. Манвелов Л.С., Смирнов В.Е. Сахарный диабет как фактор риска цереброваскулярных заболеваний // Лечащий врач.— 1999.— № 9.— С. 27—34.
 17. Маньковский Б.Н. вопросу о вторичной профилактике инсульта у больных сахарным диабетом: взгляд эндокринолога // Практична ангіологія.— 2006.— № 4.— С. 24—25.
 18. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром — самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? // Укр. мед. вісн.— 2007.— № 4.— С. 29—31.
 19. Митченко Е.И. Новый взгляд на патологию, произрастающую на общей почве: диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 2 (58) III-IV.— С. 4—12.
 20. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику // Здоров'я України.— 2006.— № 15—16.— С. 16—18.
 21. Мищенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Журн. Укр. асоціації боротьби з інсультом.— 2006.— № 1.— С. 3—7.
 22. Московко С.П. Комментарии к Руководству АНА/ASA по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой // Практична ангіологія.— 2006.— № 4.— С. 19—23.
 23. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия // Укр. мед. часопис.— 2007.— Т. 2 (58).— С. 85—89.
 24. Паньків В.І. Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання // Практична ангіологія.— 2007.— № 3.— С. 5—10.
 25. Ривилис І.С., Маньковский Б.Н. Распространенность и факторы риска развития диабетической нейропатии // Лікарська справа.— 2000.— № 7—8.— С. 69—71.
 26. Руководство по диагностике и лечению гипертензии Американской ассоциации клинических эндокринологов. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // Практична ангіологія.— 2007.— № 1 (6).— С. 12—16.
 27. Сіренко Ю.М. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу // Практична ангіологія.— 2006.— № 1.— С. 37—40.
 28. Смирнов В.Е., Манвелов Л.С. Факторы риска сосудистых поражений мозга у больных сахарным диабетом // Инсулт.— 2001.— № 3.— С. 8—15.
 29. Соловьева Л.К. Сахарный диабет: вопросы диагностики // Практична ангіологія.— 2006.— № 1 (02).— С. 51—53.
 30. Томашевська О.Я. Клініко-лабораторні показники у пацієнтів із метаболічним синдромом від рівня загального холестеролу в крові // Укр. мед. часопис.— 2007.— Т. 2 (58).— С. 66—71.
 31. Тронько М.Д., Лужицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому.— Київ; Чернівці, 2005.— 184 с.
 32. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Рос. мед. журн.— 1999.— С. 3—7.
 33. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care.— 2005.— Vol. 28.— P. S4—S36.
 34. Ashcroft F.M., Gribble F.M. ATP sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease // Diabetologia.— 1999.— Vol. 42.— P. 903—919.
 35. Cholesterol Treatment Trialists? (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1267—1278.
 36. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) multicentre randomised placebo-controlled trial // Lancet.— 2004.— Vol. 364.— P. 685—968.
 37. Dormandy J.A., Charbonnet B., Eckland D.J. et al. Secondary prevention of type 2 diabetes macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective pioglitazone Clinical Trial In macrovascular Events): a randomised controlled trial // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1279—1289.
 38. Gusder R.N., Gatling W., Mehta R.L., Byrne C.D. Prognostic Value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: result from a United Kingdom // Diabet Med.— 2005.— Vol. 22.— P. 554—626.
 39. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet.— 1998.— P. 1755—1762.
 40. Jandeleit-Dahm K.A., Tikellis C., Reid C.M. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes // J. Hypertens.— 2005.— Vol. 23 (3).— P. 463—473.
 41. Leys D., Kwiecinski H., Bogousslavsky J. et al. Prevention for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee // Cerebrovascular Diseases.— 2004.— Vol. 17 (suppl. 2).— P. 15—29.
 42. O'Brien R.E., Hildreth A.J., O'Connell J.E., Gray C.S. Presentation and outcome from stroke in patients with diabetes mellitus: the influence of pre-stroke care // Cerebrovasc. Dis.— 2005.— Vol. 19 (suppl. 2).— P. 66.
 43. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT—LLA): a multicentre randomised trial // Lancet.— 2003.— Vol. 361 (9364).— P. 1149—1158.
 44. Silvestrelli G., Lanari A., Paciaroni M. et al. Prevalence of stroke subtypes in patients with diabetes mellitus // Cerebrovasc. Dis.— 2005.— Vol. 19 (suppl. 2).— P. 67.
 45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet.— 1998.— Vol. 352.— P. 854—64.
 46. Zanchetti A., Ruilope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? // J. Hypertens.— 2002.— Vol. 20.— P. 2099—2110.

Т.С. МИЩЕНКО, Т.Г. ПЕРЦЕВА

Цукровий діабет і хронічні порушення мозкового кровообігу

На підставі комплексного обстеження 138 хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) авторами вивчено структурно-функціональні, гемодинамічні і метаболічні особливості перебігу ДЕ на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу з метою розробки лікувально-профілактичних заходів для таких хворих.

Визначено клінічні особливості ДЕ у хворих на ЦД 2 типу, а саме швидке прогресування і тяжкий перебіг захворювання, що супроводжується множинними лакунарними інфарктами з асимптомним перебігом, більш частими стенозуючими процесами магістральних артерій голови і шиї, формуванням макроангіопатій. Показано, що в таких хворих має місце дисліпідемія з підвищенням загальної ліпопротеїноліпідної активності та інсуліно-резистентністю, що, на думку авторів, разом з перенапруженням системи гемостазу значно підвищує ризик розвитку інсульту.

Вважають обґрунтованим застосування ловастатину як препарату, що дає змогу коригувати проатерогенні порушення ліпопротеїнового спектра сироватки крові і модулювати гіперактивність ліпопротеїналіаз в пацієнтів з ДЕ і ЦД 2 типу.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, цукровий діабет 2 типу, патогенетичні механізми, структурні зміни, церебральна і периферійна гемодинаміка, метаболічні порушення.

T.S. MYSHCHENKO, T.G. PERTSEVA

Diabetes mellitus and chronic cerebral circulation disorders

Using the results of 138 patients with discirculative encephalopathy (DE) examination authors studied the structural and functional, hemodynamic and metabolic peculiarities of DE course against the background of diabetes mellitus 2 type. The object of this research is to develop preventive measures for such patients.

The clinical peculiarities of DE were determined. They are the following: rapid progressing, severe course, accompanied with numerous lacunar strokes with asymptomatic course, frequent stenosis processes of cerebral and neck arteries, macroangiopathy formation. The dyslipidemia in these patients is with increasing of lipoproteinlipous general activity and insulin resistency that causes stroke development.

Lovastatine application is supposed to correct pathogenic disorders of lipoprotein spectrum of blood serum and modulate lipoproteinlipous hyperactivity.

Key words: discirculative encephalopathy, diabetes mellitus 2 type, pathogenic mechanisms, structural changes, cerebral and peripheral hemodynamic, metabolic disorders.



Н.А. ШНАЙДЕР

ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Молекулярные основы миотонии и миотонических синдромов

В лекции обобщены современные подходы к патогенезу наследственной нейромышечной патологии — миотонии и миотонических синдромов.

Ключевые слова: миотония, каналопатия, генетика.

Миотония — это класс наследственных болезней, в основе которых лежит мембранный дефект (каналопатия), проявляющийся отсроченным затруднением расслабления мышц, спазмом их на несколько секунд, возникающим после произвольного сокращения или механического (электрического) возбуждения (рис. 1) [1, 2, 4—6, 29].

В исследовании W.M. Landau (1952) было показано, что миотония сохраняется даже в случае полной блокады нейромышечной передачи и является следствием нарушения функции мембраны миоцитов. Изучая миотонию на животной модели (лабораторных крысах), автор пришел к заключению, что миотония может быть индуцирована блокадой хлорных каналов. Позже R.J. Lipinsky и соавт. (1971), исследовав функцию мышечных волокон, показали, что резистентность мембраны миоцитов при миотонии более чем в 2,2 раза превышает нормальный показатель и что миотония более чем в 80 % случаев обусловлена патологией хлорных каналов [28]. В 1987 г. F. Lehmann-Horn и соавт., изучая парамитонию, открыли, что миотония при конгенитальной парамитонии обусловлена инактивацией натриевых каналов в мышечной мембране [27, 29].

В последующие годы с внедрением новых медицинских технологий было убедительно показано, что миотония связана с различными видами наследственных каналопатий. Бурное развитие генетики способствовало повышению интереса исследователей к изучению этиопатогенеза миотонии,

были обнаружены новые точечные мутации генов хлорных каналов при конгенитальной аутосомно-доминантной миотонии Томсена и конгенитальной аутосомно-рецессивной миотонии Беккера, а так-

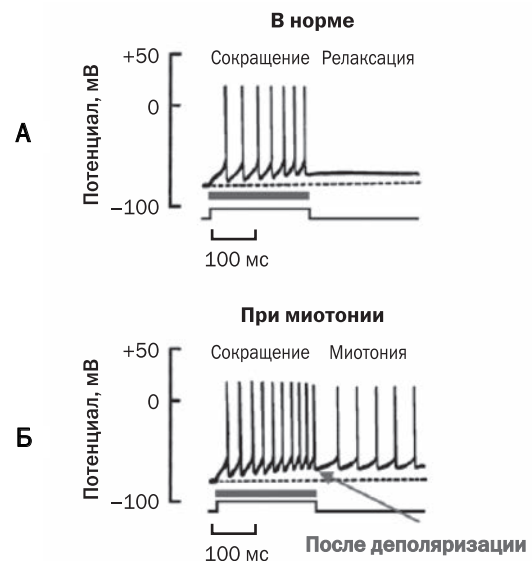


Рис. 1. Различие между потенциалами активности мышц в норме и при миотонии (по Alfred L., George Jr., 2005): А — в нормальном мышечном волокне: после сокращения мышцы, вызванного электрической стимуляцией, происходит ее релаксация; Б — при миотонии: сразу после сокращения мышцы, вызванной электрической стимуляцией, развивается миотоническая активность, релаксация мышцы отсрочена

же множество точечных мутаций потенциалзависимых натриевых каналов при конгенитальной парамииотонии, семейном гиперкалиемическом периодическом параличе. Различные каналопатии и точечные мутации генов помогли объяснить разнообразие клинических форм болезней группы миотонии. В свою очередь, это стало предпосылкой для формирования нового взгляда на диагностику и терапию миотонии, а также обусловило необходимость разработки новой классификации миотонических заболеваний [1, 29].

Ионные каналы

Миотонии относят к каналопатиям — группе генетически детерминированных заболеваний, связанных с патологией ионных каналов (натриевых, хлорных и др.) [1, 2, 17, 19, 23, 41]. Ионные каналы представляют собой трансмембранные белковые комплексы, предназначенные для переноса ионов с одной стороны мембраны на другую (рис. 2) [48]. Этот перенос носит пассивный характер и осуществляется по градиенту концентрации соответствующего иона [19].

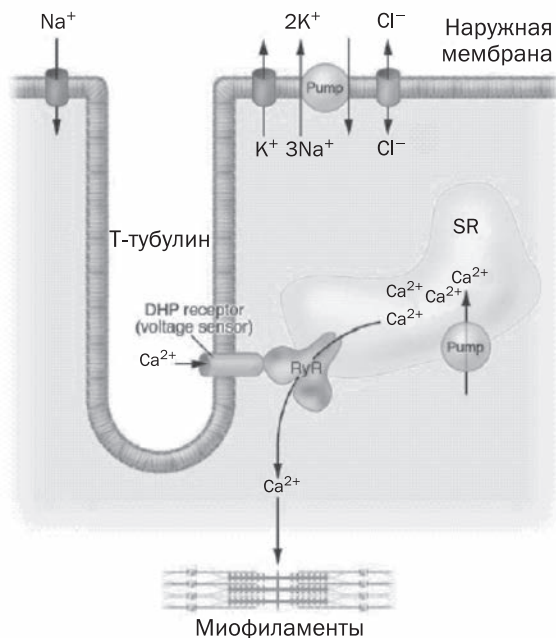


Рис. 2. Возбуждение и сокращение мышечного волокна (по Jurkat-Rott K., Lehmann-Horn F., 2005). Возбуждение от конечной терминали аксона двигательного нейрона к мышечному волокну передается через нейромышечный синапс, в результате этого генерируется потенциал действия, который распространяется по наружной мембране миоцита и поперечной трубчатой системе (Т-тубулин) в глубокие части мышечного волокна к потенциалзависимым дигидропиридиновым рецепторам (dihydropyridine receptor — DHP receptor), что приводит к деполяризации мембраны и активации риаинодиновых рецепторов, запускающих выброс ионов Ca²⁺ из депо эндоплазматического ретикула. Ионы Ca²⁺ связываются с тропонином и активируют механизмы мышечного сокращения

Ионные каналы экспрессируются во всех без исключения клетках организма (как электровозбудимых, так и электроневозбудимых тканей) и являются важными компонентами клеточных сигнальных систем, активируемых при действии гуморальных регуляторов, межклеточном контакте, взаимодействию с внеклеточным матриксом, а также при действии внешних факторов биологической, химической и физической природы. Ионные каналы располагаются не только на плазматической мембране клеток, но и экспрессируются на всех остальных внутриклеточных мембранах (митохондрий, лизосом, ядра, эндоплазматического ретикула). Часть каналов в мембранах клеток расположена не равномерно, а сконцентрирована в кластерах.

Данные о молекулярной структуре ионных каналов свидетельствуют о том, что они, как правило, представляют собой заполненную водой пору, выстланную изнутри полярными группами аминокислот, сама пора образована либо α-спиральными, либо β-структурными элементами. Поток ионов по ионным каналам формирует электрический ток (10⁻¹⁰—10⁻¹² А/канал). Когда канал открыт, через липидный бислой может проходить до 10⁶—10⁸ ионов в секунду, то есть открытие относительно малого количества каналов обуславливает значительное и быстрое изменение электрических свойств мембран [2]. Открытие натриевых и кальциевых каналов плазматической мембраны приводит к поступлению этих ионов в клетку и деполяризации мембраны, в то время как открытие калиевых и хлорных каналов — к гиперполяризации мембраны (суммарный заряд цитоплазмы становится более отрицательным).

Группы ионных каналов

Каналы, открывающиеся при изменении потенциала мембраны, относятся к группе потенциалзависимых ионных каналов; каналы, проходимость которых регулируется за счет связывания внутри- и внеклеточных лигандов, называются лигандуправляемыми ионными каналами. Кроме того, есть каналы, регулируемые физическими стимулами (повышением температуры, растяжением и т. д.) [7, 9, 17].

Регулируемые ионные каналы, участвующие в передаче сигнала в ответ на определенный внешний стимул, быстро изменяют мембранную проницаемость для определенного иона, при этом происходит изменение трансмембранного потенциала [53]. Существует несколько требований к работе такого рода каналов: 1) внешний сигнал должен вызывать быстрое переключение между открытым и закрытым состояниями канала; 2) новое равновесие, или стационарное значение мембранного потенциала, должно устанавливаться быстро.

Ионные каналы могут находиться в открытом и закрытом состоянии, процесс перехода из одного состояния в другое обозначают как пропускание (gating). Потенциалзависимые каналы могут быть в

инактивированном состоянии, что подразумевает их неспособность в данный момент времени отвечать на регуляторные сигналы (отсутствие проводимости на фоне стойкой деполяризации) (рис. 3). Каналы обладают ионной селективностью, то есть они способны пропускать некоторые ионы намного лучше, чем другие. Селективность канала определяется особенностями строения его поровой части, размером переносимых ионов, расположением специфических аминокислотных остатков в нескольких ключевых местах внутренней поверхности канала, а также высотой энергетических барьеров, преодолеваемых ионом при прохождении через канал. Кроме того, во внутренней полости каналов существует наиболее узкое место, которое может выполнять роль фильтра, пропускавая ионы соответствующего диаметра. Однако этим нельзя объяснить высокую ионную селективность, например, калиевых каналов, которые не пропускают ионы натрия, несмотря на значительно меньший размер последних по сравнению с ионами калия [17].

Потенциалзависимые ионные каналы. Белковая структура, формирующая собственно поровый комплекс в потенциалзависимых ионных каналах, состоит из 2, 4 или 6 гидрофобных сегментов,

встроенных в мембрану, один из этих сегментов имеет уникальную последовательность положительно заряженных остатков аминокислот (лизин, аргинин) и выполняет роль сенсора заряда (рис. 4). Изменение потенциала мембраны приводит к конформационной перестройке трансмембранных сегментов, в том числе сегмента, несущего сенсор заряда, в результате происходит активация (открытие) ионного канала. С субъединицами, формирующими поровую часть потенциалзависимых ионных каналов, могут взаимодействовать так называемые дополнительные (вспомогательные) молекулы, например, белки, ассоциированные с протеинкиназой А, белки с шаперонной активностью и др. Эти белковые молекулы играют особую роль в контроле инактивации, экспрессии и внутриклеточного транспорта ионных каналов, часто являются участками связывания эндогенных и экзогенных регуляторов [10, 11].

Лигандуправляемые ионные каналы (никотиновые, ацетилхолиновые, серотониновые и другие) фактически представляют собой рецепторы, имеющие в своей структуре каналы, которые открываются при взаимодействии рецептора с внеклеточным лигандом. Все лигандуправляемые ионные

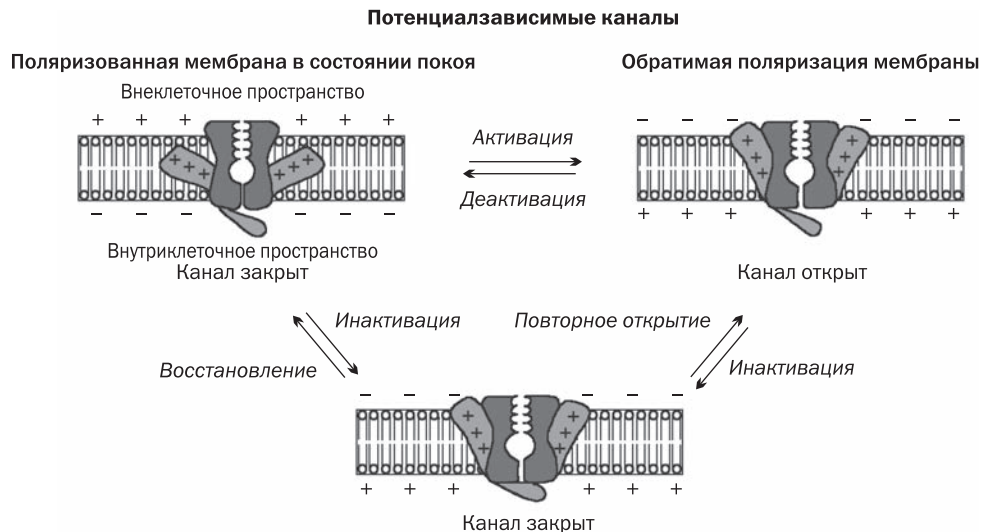


Рис. 3. Регуляция активности потенциалзависимых ионных каналов (по Lehmann-Horn F. et al., 2003)

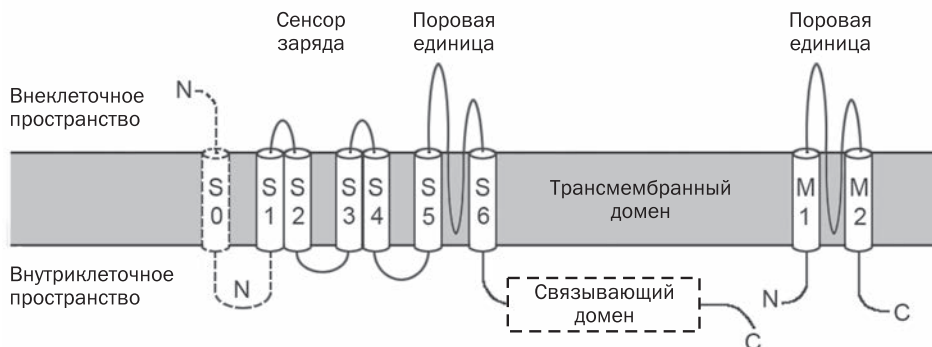


Рис. 4. Структура потенциалзависимого ионного канала (по Lehmann-Horn F. et al., 2003)

каналы состоят из пяти субъединиц, окружающих поровую часть. Каждая субъединица, в свою очередь, состоит из большого внеклеточного домена и четырех трансмембранных доменов (рис. 5).

Внеклеточные фрагменты комплекса участвуют в связывании лиганда, тогда как трансмембранные сегменты претерпевают конформационные изменения при лиганд-рецепторном взаимодействии и обеспечивают проницаемость канала для иона. Гомология аминокислотных последовательностей в субъединицах может достигать 70 % в пределах одного пентамерного комплекса и 30—40 % для разных каналов данного семейства. Все представители семейства лигандуправляемых ионных каналов имеют так называемую цистеиновую петлю во внеклеточном домене, которая, вероятно, принимает участие в активации канала [7, 9].

Потенциалзависимые натриевые каналы — гетеромультимерные интегральные мембранные белки (молекулярный вес — 260 кДа), участвующие в генерации потенциала действия в различных клетках, в том числе в клетках скелетной мускулатуры, кардиомиоцитах, нейронах, за счет осуществляемого ими транспорта ионов натрия внутрь клетки по электрическому и концентрационному градиенту (рис. 6). Благодаря этому мембрана клетки деполяризуется (изменение потенциала мембраны от -85 мВ до $+25$ мВ). Следующая за этим быстрая инактивация натриевых каналов сопровождается повышением мембранной проницаемости для ионов калия, которые, поступая в цитоплазму, возвращают потенциал мембраны к исходному уровню [1, 12, 13].

В настоящее время в геноме человека идентифицировано 9 генов (SCN1A, SCN2A, SCN4A и др.), кодирующих α -субъединицу натриевых каналов, и 4 гена (SCN1B, SCN2B и др.), кодирующие β -субъединицу натриевых каналов [44, 54, 55]. Большинство изоформ экспрессируются в ЦНС, миокарде и скелетной мускулатуре. При некоторых формах миотонии (например, при конгенитальной параимитонии Эйленбурга, ацетазоламид чувствительной конгенитальной миотонии, гиперкалиемическом периодическом параличе и др.) нарушается экспрессия α -субъединицы натриевых каналов, которая представлена четырьмя симметрично расположенными структурно гомологичными доменами (D_I—D_{IV}), каждый из которых содержит 6 мембранных сегментов (S₁—S₆) и регион (поровая единица S₅—S₆), контролирующей ионную селективность. Сегмент S₄ функционирует как потенциалзависимый сенсор [2, 39].

Мутации генов, кодирующих натриевые каналы, могут приводить к увеличению функциональной активности этих каналов, что сопровождается: неполной или нестабильной инактивацией канала; повторными эпизодами открытия канала; патологически усиленным натриевым током; стойкой мембранной деполяризацией [32—37]. Последняя

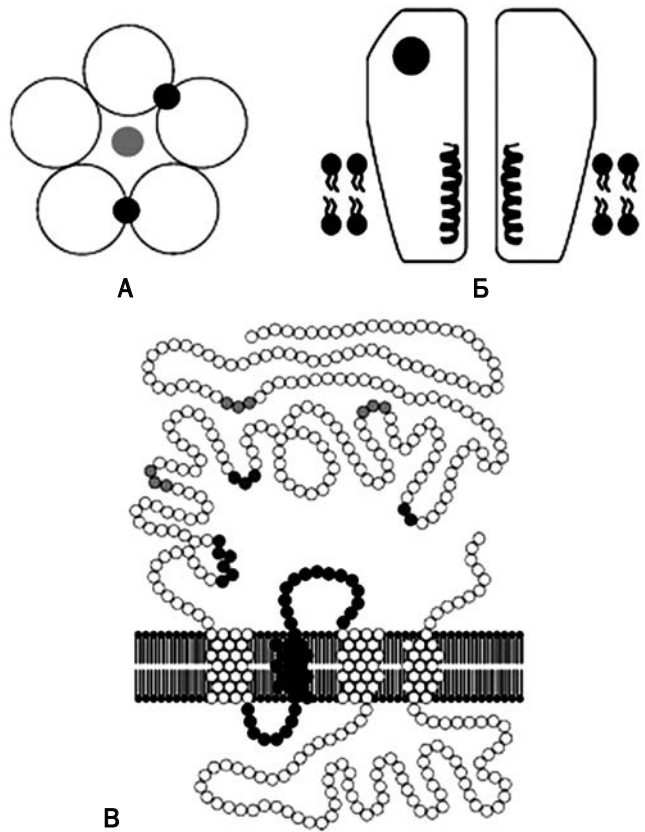


Рис. 5. Структура лигандуправляемого ионного канала (по Absalom N.L., 2004): А — пентамер субъединиц канала, черным цветом выделены участки связывания лиганда; Б — расположение канала в мембране, спиралями обозначены аминокислотные последовательности, формирующие поровую часть; В — структура одной из субъединиц канала, в которой серым цветом обозначены участки связывания лиганда, а черным — аминокислотные последовательности, формирующие поровую часть и участвующие в активации канала

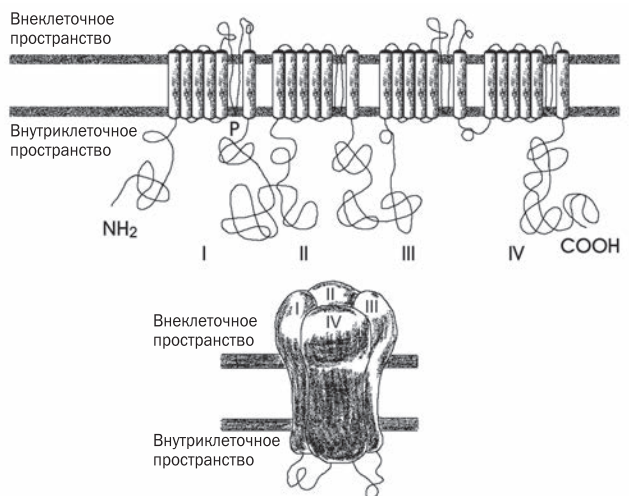


Рис. 6. Потенциалзависимые натриевые каналы, α -подтип (по материалам Университета Торонто, 2004): 4 повторяющихся домена; каждый домен содержит 6 мембран, окружающих субъединицы; 4 субъединица является потенциалзависимым сенсором

мутация вызывает вторичную потерю функциональной активности остальных натриевых каналов, экспрессируемых в данной клетке, даже при условии отсутствия дефектов белков этих каналов [9, 24—27].

Мутация α -субъединицы натриевых каналов (SCN4A) является причиной ряда заболеваний группы миотонии за счет замедления скорости инактивации натриевых каналов; этот биофизический дефект является предиктором увеличения продолжительности потенциалов действия в скелетной мускулатуре, что приводит к развитию персистирующей мышечной контрактуры (миотонии) и затруднению релаксации (рис. 7, В; рис. 8). Мутация натриевых каналов сердца (SCN5A) вызывает нарушение реполяризации миокарда и играет важную роль в аритмогенезе: например, приводит к удлинению интервала QT (рис. 7, А, Б), что значительно повышает риск потенциально фатальной желудочковой аритмии [2, 8, 39].

Потенциалзависимые хлорные каналы участвуют в стабилизации мембранного потенциала (рис. 9) [2, 23], особенно в клетках скелетной мус-

кулатуры, в которых в отличие от клеток других тканей, потенциал покоя мембраны на 80 % определяется ионами хлора, а не калия. Электрогенный захват клетками протонов водорода или ионов кальция может быстро приводить к дисбалансу зарядов в клетке, сопровождающемуся нарушением дальнейшего входа катионов. Следовательно, суммарный внутриклеточный положительный заряд должен быть частично нейтрализован для поддержания градиента кальция или протонов водорода. Это достижимо либо за счет импорта хлорид-ионов, либо за счет экспорта ионов калия. В скелетной мускулатуре первый вариант доминирует за счет того, что концентрация внеклеточного хлора в 20 раз выше, чем концентрация внеклеточного калия [18, 22, 56].

Мутации генов, кодирующих хлорные каналы, приводят к снижению их функциональной активности до 25 % от должного уровня и ниже. При этом практически все мутации генов, кодирующих хлорные каналы, выражаются в изменении потенциалзависимости каналов при деполяризации. Это ассоциировано с развитием мембранной гипервоз-

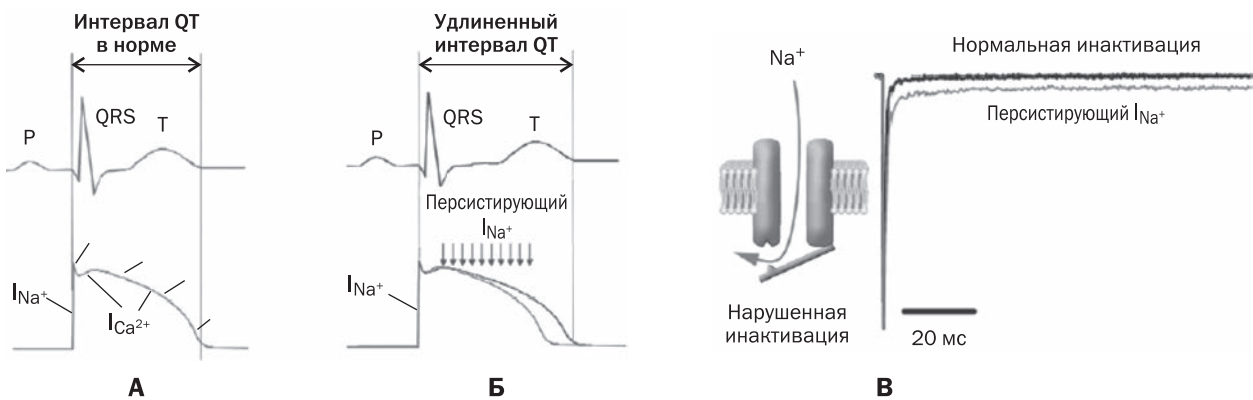


Рис. 7. Электрофизиологическое обоснование удлинения интервала QT при мутации натриевых каналов сердца (SCN5A) (А, Б) и общий вид нарушенной инактивации, обусловленной мутацией натриевых каналов, ассоциированной с гиперкалиемическим периодическим параличом, удлиненным интервалом QT и идиопатической эпилепсией (В) (по L. Alfred, Jr. George, 2005): I_{Na^+} — натриевый ток

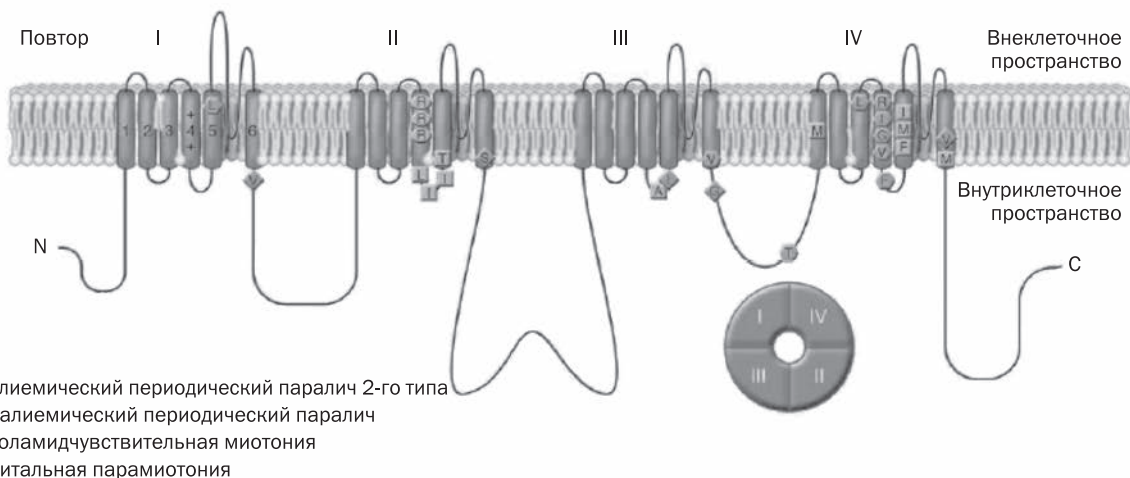


Рис. 8. Потенциалзависимый натриевый канал скелетной мускулатуры: структура и функция (по K. Jurkat-Rott, F. Lehmann-Horn, 2005)

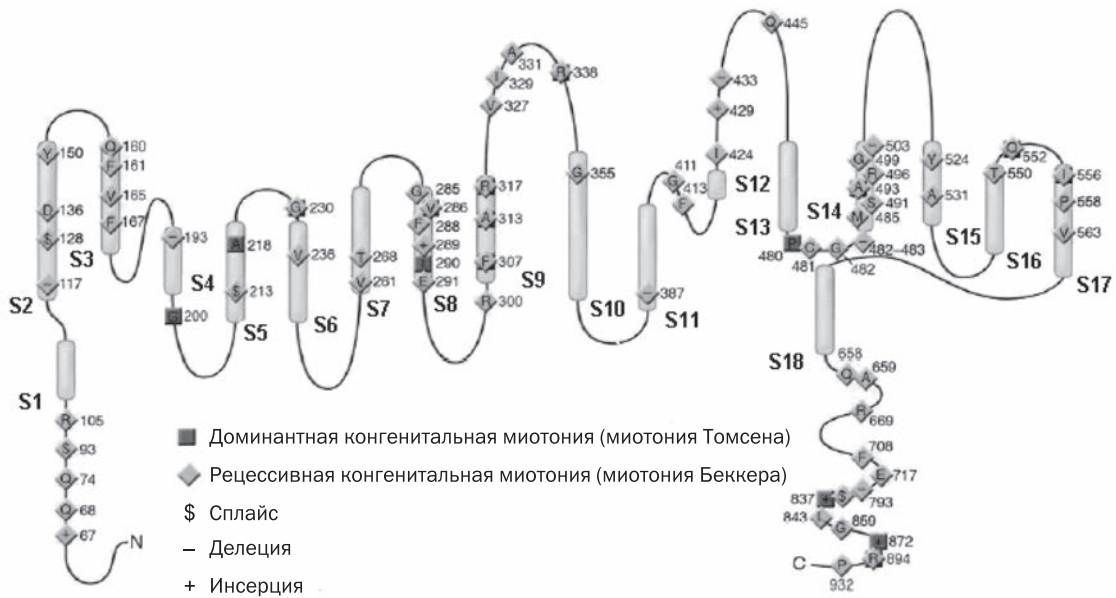


Рис. 9. CLC1 — хлорный канал скелетной мускулатуры (по K. Jurkat-Rott, F. Lehmann-Horn, 2005). Показана модель мембранной топологии мономеров CLC1 и мутации, ведущей к развитию доминантной конгенитальной миотонии (миотонии Томсена) и рецессивной конгенитальной миотонии (миотонии Беккера)

будимости, нарушением сопряжения возбуждения и сокращения [2, 15, 41, 43].

Регуляция экспрессии белков — компонентов ионных каналов

Регуляция экспрессии белков-компонентов ионных каналов чрезвычайно сложна и включает в себя механизмы, реализуемые в динамике развития клеток и ткани, при поддержании клеточного гомеостаза (в том числе при изменении функциональной активности ионного канала), а также эволюционные механизмы, результат действия которых очевиден при сравнении экспрессии ионных каналов у разных видов животных [40, 45]. Установление взаимосвязи между транскрипцией какого-либо гена, кодирующего белок ионного канала, и собственно белком является весьма сложной задачей, гиперэкспрессия клонированного гена в клетке, как правило, подразумевает присутствие

эндогенных молекул ионного канала данного типа. Вместе с тем, именно в этом направлении клеточной и молекулярной биологии достигнут значительный прогресс, что позволило установить следующие закономерности регуляции экспрессии ионных каналов в клетках [40, 41, 46]:

1) регуляция экспрессии осуществляется на всех уровнях цепочки «транскрипция гена — процессинг и трансляция мРНК — процессинг белка — формирование мультимерных комплексов — транспорт комплексов к мембране — формирование канала в мембране» (рис. 10, А). Кроме того, существенный вклад в изменение экспрессии может вносить регуляция на этапе реализации канала его функции и в процессе деградации белка в клетке;

2) функциональная активность ионного канала часто приводит к изменению транскрипционной активности в клетке (например, многие транскрип-

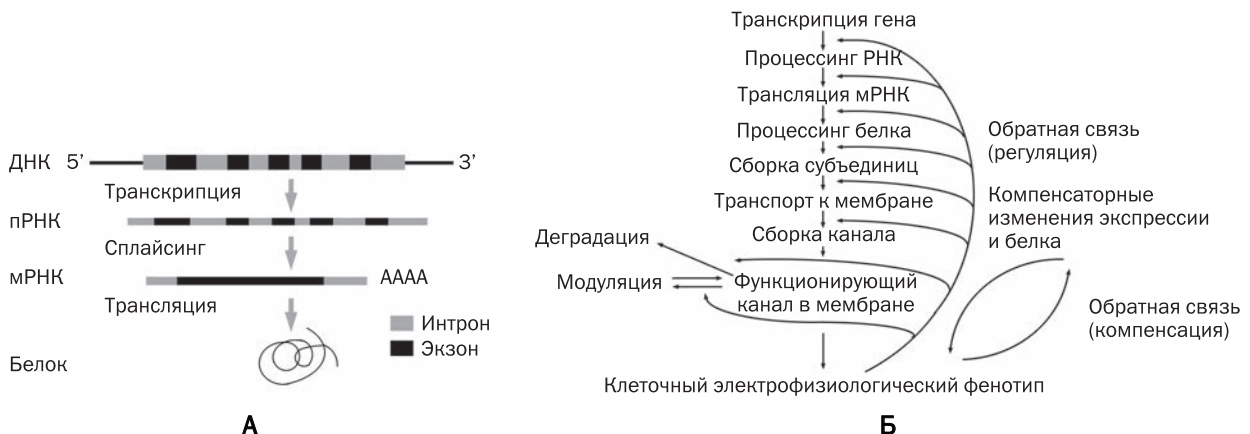


Рис. 10. Уровни регуляции и экспрессии ионных каналов в клетках (по Rosati B. et al., 2004)

ционные факторы имеют высокую чувствительность к внутриклеточной концентрации кальция), вследствие чего экспрессия данного или иного типа ионных каналов изменяется;

3) естественными регуляторами экспрессии ионных каналов являются нейротрансмиттеры, гормоны, цитокины;

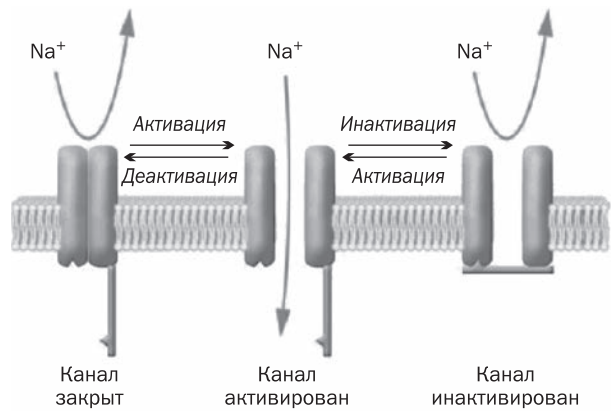
4) клеточный «электрофизиологический фенотип» является отражением совокупной и динамически меняющейся экспрессии генов, кодирующих белки ионных каналов;

5) мутации генов, кодирующие белки ионных каналов, могут вызывать как потерю, так и усиление функциональной активности соответствующего ионного канала;

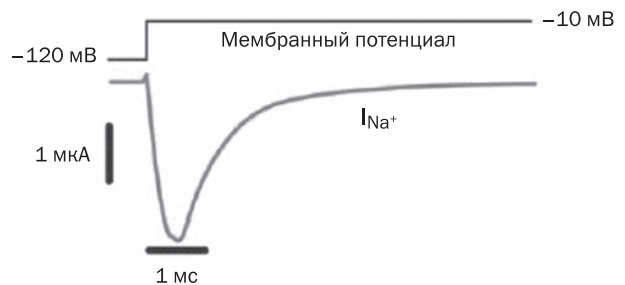
6) с учетом того, что каждый белок ионного канала кодируется двумя аллелями гена, мутация в одной аллели, сопровождающаяся потерей функциональной активности синтезируемого белка, приводит к компенсаторному увеличению транскрипции альтернативной аллели, усилению процессов сборки мультимерных комплексов и торможению процесса деградации соответствующих ионных каналов в клетках; в результате этого, с вдвое уменьшенного количества мРНК синтезируется практически нормальное количество белка, а фенотипически такая мутация не проявится;

7) при нарушении транскрипционных или посттранскрипционных компенсаторных механизмов (что характерно для некоторых типов ионных каналов) электрофизиологический фенотип клетки меняется вследствие снижения количества и/или функциональной активности синтезируемых белков ионных каналов (рис. 10, Б).

Мутация гена приводит к синтезу дефектного белка-компонента ионного канала, что проявляется изменением кинетики и потенциалзависимости инактивации, нарушением механизмов открытия и закрытия канала (рис. 11). Например, более позднее, но персистентное открытие натриевых потенциалзависимых ионных каналов, характерное для функционирования дефектного белка, кодирующего α -субъединицу этого канала, приводит к так называемому резидуальному входу ионов натрия во внутриклеточное пространство и реиницирует циклы деполяризации (деактивации) клеточной мембраны, что вызывает замедление релаксации скелетной мускулатуры [1, 2, 17]. В силу мульти-



А



Б

Рис. 11. Функциональная активность потенциалзависимого натриевого канала (по L. Alfred, Jr. George, 2005) (объяснение в тексте)

мерности ионных каналов мутации, ассоциированные с изменением функциональной активности соответствующего белка, приводят к более выраженным последствиям для клетки, чем этого можно было бы ожидать, исходя из степени выраженности генетического дефекта [46, 50, 51].

Таким образом, понимание механизмов регулирования активности и экспрессии ионных каналов в электровозбудимых и электроневозбудимых клетках раскрывает для практикующего врача (невролога, кардиолога, анестезиолога и др.) новые аспекты патогенеза миотоний и миотонических синдромов, связанных с нарушением клеточного ионного гомеостаза, а также объясняет разнообразие клинической симптоматики при наследственных нейромышечных заболеваниях, обусловленных мутациями генов, кодирующих белки ионных каналов [1—3—6, 31, 38, 41].

Литература

1. Миотония: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Шнайдер, С.Ю. Никулиной, В.В. Шпраха. — М.: НМФ «МБН», 2005. — 245 с.
2. Салмина А.Б., Шнайдер Н.А., Михуткина С.В. Современные представления об ионных каналах и каналопатиях (обзор литературы) // Сибирское обозрение. — 2005. — № 1. — С. 75—78.
3. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Дмитренко Д.В. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии (обзор литературы) // Междунар. неврол. журн. — 2007. — Т. 3, № 13. — С. 119—130.
4. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В. Дистрофическая миотония: неврологические и анестезиологические проблемы (часть 1) // Вестн. НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина. — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 86—98.
5. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Шнайдер В.А., Фурсов А.А. Дистрофическая миотония: неврологические и анестезиологические проблемы (часть 2) // Вестн. НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина. — 2005. — Т. 3, № 3. — С. 63—72.
6. Яхно Н.Н. Наследственные заболевания в неврологии // Врач. — 1999. — № 6. — С. 15—19.

7. Absalom N.L., Lewis T.M., Schofield P.R. Mechanisms of channel gating of the ligand-gated ion channel superfamily inferred from protein structure // *Exp. Physiol.*— 2004.— Vol. 89, N 2.— P. 145—153.
8. Ackerman M.J. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart // *Mayo Clin. Proc.*— 1998.— Vol. 73.— P. 250—269.
9. Ackerman M.J., Clapham D.E. Ion channels-basic science and clinical disease // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 1575—1586.
10. Armstrong C.M., Hille B. Voltage-gated ion channels and electrical excitability // *Neuron.*— 1998.— Vol. 20.— P. 371—380.
11. Barchi R.L. Probing the molecular structure of the voltage-dependent sodium channel // *An. Rev. Neurosci.*— 1988.— Vol. 11.— P. 455—495.
12. Cannon S.C., Brown R.H. Jr., Corey D.P. A sodium channel defect in hyperkalemic periodic paralysis: potassium-induced failure of inactivation // *Neuron.*— 1991.— Vol. 6.— P. 619—626.
13. Catterall W.A. Structure and function of voltage-gated ion channels // *Annu. Rev. Biochem.*— 1995.— Vol. 64.— P. 493—531.
14. Ebers G.C., George A.L., Barchi R.L. et al. Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene // *Ann. Neurol.*— 1991.— Vol. 30.— P. 810—816.
15. Esteban J., Neumeier A.M., McKenna-Yasek D. et al. Identification of two mutations and a polymorphism in the chloride channel CLCN-1 in patients with Becker's generalized myotonia // *Neurogenetics.*— 1998.— Vol. 1, N 3.— P. 185—188.
16. Featherstone D.E., Fujimoto E., Ruben P.C. A defect in skeletal muscle sodium channel deactivation exacerbates hyperexcitability in human paramyotonia congenita // *J. Physiol.*— 1998.— Vol. 506.— P. 627—638.
17. Felix R. Channelopathies: ion channel defects linked to heritable clinical disorders // *J. Med. Gen.*— 2000.— Vol. 37.— P. 729—740.
18. Frizzell R.A., Cliff W.H., Frizzell R.A. Chloride channels: no common motif // *Curr. Biol.*— 1992.— Vol. 2.— P. 285—287.
19. Hanna M.G., Wood N.V., Kullmann D.M. Ion channels and neurological disease: DNA based diagnosis is now possible and ion channels may be important in common paroxysmal disorders // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1998.— Vol. 65.— P. 427—431.
20. Hart I.K., Waters C., Vincent A. et al. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia // *Ann. Neurol.*— 1997.— Vol. 41.— P. 238—246.
21. Hudson A.J., Ebers G.C., Bulman D.E. The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases // *Brain.*— 1995.— Vol. 118.— P. 547—563.
22. Jentsch T.J., Stein V., Weinreich F. et al. Molecular structure and physiological function of chloride channels // *Physiol. Rev.*— 2002.— Vol. 83.— P. 503—568.
23. Jurkat R.K., Lerche H., Mitrovic N. et al. Teaching course: ion channelopathies in neurology // *J. Neurol.*— 1999.— Vol. 246.— P. 758—763.
24. Lehmann-Horn F., Iazzo P.A., Franke C. et al. Schwartz-Jampel syndrome: II. Na⁺ channel defect causes myotonia // *Muscle Nerve.*— 1990.— Vol. 3.— P. 528—535.
25. Lehmann-Horn F., Jurkat-Rott K. Nanotechnology for neuronal ion channels // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*— 2003.— Vol. 74.— P. 1466—1475.
26. Lehmann-Horn F., Rudel R., Ricker K. Membrane defects in paramyotonia congenita (Eulenbug) // *Muscle Nerve.*— 1987.— Vol. 10.— P. 633—641.
27. Lehmann-Horn F., Rudel R. Non-dystrophic myotonias and periodic paralyses // *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders.*— London: Royal Society of Medicine Press, 1997.— P. 31—36.
28. Lipicky R.J., Bryant S.H. A biophysical study of the human myotonias // *New developments in electromyography and clinical neurophysiology.*— Basel, Switzerland: S. Karger, 1973.— P.451—463.
29. 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.
30. Mitrovic N., George A.L. Jr., Rudel R. et al. Mutant channels contribute < 50 % to Na⁺ current in paramyotonia congenita muscle // *Brain.*— 1999.— Vol. 122, N 6.— P.1085—1092.
31. Mitsuoka T., Watanabe C., Kitamura J. et al. Movement-related cortical potentials in myotonic dystrophy // *Clin. Neurophysiol.*— 2003.— Vol. 114, N 1.— P. 99—106.
32. Moorman J.R., Kirsch G.E., Brown A.M. et al. Changes in sodium channel gating produced by point mutations in a cytoplasmic linker // *Sci.*— 1990.— Vol. 250.— P. 688—691.
33. Ptacek L.J., George A.L. Jr., Barchi R.L. et al. Mutations in an S4 segment of the adult skeletal muscle sodium channel cause paramyotonia congenita // *Neuron.*— 1992.— Vol. 8.— P. 891—897.
34. Ptacek L.J., Johnson K.J., Griggs R.C. Genetics and Physiology of the Myotonic Muscle Disorders // *J. Med.*— 1993.— Vol. 328.— P. 482—489.
35. Ptacek L.J., Tawil R., Griggs R.C. et al. Linkage of atypical myotonia congenita to a sodium channel locus // *Neurol.*— 1992.— Vol. 42.— P. 431—433.
36. Ptacek L.J., Trimmer J.S., Agnew W.S. et al. Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis map to the same sodium-channel gene locus // *Am. J. Hum. Genet.*— 1991.— Vol. 49.— P. 851—854.
37. Ptacek L.J., Tyler F., Trimmer J.S. et al. Analysis in a large hyperkalemic periodic paralysis pedigree supports tight linkage to a sodium channel locus // *Am. J. Hum. Genet.*— 1991.— Vol. 49.— P. 378—382.
38. Rogozin I.B., Malyarchuk B.A., Pavlov Y.I. et al. From context-dependence of mutations to molecular mechanisms of mutagenesis // *Pac. Symp. Biocomput.*— 2005.— Vol. 1.— P. 409—420.
39. Rojas C.V., Wang J., Schwartz L.S. et al. A Met-to-Val mutation in the skeletal muscle Na⁺ channel α -subunit in hyperkalaemic periodic paralysis // *Nature.*— 1991.— Vol. 354.— P. 387—389.
40. Rosati B., McKinnon D. Regulation of ion channel expression // *Circ. Res.*— 2004.— Vol. 94.— P. 874.
41. Rudel R., Lehmann-Horn F. Membrane changes in cells from myotonia patients // *Physiol. Rev.*— 1985.— Vol. 65.— P. 310—356.
42. Rudel R., Ruppertsberg J.P., Spittelmeister W. Abnormalities of the fast sodium current in myotonic dystrophy, recessive generalized myotonia, and adynamia episodica // *Muscle Nerve.*— 1989.— Vol. 2.— P. 281—287.
43. Sasaki R., Ichiyasu H., Ito N. et al. Novel chloride channel gene mutations in two unrelated Japanese families with Becker's autosomal recessive generalized myotonia // *Neuromuscul. Dis.*— 1999.— Vol. 9, N 8.— P. 587—592.
44. Sasaki R., Takano H., Kamakura K. et al. A novel mutation in the gene for the adult skeletal muscle sodium channel alpha-subunit (SCN4A) that causes paramyotonia congenita of von Eulenbug // *Arch. Neurol.*— 1999.— Vol. 56, N 6.— P. 692—696.
45. Steinmeyer K., Klocke R., Ortlund C. et al. Inactivation of muscle chloride channel by transposon insertion in myotonic mice // *Nature.*— 1991.— Vol. 354.— P. 304—308.
46. Steinmeyer K., Ortlund C., Jentsch T.J. Primary structure and functional expression of a developmentally regulated skeletal muscle chloride channel // *Nature.*— 1991.— Vol. 354.— P. 301—304.
47. Stuhmer W., Conti F., Suzuki H. et al. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel // *Nature.*— 1989.— Vol. 339.— P. 597—603.
48. Takeshima H., Ikemoto T., Nishi M. et al. Generation and characterization of mutant mice lacking ryanodine receptor type 3 // *J. Biol. Chem.*— 1996.— Vol. 271.— P. 19649—19652.
49. Tamaoka A. Paramyotonia congenita and skeletal sodium channelopathy // *Intern. Med.*— 2003.— Vol. 42, N 9.— P. 769—770.
50. Timchenko N.A., Iakova P., Cai Z.J. et al. Molecular basis for impaired muscle differentiation in myotonic dystrophy // *Mol. Cell. Biol.*— 2001.— Vol. 21, N 20.— P. 6927—6938.
51. Umeda Y., Ikeda U., Yamamoto J. et al. Myotonic dystrophy associated with QT prolongation and torsade de pointes // *Clin. Cardiol.*— 1999.— Vol. 22, N 2.— P. 136—138.
52. Wagner S., Lerche H., Mitrovic N. et al. A novel sodium channel mutation causing a hyperkalaemic paralytic and paramyotonic syndrome with variable clinical expressivity // *Neurol.*— 1997.— Vol. 49.— P. 1018—1025.
53. Wallinga W., Meijer S.L., Alberink M.J. et al. Modelling action potentials and membrane currents of mammalian skeletal muscle fibres in coherence with potassium concentration changes in the T-tubular system // *Eur. Biophys. J.*— 1999.— Vol. 28.— P. 317—329.
54. West J.W., Numann R., Murphy B.J. et al. A phosphorylation site in the Na⁺ channel required for modulation by protein kinase C // *Sci.*— 1991.— Vol. 254.— P. 866—868.
55. Yang N., Ji S., Zhou M. et al. Sodium channel mutations in paramyotonia congenita exhibit similar biophysical phenotypes in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1994.— Vol. 91.— P. 12785—12789.
56. Zhang J., Bendahhou S., Sanguinetti M.C. et al. Functional consequences of chloride channel gene (CLCN1) mutations causing myotonia congenita // *Neurol.*— 2000.— Vol. 54.— P. 937—942.
57. Zifko U.A., Hahn A.F., Remtulla H. et al. Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy // *Brain.*— 1996.— Vol. 119.— P. 1911—1922.

Н.О. ШНАЙДЕР

Молекулярні основи міотонії та міотонічних синдромів

У лекції узагальнено сучасні підходи до патогенезу спадкової нейром'язової патології — міотонії та міотонічних синдромів.

Ключові слова: міотонія, каналопатія, генетика.

N.A. SHNAIDER

Molecular basis of myotonia and myotonic syndromes

Up-to-date tendencies of inherited neuromuscular pathology (myotonia and myotonic syndromes) are described in the article.

Key words: myotonia, canalopathy, genetics.



О.О. ФІЛІПЕЦЬ

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці

Епідеміологія мозкового інсульту в м. Чернівці за даними реєстру

Мета — вивчити структуру захворюваності на мозковий інсульт (МІ) та смертності від нього населення м. Чернівці методом популяційного реєстру з урахуванням статеві-вікових особливостей.

Матеріали і методи. Протягом 2006 року в м. Чернівці проведено дослідження епідеміології інсульту за допомогою методу реєстру. Критерії діагностики та реєстрації гострих порушень мозкового кровообігу відповідали критеріям ВООЗ. Результати дослідження оброблені з використанням стандартних статистичних програм.

Результати. За період проведення реєстру було зафіксовано 745 нових випадків МІ. Середній вік хворих — $(66,4 \pm 0,4)$ року. Рівень захворюваності на МІ становив 310,8 випадку на 100 тис. населення (95 % довірчий інтервал (ДІ) 288,9—333,9); смертності — 80,1 випадку на 100 тис. (95 % ДІ 69,2—92,3). Рівень летальності серед хворих на МІ становив 25,8 % (95 % ДІ 22,7—29,1). Виявлено зростання рівнів захворюваності та смертності від МІ з віком хворих. Рівень захворюваності у чоловіків був достовірно вищим, ніж у жінок, у вікових групах 50—59, 60—69 та понад 70 років; рівень смертності від МІ у чоловіків достовірно перевищував показник у жінок у вікових категоріях 40—49 та 60—69 років.

Висновки. Проведення реєстру МІ дало змогу отримати достовірні епідеміологічні показники у м. Чернівці. На підставі отриманих результатів встановлено основні відмінності у рівнях захворюваності та смертності залежно від віку і статі хворих.

Ключові слова: мозковий інсульт, епідеміологія, реєстр.

Попри певні успіхи, досягнуті у діагностиці та лікуванні цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), а також у розробці та впровадженні нових програм первинної і вторинної профілактики мозкових інсультів (МІ), частота цієї патології залишається високою як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [2, 6]. Ця проблема є надзвичайно актуальною для України. Кількість випадків ЦВЗ за останні десять років у нашій країні зросла у 1,6 разу, а рівні захворюваності і смертності від інсульту залишаються стабільно високими і значно перевищують показники більшості країн Європи, що зумовлено несприятливими соціально-економічними умовами та недостатньою ефективністю лікувально-профілактичної роботи [5, 10]. Результати досліджень багатьох авторів свідчать про територіальні відмінності щодо рівня захворюваності на МІ, порівняно низькі показники відзначено у західних областях України [7, 11]. Проте отримання достовірних даних про

основні епідеміологічні показники МІ можливе тільки за умов проведення стандартизованих популяційних досліджень у різних регіонах нашої країни. Це є передумовою досягнення вагомих результатів у боротьбі з інсультом, удосконалення надання медичної допомоги та проведення профілактичних заходів як серед груп підвищеного ризику, так і у популяції в цілому [8].

Мета роботи — вивчити структуру захворюваності на МІ та смертності від нього населення м. Чернівці методом популяційного реєстру з урахуванням статеві-вікових особливостей.

Матеріали і методи

Проведення реєстру МІ в м. Чернівці розпочато у 2006 р. За даними головного управління статистики у Чернівецькій області, кількість постійного населення міста станом на 1 січня 2006 р. становила 239 716 жителів. Такий розмір популяції є достатнім для отримання достовірних результатів.

Вичали дані стаціонарів міста, поліклінік, патологоанатомічного бюро, судово-медичної експертизи, бюро РАГС та дані станції швидкої медичної допомоги. До реєстру включали випадки гострих порушень мозкового кровообігу, що відповідали діагностичним критеріям інсульту, зареєстровані в осіб, які постійно проживають у цьому регіоні. На кожного зареєстрованого хворого заповнювали протокол, складений відповідно до рекомендацій ВООЗ [14] та розширений відповідно до завдань дослідження. Отримані під час складання реєстру дані аналізували з урахуванням критеріїв діагностики першого та повторного інсультів, а також смертельних та несмертельних випадків захворювання [1, 4, 12].

Дані представлено в абсолютних та відносних (відсотки або кількість випадків на 100 000) величинах. Оскільки під час перерахунку у відсотки більшість отриманих значень були поза межами діапазону 25—75 % (який на відміну від величин < 25 % та > 75 % характеризується нормальним розподілом даних), крім традиційно застосованої похибки відносної величини використовували метод статистичної описової оцінки — визначення довірчих інтервалів (ДІ) на рівні $p = 0,05$, які обраховували так званим точним біноміальним методом [13]. Різницю у середніх тенденціях між відносними величинами у двох порівнюваних групах визначали за допомогою кутового перетворення Р. Фішера [9]. Вірогідними вважали відмінності на рівні $p \leq 0,05$, статистичною тенденцією вважали рівень вірогідності $0,05 < p < 0,1$ [13].

Усі розрахунки проведені у середовищі вільної для використання комп'ютерної програми класу електронних таблиць OpenOffice.org Calc (версія 2.0.4) виробника Sun Microsystems Inc. (аналогічної за математичними можливостями до популярної комп'ютерної програми Excel) шляхом програмування відповідних алгоритмів розрахунків [3].

Результати та обговорення

У період з 1 січня до 31 грудня 2006 р. серед постійних жителів м. Чернівці було зафіксовано 745 нових випадків МІ, з них 354 — у чоловіків та 391 — у жінок. У 601 особи інсульт виник уперше, для 144 хворих він був повторним. Середній вік хворих становив ($66,4 \pm 0,4$) року, чоловіків — ($64,4 \pm 0,5$) року, жінок — ($68,2 \pm 0,5$) року.

Рівень захворюваності на МІ (враховуючи перший і повторний інсульт) був досить високим і становив 310,8 випадку на 100 тис. населення (95 % ДІ 288,9—333,9): у чоловіків — 321,5 (95 % ДІ 289,0—356,8), у жінок — 301,6 (95 % ДІ 272,5—333,0). Отриманий показник є вищим, ніж офіційний показник по місту (282,1 на 100 тис. населення). Статеві-вікова структура захворюваності на МІ наведена в табл. 1.

Рівень захворюваності на МІ зростав з віком хворих і був достовірно вищим у кожній наступній віковій групі (виняток становили групи жінок 20—29 та 30—39 років, між якими відзначено лише тенденцію до збільшення захворюваності: $0,05 < p < 0,1$). Різне зростання захворюваності на МІ як у чоловіків, так

Т а б л и ц я 1

Статеві-вікова структура захворюваності на МІ у м. Чернівці у 2006 р.

Вік, роки	Чоловіки		p_1	Жінки		Все населення	
	Абс.	На 100 тис. населення		Абс.	На 100 тис. населення	Абс.	На 100 тис. населення
20—29	2	$8,6 \pm 5,7$ [1,0—31,1]	> 0,05	3	$12,4 \pm 6,6$ [2,6—36,3]	5	$10,6 \pm 4,4$ [3,4—24,6]
p	< 0,05			$0,05 < p < 0,1$		< 0,05	
30—39	8	$48,6 \pm 12,3$ [21,0—95,8]	> 0,05	6	$33,4 \pm 11,1$ [12,3—72,8]	14	$40,7 \pm 8,2$ [22,3—68,3]
p	0,001			< 0,00		< 0,001	
40—49	24	$147,7 \pm 28,0$ [94,6—219,6]	> 0,05	28	$141,7 \pm 25,0$ [94,2—204,8]	52	$144,4 \pm 19,0$ [107,9—189,3]
p	< 0,001			< 0,001		< 0,001	
50—59	97	$722,3 \pm 39,0$ [586,1—880,4]	< 0,001	64	$361,9 \pm 36,0$ [278,8—461,9]	161	$517,5 \pm 28,0$ [440,8—603,6]
p	< 0,001			< 0,001		< 0,001	
60—69	93	$1195 \pm 116,9$ [966,2—1463,0]	< 0,001	88	$822,9 \pm 85,3$ [660,5—1012,9]	181	$979,9 \pm 69,5$ [842,9—1132,7]
p	< 0,001			< 0,001		< 0,001	
70 і більше	129	$2326,0 \pm 180,1$ [1945,5—2757,7]	< 0,05	203	$1760,9 \pm 110,6$ [1528,7—2017,9]	332	$1944,5 \pm 94,8$ [1742,6—2162,9]
Усього	354	$321,5 \pm 14,0$ [289,0—356,8]	> 0,05	391	$301,6 \pm 13,0$ [272,5—333,0]	745	$310,8 \pm 9,5$ [288,9—333,9]

p — показник достовірності між суміжними віковими групами; p_1 — показник достовірності між статтями.
У дужках наведено 95% ДІ.

Т а б л и ц я 2
Статеві-вікова структура смертності від МІ у м. Чернівці у 2006 році

Вік, роки	Чоловіки		p ₁	Жінки		Все населення	
	Абс.	На 100 тис. населення		Абс.	На 100 тис. населення	Абс.	На 100 тис. населення
20—29	—	—	—	—	—	—	—
30—39	1	6,1 ± 6,0 [0,2—33,9]	—	—	—	1	2,9 ± 2,8 [0,1—16,2]
p	< 0,05			—		< 0,05	
40—49	7	43,1 ± 12,3 [17,3—88,7]	< 0,05	2	10,1 ± 6,6 [1,2—36,6]	9	25,0 ± 7,3 [11,4—47,4]
p	< 0,05			< 0,001]		< 0,001	
50—59	16	119,1 ± 28,0 [68,1—193,3]	> 0,05	14	79,2 ± 20,0 [43,3—132,8]	30	96,4 ± 17,0 [65,1—137,6]
p	= 0,001			< 0,05		< 0,001	
60—69	21	270,0 ± 50,0 [167,2—412,5]	< 0,05	15	140,3 ± 34,0 [78,5—231,2]	36	194,9 ± 29,0 [136,5—269,7]
p	< 0,001			< 0,001		< 0,001	
70 і більше	41	793,3 ± 110,6 [531,0—1001,6]	> 0,05	75	650,6 ± 72,7 [512,1—814,8]	116	679,4 ± 60,4 [561,7—814,3]
Усього	86	78,1 ± 8,1 [62,5—96,5]	> 0,05	106	81,8 ± 7,6 [67,0—98,9]	192	80,1 ± 5,5 [69,2—92,3]

p — показник достовірності між суміжними віковими групами; p₁ — показник достовірності між статями.
У дужках наведено 95% ДІ.

Т а б л и ц я 3
Статеві-вікова структура летальності при МІ

Вік, роки	Чоловіки	p ₁	Жінки	Все населення
20—29	—	—	—	—
30—39	12,5 ± 12,5 [0,3—52,6]	—	—	7,1 ± 7,1 [1,8—33,8]
p	> 0,05			> 0,05
40—49	29,2 ± 9,5 [12,6—51,1]	> 0,05	7,1 ± 4,9 [0,9—23,5]	17,3 ± 5,3 [8,2—32,8]
p	> 0,05		> 0,05	
50—59	16,5 ± 3,8 [9,7—25,4]	> 0,05	21,9 ± 5,2 [12,5—34,0]	18,6 ± 3,1 [12,9—25,5]
p	> 0,05		> 0,05	
60—69	22,6 ± 4,4 [14,5—32,4]	> 0,05	17,0 ± 4,0 [9,9—26,5]	19,9 ± 3,0 [14,3—26,5]
p	> 0,05		< 0,05	
70 і більше	31,8 ± 4,1 [23,9—40,6]	> 0,05	36,9 ± 3,4 [30,3—44,0]	34,9 ± 2,6 [29,8—40,3]
Усього	24,4 ± 2,3 [19,9—29,1]	> 0,05	27,0 ± 2,2 [22,8—31,8]	25,8 ± 1,6 [22,7—29,1]

p — показник достовірності між суміжними віковими групами; p₁ — показник достовірності між статями.
У дужках наведено 95% ДІ.

і у жінок зафіксовано у віці 40 років і більше, максимум — у групі 70 років і більше.

Практично в усіх вікових групах (за винятком 20—29 років) рівень захворюваності у чоловіків був вищим, ніж у жінок. Цей показник був достовірно вищим у чоловіків у групах 50—59, 60—69 та 70 років і більше. У цілому показник захворюваності у чоловіків та жінок достовірно не відрізнявся.

Рівень смертності від МІ на 100 тис. населення у 2006 р. становив 80,1 (95 % ДІ 69,2—92,3) ви-

падку. Показники смертності залежно від віку та статі наведено в табл. 2.

Рівень смертності зростав з віком та був достовірно вищим у кожній наступній групі. Цей показник у всіх вікових групах був вищим у чоловіків, ніж у жінок, проте вірогідною різниця між статями була тільки у категоріях 40—49 та 60—69 років. Рівень загальної смертності у жінок дещо перевищував показник у чоловіків, але достовірної відмінності між цими показниками не виявлено.

Рівень летальності серед хворих на МІ у 2006 р. становив 25,8 % (95 % ДІ 22,7—29,1) (табл. 3).

Аналіз показників летальності всього населення засвідчив її зростання з віком, яке виявилось достовірним у групі віком понад 70 років. Значної різниці за цим показником між чоловіками та жінками не виявлено, проте у віковій групі 40—49 років спостерігалася тенденція до збільшення рівня летальності у чоловіків ($0,05 < p < 0,1$).

Висновки

Проведене у м. Чернівці популяційне епідеміологічне дослідження МІ методом реєстру дало змо-

гу отримати реальну картину статево-вікової структури захворюваності та смертності від інсульту. Рівень захворюваності на інсульт у регіоні був високим як у чоловіків, так і у жінок, і становив відповідно 321,5 та 301,6 випадку на 100 тис. населення. Рівень захворюваності на МІ зростав з віком і був достовірно вищим у чоловіків, ніж у жінок, у вікових категоріях понад 50 років.

Аналіз структури смертності від МІ дав змогу виявити достовірно вищий рівень смертності у чоловіків віком 40—49 років та статистичну тенденцію до зростання рівня летальності у цій групі порівняно з жінками, що дає підстави вважати її однією з груп ризику.

Література

- Банщиків Г.Т., Колинко А.А., Соколов А.В. і др. Результати аналізу реєстра мозгового інсульту в Вологді // Профілактика захворювань і укріплення здоров'я.— 2004.— Т. 7, № 4.— С.45—48.
- Булеца Б.А., Зеленчук М.М. Епідеміологія і патогенез мозкових інсультів // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія «Медицина».— 2005.— Вип. 24.— С. 56—62.
- Васильев А. Научные вычисления в Microsoft Excel.— М.: Изд. дом «Вильямс», 2004.— 512 с.
- Верецагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт.— 2001.— Прил. № 1.— С. 34—40.
- Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 3 (7).— С. 9—13.
- Елисеєв О.М., Ощепкова Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания и современные возможности профилактики инсульта // Терапевт. арх.— 2002.— Т. 74, № 9.— С.73—78.
- Коленко О.І. Аналіз захворюваності та смертності від мозкового інсульту в м. Суми за матеріалами реєстру 2001—2001 рр. // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія «Медицина».— 2004.— Вип. 23.— С. 211—215.
- Лихачев С.А., Кулеш С.Д. Первый опыт проведения популяционного регистра инсульта в Республике Беларусь // Укр. неврол. журн.— 2008.— № 1.— С. 42—47.
- 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.: Папакица Е.К., 2006.— 214 с.
- Назаренко В., Джоджуа А. Возрастно-половые особенности частоты заболевания и смертности от инсульта среди населения крупного промышленного города Донбасса // Вісн. проблем біол. і мед.— 2002.— № 6.— С. 49—55.
- Сочка Т.В., Булеца Б.А., Тимченко Н.Д., Корабельщикова М.О. Деякі проблеми цереброваскулярних захворювань за матеріалами роботи відділення судинної неврології центральної міської клінічної лікарні м. Ужгорода // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія «Медицина».— 2002.— Вип. 18.— С. 32—36.
- Харакоз О.С., Канорский С.Г., Щелчкова И.С. и др. Артериальная гипертензия — основной фактор риска инсульта (итоги 3 лет проведения регистра в Краснодаре) // Кардиология.— 2002.— № 10.— С. 31—35.
- Hardle W., Mori Yu., Vieu Ph. Statistical methods for biostatistics and related fields.— Berlin; Heidelberg: Springer — Verlag, 2007.— 372 p.
- WHO MONICA Project (1990) MONICA manual, part IV: event registration 2: stroke event registration data component (<http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/part4/iv-2.htm>).

Е.А. ФИЛИПЕЦ

Эпидемиология мозгового инсульта в г. Черновцы по данным регистра

Цель — изучить структуру заболеваемости мозговым инсультом (МИ) и смертности от него населения г. Черновцы методом популяционного регистра с учетом возрастно-половых особенностей.

Материалы и методы. В 2006 году в г. Черновцы проведено исследование эпидемиологии инсульта при помощи метода регистра. Критерии диагностики и регистрации острых нарушений мозгового кровообращения соответствовали критериям ВОЗ. Результаты исследования обработаны с использованием стандартных статистических программ.

Результаты. За период проведения регистра зафиксировано 745 новых случаев МИ. Средний возраст больных — $(66,4 \pm 0,4)$ года. Уровень заболеваемости МИ составлял 310,8 случая на 100 тыс. населения (95 % доверительный интервал (ДИ) 288,9—333,9); смертности — 80,1 случая на 100 тыс. (95 % ДИ 69,2—92,3). Уровень летальности среди больных МИ — 25,8 % (95 % ДИ 22,7—29,1). Установлен рост уровней заболеваемости и смертности от МИ с возрастом больных. Уровень заболеваемости у мужчин был достоверно выше, чем у женщин, в возрастных группах 50—59, 60—69 и старше 70 лет; уровень смертности от МИ у мужчин достоверно превышал показатель у женщин в возрастных категориях 40—49 и 60—69 лет.

Выводы. Проведение регистра МИ позволило получить достоверные эпидемиологические показатели в г. Черновцы. На основе полученных результатов установлены основные отличия в уровнях заболеваемости и смертности в зависимости от возраста и пола больных.

Ключевые слова: мозговой инсульт, эпидемиология, регистр.

O.O. FILIPETS

Epidemiology of the cerebral stroke in Chernivtsy according to the register data

Purpose – to study the structure of the stroke morbidity and mortality in Chernivtsy and with due regard for age- and gender-related peculiarities using the method of stroke population register.

Methods and subjects. The research of stroke epidemiology due to the method of register was held in Chernivtsy in 2006. The criteria of diagnostics and registration of acute cerebral blood supply disturbances were determined according to the WHO standards. The results of the research were processed using standard statistical programs.

Results. During the period of research 745 new cases of cerebral stroke were registered. The age of the patients was 66.4 ± 0.4 . Stroke morbidity constituted 310.8 cases (95 % confidence interval (CI) 288.9–333.9); the mortality was 80.1 per 100.000 people (95 % CI 69.2–92.3). The lethality in patients with stroke was 25.8 % (95 % CI 22.7–29.1). Increasing of morbidity and mortality with the age of patients was found out. The morbidity rate of stroke in men was statistically higher than in women in the age-related groups 50–59, 60–69 and 70 and older; the mortality rate was higher in men in age-related categories 40–49 and 60–69.

Conclusions. Basic epidemiological results were obtained as the stroke register was carried out in Chernivtsy. According to the results of the research the basic age- and gender- related peculiarities of stroke morbidity and mortality rates were determined.

Key words: cerebral stroke, epidemiology, register.



А.В. ЛЕВАДНА, Н.М. БУЧАКЧИЙСЬКА

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Динаміка клініко-біохімічних показників, когнітивного статусу та церебральної гемодинаміки у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію під впливом лікування аторвастатином і Танаканом

Мета — вивчити вплив гіполіпідемічного препарату (аторвастатин) та вазоактивного засобу (Танакан) на когнітивні порушення, перебіг атеросклеротичного процесу та церебральну гемодинаміку у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ).

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 45 хворих (24 жінки та 21 чоловік) віком від 41 до 60 років. ДЕ I стадії було зафіксовано у 20 пацієнтів, ДЕ II стадії — у 25. У всіх хворих, за даними доплерографічного дослідження, було діагностовано гемодинамічно незначущий стеноз внутрішньої сонної артерії. Хворих шляхом рандомізації було розподілено на три групи. Пацієнти 1-ї групи отримували аторвастатин, 2-ї — Танакан, 3-ї — комплексну терапію аторвастатином і Танаканом.

Результати. Застосування Танакану в поєднанні з аторвастатином у хворих на ДЕ вірогідно поліпшує когнітивні функції, психоемоційний стан та церебральну гемодинаміку, що сприяє уповільненню прогресування цереброваскулярної патології.

Висновки. Поєднання Танакану з аторвастатином впливає на різні ланки патогенетичного процесу розвитку хронічної ішемії мозку та уповільнює його прогресування.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, когнітивні функції, церебральна гемодинаміка, Танакан, аторвастатин.

Судинні захворювання головного мозку посідають одне з провідних місць серед основних причин смертності та інвалідизації населення [3, 9, 13]. Цим зумовлена актуальність проблеми фармакологічної корекції порушень мозкового кровообігу, пошуку засобів, що запобігають прогресуванню церебрального атеросклерозу (ЦА) — одному з основних чинників розвитку цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), а також когнітивних порушень (КП), що є раннім симптомом дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ). Прогресування ЦА та КП погіршує якість життя і в подальшому може призвести до розвитку інвалідизуючого ускладнення — деменції [9, 13, 16, 18]. Для корекції виявлених КП, впливу на атеросклеротичний процес та поліпшення це-

ребральної гемодинаміки вивчали клінічну ефективність гіполіпідемічного препарату (аторвастатин) [1, 5, 7, 8, 12] та вазоактивного засобу (Танакан) [6, 11, 14, 15, 17].

Мета роботи — вивчити вплив аторвастатину і Танакану на когнітивні порушення, перебіг атеросклеротичного процесу та церебральну гемодинаміку у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 45 хворих (24 жінки та 21 чоловік) віком від 41 до 60 років. ДЕ I стадії зафіксовано у 20 пацієнтів, ДЕ II стадії — у 25. Клінічна картина ДЕ характеризувалася наявністю когнітивних та психоемоційних порушень. У обстежених

хворих середня концентрація загального холестерину (ЗХС) крові становила $(6,22 \pm 0,08)$ ммоль/л. Наявність гіперхолестеринемії та інших чинників ризику ЦВЗ (паління — у 51,1 % хворих, артеріальна гіпертензія — у 31,1 %, вік та ін.) дала підстави розглядати природу змін у судинах головного мозку як атеросклеротичну [13, 16, 18]. У всіх пацієнтів за даними ультразвукової доплерографії (УЗДГ) діагностували гемодинамічно незначущий стеноз внутрішньої сонної артерії (ВСА) (до 70 % внутрішнього діаметра судини). За даними дуплексного сканування, у хворих на ДЕ було виявлено атеросклеротичні бляшки та збільшення товщини комплексу інтима — медіа.

Усі хворі шляхом рандомізації були розподілені на три групи. Хворі 1-ї групи ($n = 15$), окрім коригування чинників ризику (антигіпертензивна терапія, рекомендації щодо змін дієти та способу життя), отримували аторвастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу [10, 19], як вазоактивний препарат — Оксіб-рал. Хворим 2-ї групи ($n = 15$) проводили лікування вазоактивним препаратом Танакан [2, 4] по 1 таблетці (40 мг) тричі на добу під час їжі та давали рекомендації щодо зміни дієти та способу життя з метою корекції чинників ризику ЦА. Пацієнти 3-ї групи ($n = 15$) отримували комплексну терапію аторвастатином у дозі 10 мг на добу і Танаканом у дозі 1 таблетка тричі на добу під час їжі та рекомендації щодо корекції чинників ризику. Тривалість лікування та динамічного спостереження за хворими становила 3 місяці. Всім хворим з артеріальною гіпертензією проводили відповідну антигіпертензивну терапію. Всі призначені антигіпертензивні препарати не впливали на ліпідний обмін.

За віковим розподілом та співвідношенням статей, а також за всіма параметрами, які вивчали, — клініко-неврологічний та когнітивний статус, біохімічні показники крові, показники церебральної гемодинаміки (за даними УЗДГ і транскраніальної доплерографії) та стан судин головного мозку (за даними дуплексного сканування) — між трьома групами статистично значущої різниці не було ($p > 0,05$).

Клінічна симптоматика в усіх хворих виявлялася помірним головним болем, запамороченнями, погіршенням пам'яті та уваги, зниженням працездатності, підвищеною втомлюваністю, дратівливістю, порушеннями сну.

Проведено об'єктивну оцінку динаміки когнітивних функцій за нейропсихологічними тестами.

Результати та обговорення

Аналіз результатів оцінювання за шкалою MMSE засвідчив статистично вірогідне поліпшення стану когнітивних функцій (за загальним балом), порівняно з даними на початку лікування у хворих 2-ї та 3-ї груп. У пацієнтів 1-ї групи також спостерігали позитивну динаміку, але вона не була вірогідною. За результатами батареї тестів на лобну дис-

функцію також спостерігали вірогідне поліпшення когнітивних функцій за сумарним балом у хворих 2-ї та 3-ї груп. Під впливом Танакану у пацієнтів цих груп вірогідно поліпшився динамічний праксис.

Було зареєстровано позитивні зміни слухомовної та зорової пам'яті. Вірогідне поліпшення лише короткочасної слухомовної пам'яті за тестом Лурії відзначено у 2-й та 3-й групах. Це, можливо, пояснюється тим, що порушення пам'яті є не таким динамічним проявом захворювання, як інші клінічні симптоми.

Після лікування Танаканом (2-га група) та аторвастатином у поєднанні з Танаканом (3-тя група) зафіксовано поліпшення активної уваги. Менш виражену позитивну динаміку показників активної уваги спостерігали у хворих 1-ї групи після лікування аторвастатином.

Відзначено позитивний вплив курсового застосування Танакану на емоційний стан хворих на ДЕ. Зменшився як рівень реактивної тривоги — у хворих 2-ї групи — на 11,3 %, 3-ї — на 12,0 %, так і рівень особистісної тривоги — на 8,5 і 7,8 % відповідно. Однак ці зміни не були вірогідними.

Після лікування більшість хворих 2-ї (60 %) та 3-ї (66,7 %) груп відзначили поліпшення пам'яті та активної уваги, у 1-й — тільки 40 %.

Основним показником при оцінці гіполіпемічної ефективності аторвастатину був рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛНГ) у сироватці крові, цільовий рівень якого був нижче 3,0 ммоль/л.

Гіполіпемічна терапія із застосуванням аторвастатину в дозі 10 мг на добу протягом трьох місяців сприяла статистично значущому зниженню рівнів загального холестерину, ХС ЛНГ та тригліцеридів у хворих 1-ї та 3-ї груп. Так, наприкінці лікування аторвастатином у хворих 1-ї групи спостерігали зниження рівня ЗХС на 27,6 %, ХС ЛНГ — на 31,3 % та тригліцеридів — на 12,0 %; у пацієнтів 3-ї групи — на 29,8; 32,6 та 13,0 % відповідно. Вірогідне підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої густини наприкінці терміну лікування відзначали на 6,2 % у хворих 1-ї групи та на 6,5 % — 3-ї.

Також була вивчена динаміка вмісту кінцевих метаболітів NO під впливом лікування аторвастатином, Танаканом та аторвастатином у поєднанні з Танаканом у хворих на ДЕ (таблиця). Згідно з нашими результатами, саме після лікування аторвастатином та аторвастатином у поєднанні з Танаканом вірогідно збільшився вміст нітрит-аніона в плазмі крові. Таким чином, крім гіполіпемічної дії, аторвастатин сприяє активації ендотеліального синтезу NO, внаслідок чого зменшується дисфункція ендотелію.

Зафіксовано позитивні зміни церебральної гемодинаміки у хворих на ДЕ під впливом проведеного лікування. Так, вірогідно збільшилася середня лінійна швидкість кровотоку в іпсилатеральній середній мозковій артерії (щодо стенотично ураженої ВСА) в усіх хворих та в іпсилатеральній передній мозковій артерії у хворих 2-ї та 3-ї груп. Поліпшення кровотоку в іпсилатеральній передній мозковій ар-

Т а б л и ц я
Динаміка вмісту нітритів та нітратів у крові хворих на ДЕ під впливом лікування, мкмоль/л

Група хворих		NO ₂	NO ₃
1-а (аторвастатин)	До лікування	4,33 ± 0,38	13,4 ± 1,27
	Після лікування	5,8 ± 0,45	14,2 ± 1,08
	Δ, %	+33,9*	+6,0
2-а (Танакан)	До лікування	4,83 ± 0,73	13,67 ± 0,91
	Після лікування	5,6 ± 0,77	14,53 ± 0,86
	Δ, %	+15,9	+6,3
3-я (аторвастатин + Танакан)	До лікування	4,67 ± 0,38	11,43 ± 1,2
	Після лікування	6,6 ± 0,47	12,4 ± 1,23
	Δ, %	+41,3**	+8,5

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

терії та середній мозковій артерії, можливо, сприяє поліпшенню або відновленню порушених функцій.

Таким чином, у нашому дослідженні виявлено позитивну динаміку швидкісних показників кровотоку та параметрів периферійного судинного опору церебральних артерій у хворих на ДЕ на тлі лікування аторвастатином, Танаканом та поєднаного застосування Танакану і аторвастатину. Виразнішою ця динаміка була у хворих, які приймали Танакан у поєднанні з аторвастатином, що пояснюється плейотропними ефектами аторвастатину щодо ендотелію судин.

Висновки

Сприятливий ефект статинів виявлявся вже через 3 місяці лікування, що зумовлено не тільки їхньою гіполіпідемічною дією, а й плейотропними

властивостями (протизапальними та ін.), здатністю активізувати ендотеліальний синтез NO, що сприяє зменшенню дисфункції ендотелію.

Терапевтична дія Танакану виявлялася як у зменшенні вираженості когнітивних порушень, так і в їхньому регресі. Вірогідні позитивні зміни зафіксовані щодо показників динамічного праксису, короткочасної слухомовної пам'яті та уваги.

Отримані результати свідчать про доцільність застосування аторвастатину в поєднанні з Танаканом у терапії хворих на ДЕ для поліпшення когнітивних функцій та психоемоційного стану пацієнтів, показників ліпідного профілю крові, стану судинної стінки та церебральної гемодинаміки, що сприятиме уповільненню прогресування атеросклерозу та ЦВЗ у цілому.

Література

1. Варакин Ю.Я. Гиполипидемическая терапия в профилактике ишемического инсульта // Атмосфера. Нервные болезни.— 2006.— № 3.— С. 2—6.
2. Вислый А. Сравнительная характеристика фармакологических показателей серии препаратов, содержащих экстракт гинкго билоба // Междунар. неврол. журн.— 2008.— № 1 (170)— С. 71—72.
3. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Міжнар. неврол. журн.— 2006.— № 3 (7)— С. 9—15.
4. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рошина И.Ф., Коліхалов И.В. Опыт клинического применения танакана при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Журн. неврол. и психиатрии.— 2006.— № 10.— С. 42—46.
5. Головченко Ю.И., Трещинская М.А., Ломако В.В. и др. Роль статинов в терапии цереброваскулярной патологии // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 5 (15)— С. 14—20.
6. Захаров В.В. Применение танакана при нарушениях памяти и внимания у пожилых // Тер. арх.— 2002.— № 12.— С. 95—100.
7. Куес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. Клиническая фармакология аторвастатина // Рус. мед. журн.— 2007.— № 3.— С. 25—27.
8. Кухарчук В.В., Каминный А.И. Оценка гиполипидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатина // Кардиология.— 2007.— № 10.— С. 51—53.
9. Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В., Здесенко І.В. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Запорж. мед. журн.— 2006.— Т. 1, № 5 (38)— С. 69—72.
10. Стуров Н.В. Статины: наиболее важные аспекты применения // Здоров'я України.— 2008.— № 5 (186)— С. 50—51.
11. Тимербаева С.Л., Суслина З.А., Бодарева Э.А. и др. Танакан в лечении начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга // Журн. неврол. и психиатрии.— 2000.— № 8.— С. 24—28.
12. Трещинская М.А., Головченко Ю.И. Цереброваскулярная патология и статины // Укр. неврол. журн.— 2008.— № 1.— С. 80—88.
13. Штульман Д.Р., Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия // Неврология: Справочник практического врача.— 4-е изд.— М.: Медпресс-информ, 2005.— С. 360—371.
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Дзяк Л.А. и др. Танакан (EGb761) в терапии умеренных когнитивных расстройств (мультицентровое исследование) // Журн. неврол. и психиатрии.— 2006.— № 12.— С. 22—24.
15. Bridi R., Crossetti F.P., Steffen V.M., Henriques A.T. The antioxidant activity of standardized extract of Ginkgo biloba (EGb 761) in rats // Phytother. Res.— 2001.— N 5.— P. 449—451.
16. Gotto A.M. Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease // JACC.— 2005.— Vol. 46.— P. 165—169.
17. Le Bars P.L., Kastelan J. Efficacy and safety of a Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease // Public Health Nutr.— 2000.— N 3.— 4F.— P. 495—499.
18. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // Lancet Neurol.— 2003.— Vol. 2.— P. 89—98.
19. Pacioroni M., Hennereci M., Agnelli G., Bogousslavsky J. Statins and stroke prevention // Cerebrovasc. Dis.— 2007.— N 24.— P. 170—182.

А.В. ЛЕВАДНАЯ, Н.М. БУЧАКЧИЙСКАЯ

Динамика клинико-биохимических показателей, когнитивного статуса и церебральной гемодинамики у больных дисциркуляторной энцефалопатией под влиянием лечения аторвастатином и Танаканом

Цель — изучить влияние гиполипидемического препарата (аторвастатин) и вазоактивного средства (Танакан) на когнитивные нарушения, течение атеросклеротического процесса и церебральную гемодинамику у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 45 больных (24 женщины и 21 мужчина) в возрасте от 41 до 60 лет. ДЭ I стадии была зарегистрирована у 20 пациентов, ДЭ II стадии — у 25. У всех больных, по данным доплерографического обследования, был диагностирован гемодинамически незначимый стеноз внутренней сонной артерии. Больные путем рандомизации были распределены на три группы. Больные 1-й группы получали аторвастатин, 2-й — Танакан, 3-й — комплексную терапию аторвастатином и Танаканом.

Результаты. Применение Танакана совместно с аторвастатином в лечении больных с ДЭ достоверно улучшает когнитивные функции, психоэмоциональное состояние и церебральную гемодинамику, что способствует замедлению прогрессирования цереброваскулярного процесса.

Выводы. Сочетание Танакана с аторвастатином влияет на разные звенья патогенетического процесса развития хронической ишемии мозга и замедляет его прогрессирование.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные функции, церебральная гемодинамика, Танакан, аторвастатин.

A.V. LEVADNA, N.M. BUCHAKCHYJS'KA

Dynamics of clinical and biochemical parameters, cognitive status and cerebral hemodynamic of patients with discirculatory encephalopathy under influence of treatment with atorvastatin and Tanakan

Purpose – to study clinical efficiency of hypolipidemic drug atorvastatin and vasoactive drug Tanakan on cognitive infringements, course of atherosclerotic process and cerebral hemodynamic in patients with discirculatory encephalopathy.

Methods and subjects. 45 person (24 women and 21 men) at the age of from 41 till 60 years with DE I stages (20 persons) and DE II (25 patients) were examined. At all patients, by data of dopplerography, has been diagnosed hemodynamic insignificant stenosis of an internal carotid. All patients by simple randomization have been divided into 3 groups. Patients of 1st group received atorvastatin, 2nd group – Tanakan and 3rd group received complex therapy atorvastatin together with Tanakan.

Results. Application atorvastatin together with Tanakan in treatment of patients with discirculatory encephalopathy definitely improves cognitive functions, emotional condition and cerebral hemodynamic, that promotes delay of progressing cerebrovascular process.

Conclusions. It is established, that combination reception of Tanakan with atorvastatin influences different parts of pathogenetic development of a chronic ischemia of a brain and slows down cerebral vascular progressing.

Key words: discirculatory encephalopathy, cognitive functions, cerebral hemodynamic, Tanakan, atorvastatin.



Т.М. МЕЛЬНИК

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

Характеристика показателей церебральной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа

Цель — изучить особенности церебральной гемодинамики и характера атеросклеротического поражения магистральных артерий головного мозга у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 86 больных СД 2 типа, которым были проведены реоэнцефалография и ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головного мозга.

Результаты. Не выявлено влияния продолжительности артериальной гипертензии (АГ) и СД 2 типа на степень атеросклеротических изменений. Выраженность АГ ($r = 0,76$, $p < 0,05$) и степень компенсации СД 2 типа ($r = 0,58$, $p < 0,05$) коррелировали с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов. Выявлены корреляционные связи между показателями реоэнцефалограммы и тяжестью СД 2 типа, степенью компенсации СД 2 типа.

Выводы. У больных СД 2 типа имеются выраженные атеросклеротические изменения, с которыми связано развитие хронической ишемии мозга. Особенности атеросклеротического поражения у этих больных заключаются в высокой частоте развития стенозирования магистральных сосудов головного мозга (преимущественно сонных артерий), двусторонней локализации атеросклеротического поражения и высокой частоте атеросклеротических бляшек с эмбологенным потенциалом. Наличие большого количества бляшек со значительным эмбологенным потенциалом является основой для развития острых нарушений мозгового кровообращения у данной категории больных и требует проведения комплекса первичных, патогенетически обоснованных, профилактических мероприятий с контролем гемодинамических показателей.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, церебральная гемодинамика.

Эпидемиологические исследования, проведенные в ряде стран за последнее десятилетие, показали, что сахарный диабет (СД) на сегодняшний день является одной из серьезных медико-социальных проблем человечества, а по своей значимости занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [2]. Отмечается устойчивый рост заболеваемости СД, особенно в промышленно развитых странах, где его распространенность составляет, по данным разных авторов, от 2,1 до 5—6 %. Каждые 15 лет количество больных удваивается. Это происходит в основном за счет прироста больных, страдающих СД 2 типа, на долю которого приходится около 6—7 % общей популяции.

Количество больных диабетом в Украине ежегодно увеличивается на 5—7 % и на сегодняшний

день составляет более 1 млн человек (около 2 % всего населения). Фактическое же количество больных значительно выше, поскольку диагноз СД 2 типа устанавливается не в момент нарушения углеводного обмена, а только во время манифестации клиники и осложнений.

Существует тесная связь между наличием СД 2 типа и повышенным риском развития расстройств мозгового кровообращения. Для СД 2 типа характерно развитие как атеросклероза — основного проявления диабетической макроангиопатии, так и микроангиопатии, которая, по мнению ряда авторов, является универсальным процессом, развивающимся в сосудах всех органов и систем [4, 5]. У больных СД часто наблюдаются хронические нарушения мозгового кровообращения, приводящие к формированию цереброваскулярной недос-

таточности. Хронические формы сосудистой церебральной патологии часто обозначают как «дисциркуляторная энцефалопатия» [1]. В МКБ-10 близким по смыслу термином является «хроническая ишемия мозга» и некоторые другие определения. В свою очередь, нарушения кровообращения в сосудах головного мозга лежат в основе диабетической энцефалопатии, проявляющейся нарушениями функционирования центральной нервной системы (ЦНС) у больных СД. Термином «диабетическая энцефалопатия» обозначают стойкую органическую церебральную патологию, возникающую под влиянием острых, подострых, хронических обменных и сосудистых нарушений [5].

В основе хронической цереброваскулярной недостаточности у больных СД 2 типа могут лежать поражения сосудов головного мозга, снижение мозгового кровотока, нарушения механизмов регуляции церебральной гемодинамики, изменения реологических свойств крови. Типичной особенностью СД является раннее и ускоренное развитие у больных атеросклероза сосудов крупного и среднего калибров разных сосудистых бассейнов. Установлена корреляционная взаимосвязь степени выраженности стеноза сонных артерий и возраста больных, уровней холестерина в крови и показателя артериального давления [3, 6, 7].

Современное состояние изучения проблемы хронической ишемии мозга у больных СД 2 типа требует накопления данных об особенностях церебральной гемодинамики, корреляционных взаимосвязей между показателями мозгового кровотока и факторами, влияющими на течение заболевания, механизмами регуляции церебрального кровообращения, степенью выраженности атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах.

Цель работы — изучение особенностей церебральной гемодинамики и характера атеросклеротического поражения магистральных артерий головного мозга у больных СД 2 типа.

Материалы и методы

Обследовано 86 больных СД 2 типа в возрасте от 45 до 60 лет, средний возраст ($54,6 \pm 3,2$) года. Из них мужчин — 32, женщин — 54. У 44 пациентов диагностирована средняя степень тяжести СД 2 типа, у 42 — тяжелое течение диабета. Длительность заболевания у 56 больных составила 5—10 лет, у 30 — более 10 лет. По степени компенсации у 7 (8,1 %) больных был диагностирован компенсированный СД, у 68 (79,2 %) — субкомпенсированный и у 11 (12,7 %) — декомпенсированный. У 85 (98,8 %) больных отмечена артериальная гипертензия (АГ), средняя продолжительность которой составила ($9,4 \pm 5,8$) года, у большинства больных (77,9 %) преобладала мягкая АГ (140—159/90—95 мм рт. ст.), у 15,1 % — умеренная АГ (160—179/100—109 мм рт. ст.), у 5,8 % — тяжелая АГ

($> 180/100$ мм рт. ст.). Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и распределению полов.

Для изучения церебральной гемодинамики у обследованных больных применяли реоэнцефалографию и ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных сосудов головного мозга. Реоэнцефалография является удобным неинвазивным методом, позволяющим проводить длительные и нетравматические для пациента динамические исследования кровообращения: тонуса сосудов головного мозга различного калибра, уровня пульсового кровенаполнения, относительной скорости кровотока, суммарного состояния артериального и венозного русла; оценивать латентные периоды, выраженность и время протекания сосудистых реакций.

В ходе проведения исследования испытуемый располагался в удобном кресле, находясь в состоянии бодрствования. Запись реоэнцефалограммы (РЭГ) осуществляли с применением 4-канального реографа «4РГ-2М» (РЭМА, Украина). Скорость записи составляла 50 мм/с, калибровочный сигнал — 0,1 Ом/см. Визуальная характеристика РЭГ включала волну, описывающую конфигурацию анакроты, катакроты и вершины. Вычисляли количественные параметры: реографический индекс (РИ), модуль упругости (α/T , %, где α — время подъема реоволны, T — общая продолжительность реоволны), дикротический индекс (ДКИ, %), диастолический индекс (ДСИ, %), коэффициент асимметрии (КА, %). Для повышения информативности метода реографии, наряду с записью объемной РЭГ, применяли ее первую производную, которая позволяет более качественно проводить контурный анализ волн.

Ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы позволяет изучать атеросклеротические изменения сосудов, определять морфологическое состояние бляшек и их поверхностей, обеспечивает точность диагностики умеренных и выраженных стенозов магистральных артерий головного мозга.

Ультразвуковое дуплексное сканирование включало исследование магистральных артерий головного мозга с проведением компрессионных проб для оценки коллатерального кровообращения с помощью секторального карданшного датчика, генерирующего ультразвуковые колебания в диапазоне от 4 до 8 кГц, аппарата «Vasoflo-3С» («Sonicad», Великобритания). Исследование проводили в положении больного лежа на спине, положение головы и шеи зависело от исследуемого сосуда. Перед исследованием, не менее чем за 6 ч, больной не получал вазоактивные препараты. Определяли скорость кровотока в общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), позвоночной артерии (ПА). При визуальной оценке состояния сосудистого русла оценивали проходимость и размеры сосуда, состояние комплекса интима—медиа (КИМ), наличие изменений внутри сосуда.

Уровень гликозилированного гемоглобина определяли с помощью наборов фирмы «Лаксма Диагностика» (Брно, Чехия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ BP-Stat и Mesosalir.

Результаты и обсуждение

У обследуемых больных установлен гипертонический тип фоновой РЭГ. Данный тип характеризовался увеличением времени подъема, закруглением вершин волн, сглаженностью реоспуска, смещением дикротического зубца вверх. Среднее значение РИ, позволяющего определить относительную величину пульсового кровенаполнения, было достоверно ($p < 0,05$) снижено по сравнению с контролем (таблица). ДКИ, который отражает преимущественно тонус артерий, достоверно превышал ($p < 0,05$) контрольное значение на 39,42 %. ДСИ, характеризующий преимущественно состояние оттока крови из артерий в вены и тонус вен, достоверно увеличился ($p < 0,05$) на 31,38 %. Показатель α/T , отражающий эластико-тонические свойства сосудов, достоверно превышал контрольное значение на 85,67 %. КА — показатель межполушарной асимметрии пульсового кровенаполнения — достоверно превышал контрольное значение почти в 3 раза.

Учитывая уровень пульсового кровенаполнения, у обследуемых больных установили гиповолевмический тип РЭГ.

РЭГ по своей природе суммарная и отражает состояние сосудов артериальной и венозной систем головного мозга. С учетом визуальных признаков была проведена оценка состояния венозной церебральной системы (Х.Х. Яруллин, 1983). Венозная дисциркуляция отмечена у 83,4 % больных СД, ве-

нозная гипертензия — у 70 %. Из визуальных характеристик ей соответствовали катакрота с выпуклым контуром и дикротический зубец, расположенный на уровне вершины револны. Венозная гипотония зафиксирована у 13,4 % больных. У 16,6 % пациентов венозной дисциркуляции не выявлено.

Нарушения церебральной гемодинамики у больных СД 2 типа проявлялись повышением тонуса церебральных сосудов, снижением их пульсового кровенаполнения, нарушением венозного кровообращения, преимущественно в виде венозной гипертензии. Повышение тонуса сосудов головного мозга сопровождалось снижением их кровенаполнения, то есть наблюдался гиповолевмический тип РЭГ. В большей степени явления нарушения венозного кровообращения выражены у больных в состоянии декомпенсации.

При проведении ультразвукового дуплексного сканирования ОСА, ВСА и ПА у 3 (3,5 %) больных гемодинамически значимых нарушений мозгового кровотока во всех трех артериях не выявлено. У 61 (70,9 %) больного в ОСА и ВСА и у 9 (10,5 %) больных — в ПА определены условно гемодинамически значимые нарушения кровотока, которые характеризовались снижением скорости кровотока от 30 до 50 % (Robinson M.L. et al., 1988). У 22 (25,6 %) пациентов зафиксированы гемодинамически значимые нарушения кровотока (снижение скорости кровотока более чем на 50 %) в ОСА и ВСА, у 3 (3,5 %) — в ПА.

У всех больных СД 2 типа были обнаружены атеросклеротические изменения: у 3 (3,5 %) — незначительные (утолщение КИМ, атеросклеротические наслоения), у 8 (9,3 %) — в виде мелких локальных бляшек и у 75 (87,2 %) в виде бляшек, вызывающих стенозы. У 38 (44,2 %) пациентов бляшки суживали просвет сонной артерии на 30—50 %, у 11 (12,8 %) — наблюдались стенозы более 70 %. У 4 (4,6 %) больных выявлено сочетание стеноза сонной и позвоночной артерий. У всех больных СД 2 типа, у которых были выявлены атеросклеротические бляшки в сонной артерии с одной стороны, отмечены атеросклеротические изменения в сонной артерии с другой стороны — от незначительных атеросклеротических изменений до гемодинамически значимых стенозов.

Был изучен характер поверхности атеросклеротических бляшек. Отмечено большое количество (63,9 %) бляшек с высоким эмбологенным потенциалом (гетерогенные или эконегативные бляшки с изъязвленной поверхностью), способствующих развитию артерио-артериальных эмболий.

Не выявлено влияния продолжительности АГ и СД 2 типа на степень атеросклеротических изменений. Выраженность АГ ($r = 0,76$, $p < 0,05$) и степень компенсации СД 2 типа ($r = 0,58$, $p < 0,05$) коррелировали с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, причем большая корреляция отмечена с выраженностью АГ. Вероятно, в развитии хронической ишемии мозга у больных СД 2 ти-

Т а б л и ц а

Изменение показателей РЭГ у больных СД 2 типа

Показатель	Контрольная группа	Больные СД 2 типа
РИ	1,31 ± 0,14	0,92 ± 0,11
ФМ	1,35 ± 0,08	1,10 ± 0,07
ОМ	1,28 ± 0,04	0,85 ± 0,03
α/T , %	14,52 ± 1,88	26,96 ± 4,16
ФМ	14,61 ± 1,9	25,6 ± 3,42
ОМ	14,36 ± 1,47	28,3 ± 2,93
ДКИ, %	45,78 ± 2,18	63,83 ± 7,67
ФМ	45,67 ± 1,3	61,33 ± 2,29
ОМ	45,97 ± 2,8	66,59 ± 1,45
ДСИ, %	57,76 ± 4,12	75,89 ± 1,43
ФМ	54,66 ± 3,71	72,46 ± 3,2
ОМ	58,12 ± 2,16	79,34 ± 2,91
КА, %	11,84 ± 3,19	32,25 ± 5,12
ФМ	10,11 ± 3,11	31,67 ± 3,78
ОМ	12,35 ± 2,49	35,11 ± 2,82

Для всех показателей различия между значениями в контрольной группе и у больных СД 2 типа достоверны ($p < 0,05$).

ФМ — фронто-мастоидальные отведения;

ОМ — окципито-мастоидальные отведения.

па ведущую роль играет АГ. При анализе роли гипергликемии обнаружена статистически значимая корреляция между уровнем глюкозы в плазме крови и выраженностью атеросклеротического процесса ($r = 0,62$, $p < 0,05$). Выявлена обратная зависимость между РИ и тяжестью СД 2 типа ($r = -0,74$, $p < 0,005$) и прямая корреляционная связь между α/T и тяжестью заболевания ($r = 0,52$, $p < 0,05$), достоверная корреляционная связь между α/T и степенью компенсации СД ($r = 0,68$, $p < 0,05$), степенью венозной гипертензии и степенью компенсации СД 2 типа ($r = 0,54$, $p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, у больных СД 2 типа имеются выраженные атеросклеротические изменения, с

которыми связано развитие хронической ишемии мозга. Особенности атеросклеротического поражения у этих больных заключаются в высокой частоте развития стенозирования магистральных сосудов головного мозга (преимущественно сонных артерий), двусторонней локализации атеросклеротического поражения и высокой частоте атеросклеротических бляшек с эмбологенным потенциалом. Наличие большого количества бляшек со значительным эмбологенным потенциалом является основой для развития острых нарушений мозгового кровообращения у данной категории больных и требует проведения комплекса первичных, патогенетически обоснованных, профилактических мероприятий с контролем гемодинамических показателей.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2001.— 328 с.
2. Эндокринологія / За ред. А.С. Єфімова.— К.: Вища школа, 2004.— С. 186—193.
3. Михайличенко Т.Є., Осинська Л.Г., Самойлова О.В., та ін. Транскраніальне дуплексне сканування в оцінці мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет // Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія.— 2004.— № 3 (8).— С. 36—40.
4. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной.— М.: Атмосфера, 2007.— 368 с.
5. Сергієнко О.О., Єфімов А.С., Єфімов Д.А., Кривко Ю.Я. Діабетичні нейропатії.— Львів: Атлас, 2004.— 212 с.
6. Antonios N., Siliman S. Diabetes mellitus and stroke.— Northeast Florida Medicine. Spring, 2005.— P. 17—22.
7. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia // Neurol. Res.— 2004.— Vol. 26, N 5.— P. 567—572.

Т.М. МЕЛЬНИК

Характеристика показників церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2 типу

Мета — вивчити особливості церебральної гемодинаміки та характеру атеросклеротичного ураження магистральних артерій головного мозку у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали і методи. Обстежено 86 хворих на ЦД 2 типу, яким були проведені реоенцефалографія та ультразвукове дуплексне сканування магистральних артерій головного мозку.

Результати. Не виявлено впливу тривалості артеріальної гіпертензії (АГ) і ЦД 2 типу на ступінь атеросклеротичних змін. Вираженість АГ ($r = 0,76$, $p < 0,05$) і ступінь компенсації ЦД 2 типу ($r = 0,58$, $p < 0,05$) корелювали з вираженістю атеросклеротичного ураження судин. Виявлено кореляційні зв'язки між показниками реоенцефалографії і тяжкістю ЦД 2 типу, ступенем компенсації ЦД 2 типу.

Висновки. У хворих на ЦД 2 типу існують виражені атеросклеротичні зміни, з якими пов'язаний розвиток хронічної ішемії мозку. Особливості атеросклеротичного ураження у цих хворих полягають у високій частоті розвитку стенозування магистральних судин головного мозку (переважно сонних артерій), двобічній локалізації атеросклеротичного ураження і високій частоті атеросклеротичних бляшок з эмбологенним потенціалом. Наявність великої кількості бляшок зі значним эмбологенним потенціалом є основою для розвитку гострих порушень мозкового кровообігу у цієї категорії хворих і потребує проведення комплексу первинних, патогенетично обґрунтованих, профілактичних заходів з контролем гемодинамічних показників.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, церебральна гемодинаміка.

Т.М. MELNYK

Characteristic of the cerebral hemodynamic parameters at the patients with diabetes mellitus type 2

Purpose – to investigate features of the cerebral hemodynamic and the character of atherosclerotic disturbances of the main brain arteries at the patients with diabetes mellitus (DM) type 2.

Methods and subjects. 86 patients with DM 2 type were examined. Rheoencephalography and ultrasound duplex dopplerography of the main brain arteries were carried out.

Results. The influences of the arterial hypertension (AH) duration and DM type 2 on an atherosclerotic changes degree was not revealed. The level of the AH ($r = 0.76$, $p < 0.05$) and degree of the compensation DM type 2 ($r = 0.58$, $p < 0.05$) correlated with an atherosclerotic vessels lesion degree. The correlation links between rheoencephalography parameters and severity of the DM type 2, and degree of the compensation DM type 2 are revealed.

Conclusions. The marked atherosclerotic disturbances develop that cause the brain chronic ischemia at the patients with DM type 2. The features of the atherosclerotic lesions at the patients are shown by high frequency of development of the main brain arteries stenosis (mainly carotid arteries), bilateral localization of the atherosclerotic disturbances and high frequency of the «embolic potential» atherosclerotic plaques. The presence of an atherosclerotic plaques with a significant embolic potential is an underlying cause for development of acute disturbances of the brain circulation at the patients with DM type 2 and requires realization of primary preventive complex measures with hemodynamic parameters control.

Key words: diabetes mellitus type 2, cerebral hemodynamic.



О.Г. МОРОЗОВА,
А.А. ЯРОШЕВСКИЙ, Л.В. КЛИМОВИЧ

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Патогенетический подход к лечению головной боли у пациентов с артериальной гипертензией

На основании исследования церебральной артериальной и венозной гемодинамики, степени выраженности цефалгии и вегетативной дисфункции, а также уровня гипоксии у 60 пациентов, страдающих начальной гипертензивной энцефалопатией, выявлено положительное влияние терапии Мемоплантом и Веноплантом на выраженность и количественное представление всех вариантов сосудистой головной боли, синдрома вегетативной дистонии. Установлено положительное влияние Мемопланта не только на артериальный, но и на венозный кровоток, а Венопланта — на уровень гипоксии.

Ключевые слова: сосудистая головная боль, начальная гипертензивная энцефалопатия, Мемоплант, Веноплант.

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений, что головная боль является общемедицинской, междисциплинарной проблемой, заслуживающей внимания врачей всех специальностей и, прежде всего, врачей общей практики. Это связано с тем, что основную группу цефалгий составляют вторичные или симптоматические головные боли. Согласно Международной классификации головных болей (2004) одним из этиологических факторов возникновения вторичной цефалгии являются сосудистые заболевания, относящиеся к 6-му классу. Одним из наиболее частых сосудистых заболеваний, вызывающих головную боль, является артериальная гипертензия и развивающаяся на ее фоне гипертензивная дисциркуляторная энцефалопатия [3, 5, 10].

В профилактике и лечении головной боли при артериальной гипертензии ведущую роль играет антигипертензивная терапия. Но каждому практическому врачу известны ситуации, когда при достижении оптимального уровня артериального давления (АД) пациент продолжает жаловаться на головную боль. Более того, цефалгия возникает, как правило, при снижении АД, особенно при резком и значи-

тельном. Поэтому адекватный подход к лечению головной боли при артериальной гипертензии предусматривает не только грамотную гипотензивную терапию, но и учет механизмов, по которым развивается цефалгия у данной категории пациентов.

Анализ опыта ведущих клиник, занимающихся проблемами головной боли, а также наш многолетний опыт лечения пациентов с артериальной гипертензией позволяют утверждать, что клиническую семиологию головной боли при артериальной гипертензии формируют практически все известные на сегодняшний день механизмы: напряжение мышц скальпа, ликвородинамические расстройства, сосудистые факторы [2, 3, 6, 9, 10]. На определенном этапе заболевания одни из них являются ведущими. Так, роль ликвородинамических нарушений возрастает при злокачественных формах артериальной гипертензии, включая гипертонические кризы и острую гипертензивную энцефалопатию. Механизм мышечного напряжения доминирует в условиях эмоционального стресса, изометрического напряжения, нарушения биомеханики позвоночного столба и присоединения дегенеративно-дистрофических нарушений в шейном отделе позвоночника.

В условиях формирования хронической церебральной ишемии на фоне артериальной гипертензии основную роль играет сосудистый механизм, формирующий «вазомоторный», «венозный» и «ишемически-гипоксический» варианты развития головной боли. Вазомоторная головная боль наблюдается при функциональном нарушении сосудистого тонуса и характеризуется пульсирующим характером. Ее появление связано либо с острым и выраженным повышением АД, когда нарушается баланс между минутным притоком крови к мозгу и тоническим компенсаторным сопротивлением церебральной сосудистой стенки с последующей ее дилатацией, либо со снижением АД, в том числе на фоне приема вазодилататоров. Это обусловлено тем, что рецепторы, имеющиеся в сосудах, прежде всего, реагируют на растяжение. Именно поэтому ангиоспазм сам по себе не вызывает головной боли. Это объясняет отсутствие цефалгии при легком и умеренном хроническом повышении системного АД. На фоне же длительного ангиоспазма или развития органических изменений сосудистой стенки возникает «ишемически-гипоксическая цефалгия». Головная боль, обусловленная указанным механизмом, представляет собой давящую, ломящую, тупую боль, сопровождающуюся ощущением «несвежей головы», несистемного головокружения, потемнения в глазах, снижением внимания, памяти, невозможностью сосредоточиться на выполнении работы. К подобного рода головной боли приводит хроническая церебральная ишемия, в развитии которой играют роль такие факторы, как снижение скорости мозгового кровотока, нарушение реологических свойств крови, повышение ее вязкости, агрегационных свойств, вертебро-базиллярная недостаточность, усугубляющаяся наличием шейного остеохондроза и мышечно-тонических реакций в шейно-воротниковой области. В результате ишемии и гипоксии изменяется энергетический метаболизм, происходит усиление процессов перекисного окисления, накопление лактата за счет сдвига гликолитических процессов в сторону анаэробного гликолиза и возникает энергетический дефицит.

Нельзя забывать о венозном механизме головной боли, который обусловлен вазомоторными нарушениями венозной системы и приводит к венозной недостаточности и явлениям венозного застоя. Характерным симптомом цефалгии при венозной недостаточности является утренняя головная боль, ощущение «несвежей», «тяжелой» головы, сопровождающееся пастозностью лица, особенно нижних век. Чаще всего боль локализуется в затылочной области, где находится проекция места слияния внутричерепных венозных синусов. При длительном и выраженном венозном застое может формироваться внутричерепная венозная гипертензия.

Таким образом, для лечения головной боли у пациентов с артериальной гипертензией необходимо воздействовать на сосудистый механизм го-

ловной боли. Но если ишемически-гипоксическому компоненту при лечении головной боли всегда уделяется должное внимание, то венозному — значительно реже. А для адекватной церебральной гемодинамики большое значение имеют как артериальный, так и венозный кровотоки.

Существует богатый выбор медикаментозных средств для воздействия на хроническую церебральную ишемию и венозный кровоток. В последние годы все большее внимание врачей привлекают препараты растительного происхождения. Мы используем в своей практике препараты, выпускаемые фармацевтической компанией «Schwabe», — Мемоплант (содержит 40 мг стандартизованного экстракта гинкго билоба EGb 761) и Веноплант (экстракт семян конского каштана с фиксированным количеством эсцина — 50 мг в таблетке). Мемоплант обладает антиоксидантной активностью, угнетает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшает энергетический метаболизм, уменьшает вязкость крови, улучшая микроциркуляцию, то есть воздействует на ишемически-гипоксические процессы. Эффективность Мемопланта при сосудистых деменциях, нарушениях микроциркуляции доказана во многих рандомизированных и нерандомизированных исследованиях [1, 7, 11]. Влияние же Мемопланта на выраженность сосудистых цефалгий у пациентов с артериальной гипертензией не изучалось, хотя существуют данные о венозотоническом эффекте экстракта гинкго билоба [12], что имеет значение для лечения сосудистых цефалгий.

Веноплант воздействует на венозную стенку, уменьшает венозную недостаточность и венозный застой, поэтому по механизму действия должен влиять на венозную составляющую сосудистой головной боли.

Цель исследования — определение и сравнение эффективности терапии сосудистой головной боли с использованием препаратов Мемоплант и Веноплант у пациентов с начальной гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатией.

Материалы и методы

Для проведения исследования было сформировано две группы пациентов по 30 человек в возрасте от 40 до 50 лет, страдающих начальной гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатией и принимающих индивидуально подобранную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Первая группа принимала Мемоплант трижды в сутки. Во второй группе пациентам был назначен Мемоплант по 1 таблетке трижды в сутки и Веноплант дважды в сутки. Контроль за состоянием больных осуществляли через месяц после терапии.

Больным до и после лечения проводили комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее изучение неврологических синдромов, а также выраженность головной боли по

международной шкале изучения головной боли — тесту НІТ-6 ТМ [4] и выраженность вегетативной дисфункции по шкале А.М. Вейна [2]. Артериальную и венозную мозговую гемодинамику исследовали методом ультразвуковой транскраниальной доплерографии (ТКДГ) на приборе «Сономед 324/М». Основным функциональным гемодинамическим параметром была систолическая линейная скорость кровотока в артериальной и венозной системах [8]. Уровень гипоксии определяли на основании изучения содержания лактата в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение

Больные обеих групп были сопоставлены по частоте выявляемых неврологических синдромов (цефалгический — 100 % пациентов обеих групп, вестибулярно-атактический — у 80 и 77 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно, вегетативной дисфункции — 80 и 87 %, астенический — 87 и 90 %). Частота встречаемости вариантов сосудистой головной боли оказалась следующей: вазомоторная цефалгия — у 25 % пациентов 1-й группы и у 30 % — 2-й), ишемически-гипоксическая — у 50 и 53 % соответственно, венозная — у 75 % пациентов обеих групп.

Под влиянием терапии через месяц отмечено уменьшение доли всех видов сосудистой головной боли, более выраженное у пациентов 2-й группы (на 50 и 75 % соответственно). Анализ динамики различных вариантов сосудистой головной боли показал, что если в 1-й группе в основном уменьшилась доля ишемически-гипоксической цефалгии (на 30 %) и в меньшей степени — вазомоторной и венозной, то во 2-й группе положительный эффект отмечен в отношении как вазомоторной, так и венозной цефалгии.

Более показательным было уменьшение выраженности головной боли в количественном выражении (в баллах) у больных обеих групп, причем у пациентов 2-й группы положительная динамика была выражена сильнее, чем в 1-й (табл. 1), что также свидетельствовало о более значительном положительном терапевтическом результате.

Анализ гемодинамических показателей проводили по данным ТКДГ с учетом скоростных характе-

ристик артериального и венозного кровотока в вертебро-базиллярном бассейне, поскольку именно этот бассейн обеспечивает кровоснабжение лимбико-ретикулярных структур, отвечающих в том числе и за нарушение вазомоторных реакций (табл. 2).

На фоне лечения увеличились артериальные и уменьшились венозные скоростные характеристики в обеих группах, что свидетельствует об улучшении как артериальной, так и венозной гемодинамики (см. табл. 2). Вызывает интерес тот факт, что в 1-й группе (у пациентов, принимавших Мемоплант) улучшился не только артериальный, но и венозный кровоток, хотя изменения этих показателей носили характер тенденции. У больных 2-й группы, как и ожидалось, венозная гемодинамика улучшалась достоверно, что сопровождалось большей эффективностью терапии в отношении венозных цефалгий.

Анализ клинических и гемодинамических показателей подтвердил эффективность как монотерапии Мемоплантом, так и комплексного применения Мемопланта и Венопланта в уменьшении сосудистых головных болей при начальной гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатии. Применяемые препараты оказали положительный эффект как на качественную (уменьшение доли всех видов сосудистой головной боли), так и на количественную (снижение субъективного восприятия болевых ощущений в баллах) их характеристику. Мемоплант оказался наиболее эффективным в отношении «ишемически-гипоксической» головной боли, хотя также вызывал уменьшение частоты вазомоторных и венозных цефалгий, что подтверждено результатами исследования венозной гемодинамики.

Комплексное применение Мемопланта и Венопланта оказывало более выраженный положи-

Т а б л и ц а 1
Субъективная оценка выраженности головной боли до и после терапии ($M \pm m$), баллы

Группа	До лечения	После лечения
1-я	58,6 ± 8,4	48,4 ± 8,2
2-я	58,2 ± 9,0	40,4 ± 8,2*

* $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 2

Влияние терапии Мемоплантом и комплексом Мемоплант + Веноплант на систолическую линейную скорость кровотока в вертебро-базиллярном бассейне ($M \pm m$), см/с

Сосуд	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Правая позвоночная артерия	39,9 ± 1,7	43,5 ± 2,9*	38,5 ± 3,6	45,9 ± 4,8**
Левая позвоночная артерия	38,2 ± 3,8	43,4 ± 4,1*	39,4 ± 4,4	46,2 ± 4,9**
Основная артерия	37,8 ± 3,9	43,9 ± 3,9*	37,6 ± 4,6	47,9 ± 4,0**
Прямой синус	23,1 ± 3,6	20,5 ± 4,2	23,6 ± 3,6	18,5 ± 4,2*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Таблиця 3
Вегетативні порушення до і після терапії
(M ± m), балли (згідно анкети А.М. Вейна)

Група	До лікування	Після лікування
1-я	40,6 ± 10,4	32,4 ± 12,1*
2-я	42,2 ± 9,4	24,4 ± 10,2*

* $p < 0,05$.

тельний ефект на частоту і вираженість всіх варіантів судинистої головної болю. Зменшення вазомоторної складової в патогенезі судинистої головної болю, з нашої точки зору, може пояснюватися покращенням церебрального кровотоку в лимбіко-гіпоталамо-ретикулярних структурах, що сприяє нормалізації вегетативно-вазомоторних порушень.

Об зменшенні вегетативних дисфункцій свідчувалося позитивна динаміка об'єктивних вегетативних симптомів, більше виражена у пацієнтів, приймали комплексну терапію (табл. 3).

Біохімічні дослідження підтвердили зменшення гіпоксії в процесі терапії як Мемоплантом, так і комплексом Мемоплант + Веноплант. Так, вміст лактату в сироватці крові знизився в 1-й групі з (2,42 ± 0,14) до (2,0 ± 0,11) ммоль/л ($p < 0,05$), а в 2-й — з (2,43 ± 0,12) до (1,5 ± 0,15) ммоль/л ($p < 0,005$) при нормі (1,4 ± 0,1) ммоль/л.

Таким чином, зниження рівня лактату в 2-й групі було більш значущим, що співпадало з більш вираженим покращенням венозної церебральної гемодинаміки (см. табл. 2). Отримані результати підтверджують роль венозного кровотоку в розвитку церебральної ішемії та порушенні енергетичного метаболізму і, відповідно, в формуванні не тільки венозної, але і «ішемічно-гіпоксическої» цефалгії.

Мемоплант як в формі монотерапії, так і в поєднанні з Веноплантом надає позитивний

ефект в стосовно всіх варіантів судинистих головних болей, причому в нашому дослідженні підтвердився венозотонічний ефект Мемопланта. Комплексне застосування обох препаратів є більш ефективним, що може свідчувати про вплив церебрального венозного кровотоку на мозговий енергетичний метаболізм і, відповідно, про позитивний вплив Венопланта на церебральну венозну гемодинаміку і рівень гіпоксії. Вплив вказаних препаратів на вазомоторний механізм цефалгій пов'язано, по-видимому, з покращенням церебральної гемодинаміки, зокрема, в вертебро-базиллярному басейні, кровоснабжає лимбіко-ретикулярний комплекс. Покращення васкуляризації і зменшення гіпоксії в вказаній зоні призводить до зменшення вегетативно-вазомоторних реакцій, що підтверджується зменшення вираженості об'єктивних вегетативних порушень, і, відповідно, до зменшення судинистої цефалгії вазомоторного типу.

Висновки

Як монотерапія Мемоплантом, так і комплексне застосування препаратів Мемоплант і Веноплант надає позитивний ефект на вираженість і кількісну представленість всіх варіантів судинистих цефалгій при початковій гіпертензивній енцефалопатії. При цьому ефективність комплексної терапії вище стосовно всіх судинистих механізмів головної болю.

Вплив Мемопланта на венозний механізм головної болю пов'язано з його позитивним впливом не тільки на артеріальний, але і на венозний кровоток.

Додавання Венопланта до терапії Мемоплантом сприяло зниженню рівня гіпоксії, позитивним змінам артеріального судинистого тону і венозного відтоку, що призводило до нормалізації швидкісних артеріальних і венозних характеристик.

Література

1. Бачинська Н.Ю. Застосування препарату мемоплант у неврології та геріатрії // Ліки України.— 2002.— № 7-8.— С. 33—34
2. Вегетативні порушення / Під ред. А.М. Вейна.— М., 2000.
3. Волошин П.В., Тайцлін В.І. Лікування судинистих захворювань головного і спинного мозку.— М., 2005.— 688 с.
4. Данилов А.Б. Методи дослідження механізмів болю // Болевий синдром в неврологічній практиці / Під ред. А.М. Вейна.— М., 2001.— С. 62—89.
5. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 3—7.
6. Морозова О.Г. Особливості головних болей при хронічних порушеннях мозкового кровообігу // Лікарська практика.— 2000.— № 3.— С. 23—29.
7. Соколова Л.І., 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.
8. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Діагностика порушень мозкового кровообігу. Транскраниальна доплерографія.— М.: Асоціація книгозв., 1996.— 446 с.
9. Шток В.Н. Головна біль: патогенетичні типи і підходи до патогенетичної фармакотерапії.— 2001.
10. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексєєв В.В. Головна біль.— М., 2000.— 150 с.
11. 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.— P. 1327—1332.
12. Sobweizer J., Hautmann C. Ginkgo biloba Extrakt // Drug. Res.— 1999.— Vol. 49 (2), N 11.— P. 2—8.

О.Г. МОРОЗОВА, О.А. ЯРОШЕВСЬКИЙ, Л.В. КЛИМОВИЧ

Патогенетичний підхід до лікування головного болю у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

На підставі дослідження церебральної артеріальної та венозної гемодинаміки, ступеня виразності цефалгії та вегетативної дисфункції, а також рівня гіпоксії у 60 пацієнтів, які страждають на початкову гіпертензивну енцефалопатію, виявлено позитивний вплив терапії Мемоплантом та Веноплантом на виразність та кількісну представленість усіх варіантів судинного головного болю та синдрому вегетативної дистонії. Встановлено позитивний вплив Мемопланту не тільки на артеріальний, а й на венозний кровотік, а Венопланту — на рівень гіпоксії.

Ключові слова: судинний головний біль, початкова гіпертензивна енцефалопатія, Мемоплант, Веноплант.

O.G. MOROZOVA, A.A. JAROSHEVSKIY, L.V. KLYMOVYCH

Pathogenetic approach to treatment of headache at patients with arterial hypertension

On the basis of research of cerebral arterial and venous hemodynamics, degree of expressiveness of cephalgia and vegetative disfunction and also level of hypoxia in 60 patients who suffer from initial hypertension encephalopathy, on a background the reception of Memoplant and Venoplant their positive influence is set on expressiveness and quantitative case of all variants of vascular headache and syndrome of vegetative dystonia. Positive influence of Memoplant is proved not only on arterial one but also on a venous blood stream, and also positive role of Venoplant on the level of hypoxia.

Key words: vascular head pain, initial hypertension encephalopathy, Memoplant, Venoplant.



Я.І. СИДОР

Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк

Комплексне лікування супратенторіальних пухлин головного мозку, що супроводжуються епісиндромом

Мета — узагальнення результатів лікування хворих із супратенторіальними пухлинами головного мозку з епісиндромом і створення алгоритму комплексного лікування хворих з цією патологією.

Матеріали і методи. Досліджено 315 хворих із пухлинами головного мозку супратенторіальної локалізації з епіпадами. Пацієнтам проведено хірургічне видалення пухлин, у післяопераційний період — консервативне лікування, що включало радіотерапію, хіміотерапію та протисудомну терапію.

Результати. В післяопераційний період комплексне лікування, що включало променеви терапію, хіміотерапію та протисудомну терапію, отримали 156 (49,5 %) хворих, променеви та протисудомну терапію — 78 (24,8 %), хіміо- та протисудомну терапію — 7 (2,2 %), протисудомну — 45 (14,3 %). 29 (9,2 %) хворих консервативної терапії не отримували. Ефективність медикаментозного протисудомного лікування залежала від дотримання базисних принципів фармакотерапії: монотерапія, ранній початок, комплексність, безперервність, тривалість не менше 2—5 років і поступовість зниження дози при відміні препаратів.

Висновки. Під впливом комплексного лікування хворих з пухлинами головного мозку супратенторіальної локалізації з епісиндромом зменшується або зникає вогнищева неврологічна симптоматика, зменшується частота епіпадів, змінюється їхній характер або вони взагалі не відновлюються. Диференційоване протієпілептичне лікування необхідно призначати в усіх випадках, ґрунтуючись на частоті та характері епіпадів.

Ключові слова: епісиндром, пухлини головного мозку, оперативне лікування, хіміотерапія, радіотерапія, антиконвульсанти, алгоритм лікування.

Результати лікування доброякісних, насамперед позамозкових, пухлин залежать від того, наскільки вдало проведено мікрохірургічне втручання. Внутрішньомозкові гліальні пухлини потребують комплексного лікування, тобто поєднання нейрохірургічної операції з радіо-, хіміотерапією, протисудомною терапією та іншими (ад'ювантними) методами лікування.

Мета дослідження — узагальнити результати лікування хворих із супратенторіальними пухлинами головного мозку, що супроводжуються епісиндромом, і розробити алгоритм комплексного лікування хворих з цією патологією.

Матеріали і методи

Досліджено 315 хворих з пухлинами головного мозку супратенторіальної локалізації та епіпадами.

Діагноз пухлини головного мозку верифікували за даними нейровізуальних методів обстеження: магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії. Перед початком лікування хворим проводили клініко-неврологічне, офтальмологічне, лабораторне та електроенцефалографічне обстеження.

Результати та обговорення

У 311 хворих із 315 були видалені пухлини. Тотальне видалення пухлин проведено у 90 (29,9 %) пацієнтів, субтотальне — у 149 (47,9 %), часткове — у 72 (23,2 %). Чотирьом (1,3 %) хворим виконано вентрикуло-перитонеальне шунтування.

У післяопераційний період комплексне лікування, що включало променеви, протисудомну та хіміотерапію, отримали 156 (49,5 %) хворих, променеви та протисудомну терапію — 78 (24,8 %), хіміо- та протисудомну терапію — 7 (2,2 %), протисудомну —

45 (14,3 %). 29 (9,2 %) пацієнтів консервативної терапії не отримували. Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлин та отриманим у післяопераційний період лікуванням наведено в табл. 1.

Із 97 хворих з **анапластичною астроцитомою** 63 у післяопераційний період отримали повний терапевтичний комплекс лікування.

Поліхіміотерапію (ПХТ) розпочинали на 21-й день після операції за схемою: ломустин 100 мг/м² у 1-й день *per os*, вінкристин 1,5 мг довенно у 1-й та 8-й день, прокарбазин 60 мг/м² *per os* у 2 прийоми з 8-го до 21-го дня, усього 6 курсів послідовно.

Паралельно проводили променевою терапію в разовій дозі по 1,2—2,0 Гр 5 днів на тиждень до сумарної дози 30—40 Гр.

Протисудомну терапію здійснювали Депакіном-500 по 1 таблетці 2—3 рази на день (20—30 мг/кг на добу).

Унаслідок проведеного лікування у 42 із 63 хворих, які отримали повний курс терапії, зафіксовано регрес неврологічної вогнищевої симптоматики, судомні напади зникли, у 2 — зберігалися неврологічний дефіцит та судоми, у 8 — геміпарез без судом.

29 хворих, які лікувалися з приводу анапластичної астроцитоми, отримували променевою та протисудомну терапію за аналогічними схемами.

Після проведеного лікування у 21 пацієнта зникли вогнищева неврологічна симптоматика та судоми, у 7 — залишився грубий неврологічний дефіцит без судом, у 1 — із судомами.

Троє хворих отримали ПХТ та протисудомну терапію. У двох із них відзначено регрес вогнищевої симптоматики, судомні напади повторювалися, у одного спостерігали генералізовані судоми.

2 хворих отримали лише протисудомну терапію. У них не було судом та неврологічного дефіциту.

Із 71 хворого, які лікувалися з приводу **астроцитом II-III ступеня злоякісності**, 44 в післяоперацій-

ний період отримали повну комплексну терапію. Схеми і дози були такі самі, як при анапластичній астроцитомі. Кількість курсів ПХТ була меншою: 54 хворих отримали 4 курси, 7 — 5 курсів, 12 — 6 курсів.

Під впливом лікування у 24 хворих відзначено регрес вогнищевої симптоматики, судоми відсутні, у 17 — отримано оптимальний результат — зникли неврологічні прояви та судоми, у 2 — зберігалася груба вогнищева симптоматика та генералізовані судоми, у 1 — грубий неврологічний дефіцит без судом.

23 хворих отримали променевою та протисудомну терапію. У 13 з них відбулося повне клінічне видужання — без вогнищевих неврологічних проявів та судомних нападів, у 6 — регрес неврологічної симптоматики, судоми не спостерігалися, у 3 — зберігався грубий неврологічний дефіцит без судом, у 1 — виникали судоми без вогнищевих проявів.

Один хворий з астроцитомами отримував ПХТ та протисудомні препарати. Судомні напади та вогнищева симптоматика у нього зникли.

Троє хворих отримували лише протисудомну терапію. У 2 з них судомні напади зникли, у 1 — відновилися.

Із 68 хворих, які лікувалися з приводу **менінгеом**, трьом у післяопераційний період проведено комплексну терапію, 7 — отримували променевою та протисудомну терапію у зв'язку із злоякісним переродженням пухлин, 31 — лише протисудомні препарати. 27 хворим спеціальну терапію взагалі не призначали у зв'язку з клінічними ознаками одужання після проведеного оперативного лікування.

Сумарна доза променевої терапії становила 40—60 Гр.

Схеми та дози протисудомної терапії були такими самими, які при анапластичній астроцитомі.

Унаслідок лікування у 63 хворих судомні напади були відсутні, а у 5 — повторювалися, причому

Таблиця 1

Розподіл хворих за гістологічною структурою пухлин та лікуванням у післяопераційний період

Пухлина	Комплексне лікування	Променевою та протисудомна терапія	Хіміо- та протисудомна терапія	Протисудомна терапія	Без терапії	Усього
Анапластична астроцитом	63	29	3	2	—	97
Астроцитом II-III ступеня злоякісності	44	23	1	3	—	71
Менінгеома	3	7	—	31	27	68
Гліобластома	23	11	—	—	—	34
Олігодендрогліома	15	4	2	3	—	24
Гемангіоперицитом	—	1	—	2	—	3
Саркома	3	2	—	—	—	5
Холестеатома	—	—	—	2	2	4
Метастази злоякісних пухлин	3	—	1	1	—	5
Пухлини, при яких проводилося вентрикуло-перитонеальне шунтування	2	1	—	1	—	4
Усього	156	78	7	45	29	315

в 4 у вигляді генералізованих судом, у 1 — у вигляді серійних.

У 27 хворих вогнищева неврологічна симптоматика зникла повністю, у 26 — спостерігали її значний регрес, у 10 — зберігався грубий неврологічний дефіцит у вигляді геміпарезів та геміплегій.

Із 34 хворих з **гліобластомами** головного мозку 23 отримали в післяопераційний період повний комплекс терапевтичних заходів.

ПХТ призначали за тією ж схемою, що і при анапластичній астроцитомі.

Сумарна доза променевої терапії становила до 40 Гр.

З протисудомною метою призначали карбамазепін по 200 мг тричі на день (20 мг/кг на добу).

У 15 хворих після комплексної терапії спостерігали регрес вогнищевої неврологічної симптоматики без судомних нападів, у 3 — зберігався глибокий геміпарез без судом, у 3 — повністю зникла вогнищева симптоматика, але відновилися судоми, у 2 — зафіксовано повне клінічне одужання: зникли неврологічний дефіцит та судоми.

11 хворим призначили променеву та протисудомну терапію. Унаслідок лікування у 5 хворих регресувала вогнищева неврологічна симптоматика, судомні напади не відновлювалися, у 4 — зберігалися глибокі парези, але зникли судоми, у 2 — вогнищева симптоматика та судомні напади зникли повністю.

Схеми і дози ПХТ та променевої терапії 24 хворих з **олігодендрогліомами** були такі самі, як при анапластичній астроцитомі. 21 пацієнт отримав 4 курси ПХТ, 3 — 5 курсів.

Протиепілептичну терапію проводили карбамазепіном у дозі 200 мг тричі на день (20 мг/кг на добу) 5 хворим, Фінлепсином у дозі 200 мг 2—3 рази на день (20 мг/кг на добу) — 4, Депакіном-500 по 1 таблетці 2—3 рази на день (20—30 мг/кг на добу) — решті хворих.

15 хворих із 24 отримали повний комплекс терапії в післяопераційний період. Унаслідок лікування у 4 повністю зникли вогнищеві неврологічні прояви та судомні напади, у 10 — спостерігали регрес вогнищевої симптоматики та зникнення судом, лише в одного хворого зберігався неврологічний дефіцит та відновилися судоми.

Променеву та протисудомну терапію отримали 4 хворих. У одного з них досягнуто клінічного одужання, в одного — повністю зникла вогнищева симптоматика, але відновилися судомні напади, в одного — зберігався грубий неврологічний дефіцит (паралічі) з нападами, в одного — паралічі без нападів.

ПХТ та протисудомну терапію отримало 2 хворих. Унаслідок лікування вони повністю клінічно одужали.

Троє хворих отримували лише протисудомні препарати. У 2 із них зберігалися вогнищева неврологічна симптоматика та судоми, у 1 — зафіксовано регрес симптоматики та зникнення судомних нападів.

Хіміотерапію 3 хворих з **гемангіоперицитомами** проводили Адрибластином по 90 мг доведено

1 раз на 21 день, усього 4 курси. Паралельно проводили променеву терапію до сумарної дози 30 Гр.

1 хворий отримав променеву і протисудомну терапію. У нього спостерігали регрес неврологічної симптоматики та зникнення судомних нападів.

2 хворих отримували лише протисудомну терапію. У 1 зафіксовано регрес неврологічного дефіциту та зникнення судом, у 1 — зберігався параліч без судом.

Із 5 хворих із **саркомою** головного мозку 3 отримали комплексну терапію в післяопераційний період — променеву та протисудомну терапію.

Хіміотерапію проводили Адрибластином по 90 мг доведено 1 раз на 21 день, усього 4 курси. Паралельно проводили опромінення ложа пухлини в сумарній дозі до 30 Гр.

Протиепілептичне лікування всім хворим із саркомою здійснювали Фінлепсином по 200 мг тричі на день (20 мг/кг на добу) постійно.

Із 3 хворих, які отримали комплексну терапію, в 1 — зафіксовано регрес вогнищевої симптоматики, судомні напади зберігалися, у 1 — судомні напади зникли на тлі регресу вогнищевої симптоматики, у 1 — зникли неврологічний дефіцит і судоми.

У 2 хворих, які отримували променеву та протисудомну терапію, спостерігали регрес неврологічної симптоматики, судомних нападів не було.

Із 4 хворих з **холестеатомами** двом проводили протисудомну терапію карбамазепіном, двом — терапію не проводили через брак клінічної симптоматики захворювання після операції.

У всіх 4 хворих спостерігали повне клінічне одужання.

Із **метаस्ताзами пухлин** у головний мозок лікувалося 5 хворих. З них троє отримали повну комплексну терапію, 1 — ПХТ та протисудомну терапію, 1 — лише протисудомну терапію.

ПХТ призначали за схемою VAC: вінкрисдин 2 мг доведено 1 день, Адрибластин 80 мг доведено 1 день, Циклофосфан 1000 мг/м² в 1 день кожний 21-й день. Усі хворі отримали 6 курсів ПХТ.

Сумарна доза променевої терапії становила до 40 Гр.

Протисудомну терапію проводили карбамазепіном по 200 мг тричі на день (20—30 мг/кг на добу).

У 2 хворих із 3, які отримали комплексну терапію, спостерігали регрес геміпарезу, судоми не відновилися, у 1 — вогнищева симптоматика зникла, але залишилися судомні напади.

У хворого, який отримував ПХТ та протисудомну терапію, зберігалася вогнищева симптоматика, судом не було.

У 1 хворого, який отримував лише протисудомну терапію, також зберігалася вогнищева симптоматика, судом не було.

2 із 4 хворих, яким було проведено **вентрикуло-перитоніальне шунтування**, отримали комплексне терапевтичне лікування за схемами як

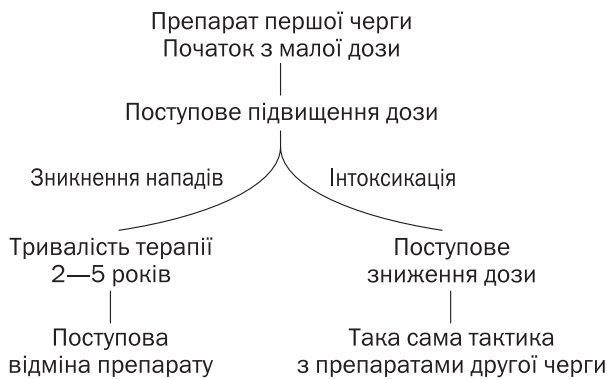


Рис. 1. Схема протисудомного лікування

при анапластичній астроцитомі. 1 хворому проведено променево та протисудомну терапію, 1 — лише протисудомну.

З хворим було призначено карбамазепін, одному — Бензонал по 1 таблетці тричі на день постійно.

У 2 хворих, які отримували комплексне терапевтичне лікування, спостерігали регрес неврологічної симптоматики, судоми не виникали. У 1 хворого після променевої та протисудомної терапії зафіксовано регрес вогнищевої симптоматики, судоми зникли. У 1 хворого, який отримував лише протисудомну терапію, судоми також зникли.

Ефективність медикаментозного протисудомного лікування залежить від дотримання базисних принципів фармакотерапії: монотерапія, ранній початок, комплексність, безперервність, тривалість не менше 2—5 років і поступовість зниження дози при відміні препаратів (рис. 1).

До переваг монотерапії епінападів слід віднести високу клінічну ефективність, зручний для пацієнта прийом препарату, відсутність значних міжмедикаментозних взаємодій, меншу кількість побічних явищ, менший тератогенний потенціал.

Всі протисудомні препарати мають седативний ефект, лікування починали з призначення мінімальних доз.

Хворим рекомендували усунути фактори, що провокують епінапади: гіперінсоляцію, гіпертермію, прийом кави, чаю, спиртних напоїв, а також забезпечити достатній та повноцінний сон.

За відсутності ефекту від лікування необхідно переходити на препарат другої черги для цієї форми епінападу. В разі неефективності монотерапії застосовували комбінацію з двох, у крайньому випадку — з трьох препаратів. Протисудомні препарати призначали відповідно до характеру епілептичного нападу (табл. 2) і в дозах, зазначених в табл. 3.

У разі частих серійних нападів та при епістатусі хворим проводили інтенсивну терапію в реанімаційному відділенні.

На основі проведеного аналізу лікування хворих з пухлинами головного мозку супратенторіальної локалізації з епісиндромом нами розроблено

Таблиця 2
Характер нападів і антиепілептичні препарати

Характер нападів	Препарати	
	першої черги	другої черги
Генералізовані тоніко-клонічні	Вальпроєва кислота Карбамазепін	Гексамідин Фенобарбітал Ламотриджин Габапентин
Абсанси	Етосуксемід Вальпроєва кислота	Діакарб Клоназепам Фелбамат
Парціальні напади (прості та складні)	Карбамазепін Дифенін Вальпроєва кислота	Фенобарбітал Гексамідин Ламотриджин Фелбамат Габапентин
Міоклонічні	Вальпроєва кислота Клоназепам	Ламотриджин Фенобарбітал Фелбамат
Тонічні, клонічні, атонічні	Вальпроєва кислота	Фенобарбітал Ламотриджин Фелбамат
Некласифіковані	Вальпроєва кислота	

Таблиця 3

Основні групи антиепілептичних препаратів, зареєстрованих в Україні

Група	Назва препарату	Добова доза, мг/кг	Термін досягнення терапевтичної концентрації в крові, д/б	Кількість прийомів на добу
Іміностильбени	Фінлепсин, Тимоніл, карбамазепін, Тегретол, окскарбазепін, Карбатол	10—20	3—10	2—4
Вальпроати	Орфірил, Депакін, Конвульсофін, Дипромал	20—30	2—4	2—3
Сукциніміди	Суксилеп, етосуксимід, пікнолепсин, Морфолеп	15—20	6—12	2—3
Бензодіазепіни	Антелепсин, клобазам, Ривотрил, Радедорм	0,03—0,1	3—5	1—2
Барбітурати	Фенобарбітал, Бензонал, Гексамідин	2—4	16—21	1—2
Гідантоїни	Дифенін, фенітоїн	5—7	5—15	1—3
Нові групи	Ламотриджин	0,5—4,0	5—10	1—2
	Топірамат	6—10	4—8	2
	Фелбамат	10—26	5—10	2—4

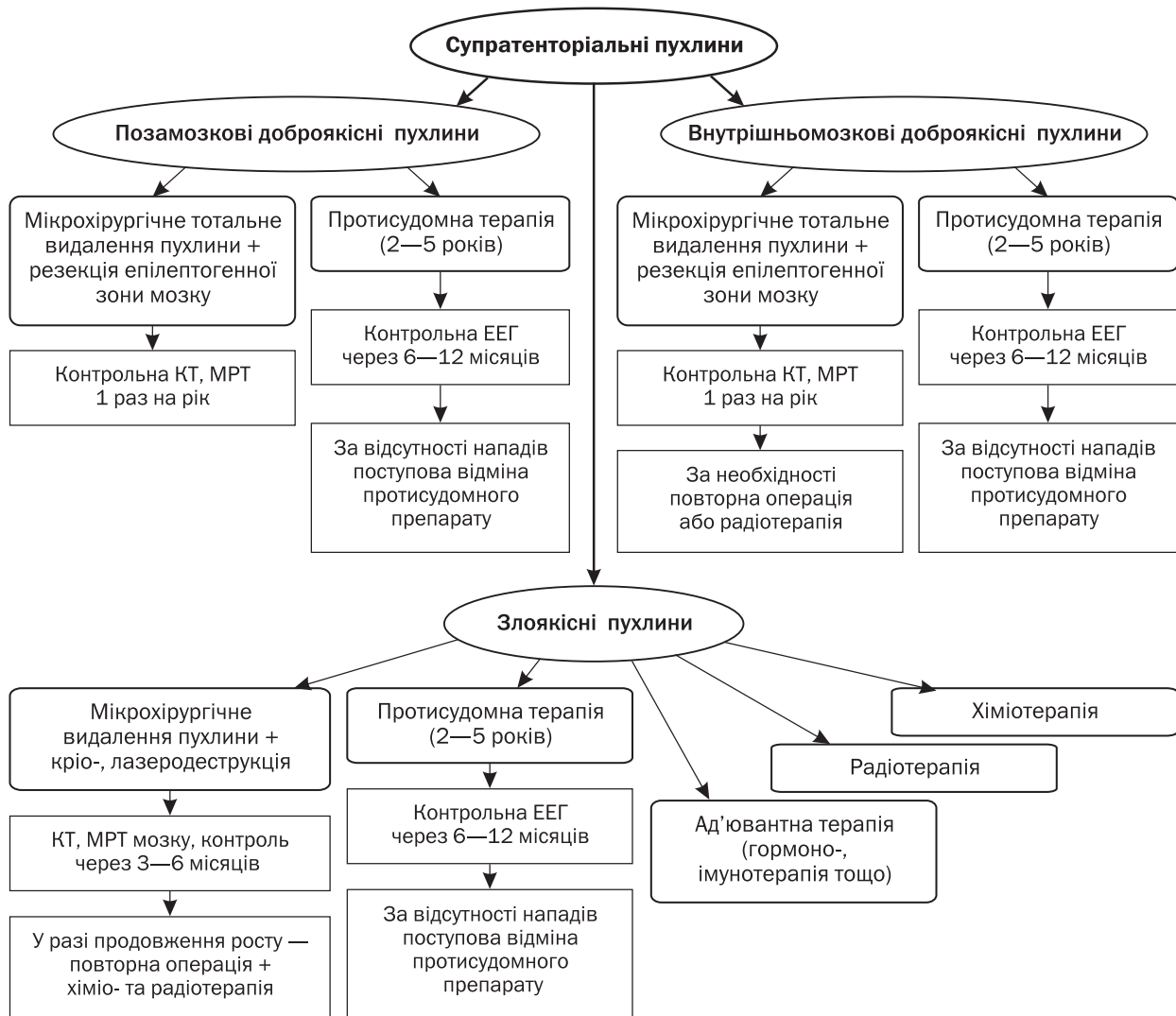


Рис. 2. Алгоритм комплексного лікування хворих із супратенторіальними пухлинами головного мозку і епіпадами

алгоритм комплексного лікування цієї категорії хворих (рис. 2).

У результаті комплексного лікування хворих з пухлинами головного мозку супратенторіальної локалізації та епісіндромом зменшувалася або зникла вогнищева неврологічна симптоматика, зменшувалася частота епіпадів, змінювався їх характер або вони взагалі зникали.

Результати лікування залежали від обсягу хірургічного втручання, який визначали залежно від локалізації та гістобіологічної структури пухлини.

Після тотального видалення пухлин зменшується неврологічний дефіцит та зникає епісіндром.

При субтотальному та парціальному видаленні пухлин необхідно призначати хіміотерапію, променевою терапію залежно від гістобіологічної структури пухлини.

Протиепілептичне лікування необхідно призначати в усіх випадках. Вибір антиконвульсанта та його доза залежать від частоти та характеру епіпаду.

Розроблений алгоритм лікування рекомендовано до практичного застосування.

Література

- Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Епилепсия: Руководство для врачей.— К.: Книга плюс, 2001.— С. 168.
- Зенков Л.Р. Фармакологическое лечение эпилепсии // Рос. мед. журн.— 2000.— № 10.— С. 411—417.
- Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин-хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам // Неврол. журн.— 2000.— № 5.— С. 39—42.
- Карлов В. А. Терапия нервных болезней.— М.: Шаг, 1996.
- Карлов В. А. Основные принципы терапии эпилептическихпадів // Неврол. журн.— 1997.— № 5.
- Лапоногов О. А., Антоненко В. Г. Комплексне лікування хворих на епілепсію: Метод. рекомендації.— 1993.
- Разуменко В.Д., Главацький О.Я., Хмельницький Г.В. Гліоми головного мозку: діагностика, лікування та прогнозування результатів. Сучасний стан проблеми // Онкологія.— 2000.
- Сидор Я.І. Перебіг судом при пухлинах головного мозку до та після оперативного втручання // Укр. нейрохір. журн.— 2005.— № 4.
- Шевага В.М., Паснок А.В. Захворювання нервової системи.— Львів: Світ, 2004.— С. 221—240.

Я.И. СИДОР

Комплексное лечение супратенториальных опухолей головного мозга, сопровождающихся эписиндромом

Цель — обобщение результатов лечения больных с супратенториальными опухолями головного мозга с эписиндромом и создание алгоритма комплексного лечения больных с этой патологией.

Материалы и методы. Обследованы 315 больных с опухолями головного мозга супратенториальной локализации с эпилепсиями. Пациентам проведено хирургическое удаление опухолей, в послеоперационный период — консервативное лечение, которое включало радиотерапию, химиотерапию и противосудорожную терапию.

Результаты. В послеоперационный период комплексное лечение, которое включало лучевую терапию, химиотерапию и противосудорожную терапию, получили 156 (49,5 %) больных, лучевую и противосудорожную терапию — 78 (24,8 %), химио- и противосудорожную терапию — 7 (2,2 %), противосудорожную — 45 (14,3 %). 29 (9,2 %) больных консервативной терапии не получали. Эффективность медикаментозного противосудорожного лечения зависела от соблюдения базисных принципов фармакотерапии: монотерапия, раннее начало, комплексность, непрерывность, продолжительность не меньше 2—5 лет и постепенность снижения дозы при отмене препаратов.

Выводы. В результате комплексного лечения больных с опухолями головного мозга супратенториальной локализации с эписиндромом уменьшается или исчезает очаговая неврологическая симптоматика, уменьшается частота эпилептических приступов, изменяется их характер или они вообще не возобновляются. Дифференцированное противоэпилептическое лечение необходимо назначать во всех случаях, с учетом частоты и характера эпилептических приступов.

Ключевые слова: эписиндром, опухоли головного мозга, оперативное лечение, химиотерапия, радиотерапия, антиконвульсанты, алгоритм лечения.

Ya.I. SYDOR

Complex treatment of supratentorial cerebral tumors with episynndrome

Purpose — generalization of patients with supratentorial cerebral tumors with episynndrome treatment and formation of complex algorithm treatment.

Methods and subjects. 315 patients with supratentorial cerebral tumors with episynndrome were examined. Patients underwent the tumorectomy. Afterwards there was therapy treatment with radial therapy, chemotherapy and anticonvulsant therapy.

Results. 156 (49.5%) patients were treated with radial, chemotherapy and anticonvulsant therapy, 78 (24.8%) patients were treated with radial and anticonvulsant therapy, 45 (14.3%) – anticonvulsant therapy. 29 (9.2%) patients did receive conservative therapy. Efficacy of medication anticonvulsant therapy depended on following main pharmacological principals: monotherapy, early beginning, complexity, constant, 205 years duration and graduate dosage diminishing.

Conclusions. In the result of treatment the local neurological symptoms disappear, epilepsy attacks frequency reduces, their type changes or they disappear. Differential antiepileptic treatment should be administered in any cases rely on frequency and type of epilepsy attacks.

Key words: episynndrome, cerebral tumors, surgery, chemotherapy, radial therapy, anticonvulsant, treatment algorithm.



Т.О. КОБИСЬ, Л.Ф. ШАМИЧ

Київська міська клінічна лікарня № 4

Застосування Цераксону як засобу нейропротекції в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз

Мета — визначити вплив Цераксону на вираженість неврологічного дефіциту, біоелектричну активність мозку при застосуванні у комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз.

Матеріали і методи. У 99 хворих на розсіяний склероз було визначено ступінь порушення функцій за шкалою EDSS, тип електроенцефалограми, проведено електроміографічне дослідження до і після лікування.

Результати. При застосуванні Цераксону в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз у стадії загострення вірогідне відновлення неврологічних функцій зареєстровано на 15-й день лікування, що дало змогу зменшити тривалість перебування хворого в стаціонарі. Препарат поліпшує частотно-амплітудні характеристики мозку за даними електроенцефалограми та провідність нервовими волокнами за даними електроміографічного обстеження.

Висновки. Цераксон можна рекомендувати для використання в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз у стадії загострення.

Ключові слова: розсіяний склероз, електроенцефалографія, електроміографія, Цераксон.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне автоімунне демієлінізуюче захворювання нервової системи, яке клінічно проявляється розсіяною органічною неврологічною симптоматикою, зокрема розладами зору, дефіцитом рухової, чутливої, координаторної сфер, порушенням функції тазових органів.

У світі зареєстровано понад 2,5 млн хворих на РС.

Діагноз РС встановлюють за критеріями W. McDonald [11]. Проте одних лише клінічних ознак захворювання та наявності рецидивів недостатньо, необхідно застосовувати додаткові методи дослідження, зокрема магнітно-резонансну томографію (МРТ) для виявлення критеріїв «розсіювання у просторі» і «розсіювання у часі», лабораторне визначення рівня олігоклонального імуноглобуліну G в лікворі та нейрофізіологічне дослідження зорових викликаних потенціалів [12].

РС — багатфакторне захворювання, в розвитку якого важливу роль відіграє невідомий пусковий чинник, патологічна дія якого реалізується внаслідок наявності генетично неповноцінної

імунної системи. Таким чинником, імовірно, є вірусний агент, про що свідчить вірус-індукована модель експериментального алергійного енцефаломієліту та ідентифікація вірусів та противірусних антитіл у крові та спинномозковій рідині хворих на РС. Пусковий чинник активує автореактивні клітини (Т-лімфоцити), які проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр. Активовані Т-клітини виділяють прозапальні цитокини — інтерферон- γ , фактор некрозу пухлин α та інтерлейкін-1, що призводить до розвитку запальної реакції. В тканині мозку розвивається запальний інфільтрат (макрофаг, Т-лімфоцит, В-лімфоцит, плазматична клітина), а згодом формується бляшка. При запаленні більшість лімфоцитів та макрофагів продукують підвищену кількість глутамату, що індукує загибель клітин і є головним механізмом резорбції запального інфільтрату у хворих на РС. Унаслідок гострої запальної реакції відбувається блокування проведення нервових імпульсів, що виявляється різними клінічними симптомами [4, 5, 7].

Крім запального автоімунного процесу, вже на ранніх стадіях РС виникає прогресуючий нейродегенеративний процес, зумовлений атрофією нервових клітин. Саме нейродегенеративні розлади призводять до незворотних неврологічних розладів. Нейродегенеративні зміни виникають не тільки в осередках демієлінізації, а й в інтактній білій речовині головного мозку, що підтверджується даними магнітно-резонансної спектроскопії [7].

Сучасні підходи до патогенетичного лікування РС дають змогу істотно поліпшити якість життя хворих, тривалий час забезпечувати збереження працездатності, впливати на активність запального демієлінізуючого процесу. Розроблено єдиний підхід до лікування загострення захворювання, який полягає у застосуванні пульс-терапії метилпреднізолоном у дозі 1000 мг внутрішньовенно крапельно протягом 3—7 днів залежно від тяжкості загострення. Препарат має виражену протизапальну та імуносупресивну дію. Лікування коротким курсом метилпреднізолону досить безпечно і не спричиняє залежності [12].

Протягом останнього десятиріччя для лікування РС широко застосовують імуномодулюючу терапію, що запобігає розвитку загострень захворювання та уповільнює прогресування загострення. У багатьох клінічних дослідженнях доведено клінічну ефективність препаратів інтерферону- β та глатирамеру ацетату, що також підтверджує досвід застосування цих препаратів [2, 9].

Проте, незважаючи на досягнуті успіхи щодо контролю за активністю імунопатологічного запального процесу, не вдається істотно уповільнити прогресування захворювання, зумовлене нейродегенеративним компонентом. Також залишається актуальною проблема лікування первинно-прогресуючих форм захворювання. Тому один з перспективних напрямів у розробці методів лікування цього захворювання пов'язаний з нейропротекцією — уповільненням або припиненням прогресування патологічного процесу шляхом запобігання дегенерації в нервових клітинах і аксонах [1].

На фармацевтичному ринку України існує велика кількість препаратів, що мають нейропротекторні властивості: Ноотропіл, церебралізін, Мексидол, Кортексин, Гліатилін, Актівегін.

У результаті метааналізу міжнародних досліджень нейропротекції, проведеного у США, виявлено лише один нейропротектор, що відповідає критеріям доказової медицини, — цитиколін.

На особливу увагу заслуговує Цераксон (виробництва фірми «Нікомед»), ефективність якого доведено у багатьох клінічних дослідженнях [1]. Публікації, присвячені вивченню ефективності застосування Цераксону у хворих на РС, відсутні, що й зумовило актуальність проведених нами досліджень.

Матеріали і методи

Було обстежено 99 хворих з діагнозом розсіяного склерозу віком від 18 до 46 років (середній

вік — $(30,3 \pm 1,8)$ року) з тривалістю хвороби від 3 до 10 років. Всі хворі мали рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу захворювання, зверталися до лікаря в стадії загострення захворювання. У всіх хворих діагноз РС був підтверджений згідно з критеріями W. McDonald [11].

Усім пацієнтам проводили неврологічне обстеження. Ступінь порушення функцій визначали за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS). Також хворим проводили нейрофізіологічне обстеження, яке включало електроенцефалографію за загальноприйнятною методикою, електронейромиографічне обстеження за допомогою комп'ютерного багатофункціонального комплексу «Нейрон-Спектр-4/ВП» («НейроСофт» Росія). Стимуляційна електромиографія включала дослідження показників М-відповіді; резидуальної латентності (РЛ); швидкості поширення збудження (ШПЗ) моторними волокнами n. tibialis, n. peroneus, n. medianus. Для оцінки чутливої функції периферійних нервів була використана антидромна методика стимуляції, визначали амплітуду; ШПЗ сенсорними волокнами n. suralis, n. peroneus superficialis.

Усіх обстежених розподілили на дві групи.

Перша група включала 50 пацієнтів, які були госпіталізовані до відділення з приводу загострення рецидивуючо-ремітуючого перебігу захворювання і отримували пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 1000 мг протягом 5 днів внутрішньовенно крапельно.

Друга група включала 49 хворих, яким після проведеного курсу пульс-терапії метилпреднізолоном призначали курс Цераксону в дозі 500 мг двічі на добу внутрішньовенно струминно протягом 15 днів.

Ефективність лікування хворих на РС оцінювали за динамікою регресу клінічних симптомів за шкалою функціональних розладів Куртцке (EDSS), змінами на електроенцефалограмі, електромиограмі.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики. В кожній групі як до, так і після лікування виявлено нормальний розподіл математичних показників, що дало змогу використати критерій Стюдента для статистичної обробки отриманих даних.

Т а б л и ц я 1
Динаміка вираженості неврологічного дефіциту у хворих на розсіяний склероз до і після лікування (за шкалою EDSS; $M \pm m$)

Група	Оцінка за EDSS, бали	
	До лікування	Після лікування
Перша (n = 50)	До лікування	$4,5 \pm 0,13$
	15-й день	$3,9 \pm 0,06$
	25-й день	$3,6 \pm 0,25$
Друга (n = 49)	До лікування	$4,6 \pm 0,31$
	15-й день	$3,5 \pm 0,03$
	25-й день	$3,5 \pm 0,22$

Різниця показників на 15-й та 25-й день порівняно з показниками до лікування достовірна в обох групах. Різниця показників на 15-й день між двома групами достовірна ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 2
Частота типів ЕЕГ у групах хворих до і після лікування

Група		Організований	Десинхронний (плоский)	Гіперсинхронний	Дезорганізований з переважанням α -активності
Перша	До лікування	5 (10,0 %)	15 (30,0 %)	10 (20,0 %)	20 (40,0 %)
	Після лікування	12 (24,0 %)	13 (26,0 %)	9 (18,0 %)	16 (32,0 %)
Друга	До лікування	5 (10,2 %)	17 (34,7 %)	8 (16,3 %)	20 (40,8 %)
	Після лікування	20 (40,8 %)	14 (28,6 %)	7 (14,3 %)	8 (16,3 %)

Т а б л и ц я 3
Показники електронейроміографічного обстеження хворих на розсіяний склероз до і після лікування

Група		ШПЗ моторними волокнами, м/с	Амплітуда М-відповіді моторних волокон, мкВ	РЛ моторних волокон, мс	ШПЗ сенсорними волокнами, м/с	Амплітуда М-відповіді сенсорних волокон, мкВ	РЛ сенсорних волокон, мс
Перша	До лікування	35,76 \pm 0,98	8,30 \pm 0,64	2,88 \pm 0,13	18,84 \pm 0,90	6,08 \pm 0,69	4,18 \pm 0,11
	Після лікування	40,36 \pm 0,62*	10,67 \pm 0,58	2,52 \pm 0,06	37,53 \pm 1,07*	10,38 \pm 0,68*	2,39 \pm 0,09*
Друга	До лікування	38,28 \pm 1,11	5,14 \pm 0,33	2,88 \pm 0,13	18,23 \pm 1,48	6,00 \pm 0,65	3,90 \pm 0,11
	Після лікування	46,09 \pm 0,76**	7,02 \pm 0,32	2,12 \pm 0,06	37,68 \pm 1,52*	8,26 \pm 0,61*	2,28 \pm 0,06*

* $p < 0,05$ достовірність різниці між показниками до і після лікування;

** $p < 0,05$ між показниками другої і першої групи після лікування.

Результати та обговорення

На тлі проведеного лікування ступінь неврологічного дефіциту вірогідно зменшився в обох групах (табл. 1), причому у хворих 2-ї групи, яким після курсу метилпреднізолону застосовували Цераксон, відновлення втрачених функцій відбувалося на 15-й день лікування, а у хворих 1-ї групи — на 25-й. Ступінь неврологічного дефіциту вірогідно відрізнявся у групах на 15-й день лікування.

Електроенцефалографічне обстеження проводили до і після лікування.

Було виявлено такі типи спонтанної біоелектричної активності мозку (Є.А. Жирмунська, 1991):

- організований тип ЕЕГ з переважанням α -активності;
- гіперсинхронний тип ЕЕГ з високим індексом α - та β -активності;
- десинхронний (плоский) тип ЕЕГ з практично повною відсутністю α -хвиль, наявністю швидкого і повільного ритму на тлі низькоамплітудної ЕЕГ;
- дезорганізований тип ЕЕГ з переважанням α -активності з дезорганізованою високоамплітудною α -активністю, що домінує в усіх відділах мозку.

У стадію загострення найчастіше трапляється дезорганізований тип ЕЕГ з переважанням α -активності 40 і 40,8 % випадків (відповідно у першій і другій групі). Після лікування кількість пацієнтів з дезорганізованим типом ЕЕГ зменшилася більше у другій групі порівняно з першою (відповідно до 32 і 16,3 %), тоді як кількість пацієнтів, у яких нормалізувалася біоелектрична активність мозку (організований тип ЕЕГ), збільшилася в обох групах (з 10 до 24 % у першій групі, з 10,2 до 40, 8 % — у другій).

За даними електронейроміографічного обстеження показники сенсорних та моторних волокон були зміненими, що клінічно виявилось розладами чутливості за поліневритичним типом. На тлі лікування швидкість проведення імпульсу нервовими волокнами вірогідно збільшувалася в обох групах, амплітуда М-відповіді зросла у 1,5 разу порівняно з показниками до лікування, резидуальна латентність вірогідно зменшувалася порівняно з показниками до лікування.

Висновки

При застосуванні Цераксону в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз у стадії загострення спостерігається регрес клінічних симптомів за шкалою функціональних розладів Куртцке (EDSS). Ступінь неврологічного дефіциту вірогідно зменшується на 15-й день лікування. Це дає змогу зменшити тривалість перебування хворого в стаціонарі.

Застосування Цераксону сприяє істотному поліпшенню результатів ЕЕГ за рахунок нормалізації частотно-амплітудних характеристик основних ритмів, зменшення патологічних ритмів біоелектрогенезу головного мозку. Поліпшення біоелектричних властивостей мозку зумовлене мембраностабілізуючим та нейрометаболічним ефектом препарату.

За даними електроміографії поліпшуються показники провідності нервовими волокнами, збільшується амплітуда М-відповіді, зменшується резидуальна латентність, що можна пояснити нейропротективними властивостями Цераксону.

Отримані результати дають підстави рекомендувати застосування Цераксону в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз у стадії загострення.

Література

1. Бурчинський С.Г. Нейропротекція як комплексна фармако-терапевтична і фармакопрофілактична стратегія // *Theoria*.— 2008.— № 2.— С. 2—5.
2. Волошина Н.П., Міщенко Т.С., Негрич Т.І. та ін. Превентивна терапія розсіяного склерозу: критерії призначення, перспективи використання // *Укр. неврол. журн.*— 2008.— № 4.— С. 4—9.
3. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭРГ и клинической электроэнцефалографии.— Таганрог: Изд-во ТРГУ, 2000.— 220 с.
4. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения.— М.: Губернская медицина, 2001.— 128 с.
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения // *Рос. мед. журн.*— 2001.— № 1.— С. 4—10.
6. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания.— М.: Миклош, 2004.— 526 с.
7. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики.— М., 2000.— 634 с.
8. Столяров И.Д., Осетрова Б.А. Рассеянный склероз.— СПб, 2002.— 174 с.
9. Шмидт Т.Е. Основные методы патогенетической терапии рассеянного склероза // *Міжнар. неврол. журн.*— 2006.— С. 55—58.
10. Ferguson B., Matyszak M.K., Esiri M.M., Perry V.H. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions // *Brain*.— 1997.— Vol. 120.— P. 393—399.
11. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel of the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann Neurol*.— 2001.— Vol. 50.— P. 121—127.
12. Rao A.B., Richert N., Howard T. et al. Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during INF-1 β // *Neurology*.— 2002.— Vol. 59.— P. 688—694.

Т.А. КОБИСЬ, Л.Ф. ШАМИЧ

Применение Цераксона как средства нейропротекции в комплексном лечении больных рассеянным склерозом

Цель — определить влияние Цераксона на выраженность неврологического дефицита, биоэлектрическую активность мозга у больных рассеянным склерозом.

Материалы и методы. У 99 больных рассеянным склерозом были определены степень нарушения функций по шкале EDSS, тип электроэнцефалограммы, проведено электромиографическое исследование до и после лечения.

Результаты. При применении Цераксона в комплексном лечении больных рассеянным склерозом в стадии обострения достоверное восстановление неврологических функций зарегистрировано на 15-й день лечения, что позволяет уменьшить длительность пребывания больного в стационаре. Препарат улучшает частотно-амплитудные характеристики мозга по данным электроэнцефалограммы и проводимость по нервным волокнам по данным электромиографического обследования.

Выводы. Цераксон можно рекомендовать для использования в комплексном лечении больных рассеянным склерозом в стадии обострения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, электроэнцефалография, электромиография, Цераксон.

Т.О. КОБЫС', L.F. SHAMYCH

Application of Ceraxon as neuroprotector in complex treatment of patients with multiple sclerosis

Purpose – to study influence of Ceraxon on evidence of neurological deficit, bioelectric activity of brain in patients with multiple sclerosis (MS).

Methods and subjects. Evidence degree of neurological deficit according to EDSS scale, electroencephalogram type, electromyography examination were carried out in 99 patients with MS.

Results. As a result it was established that Ceraxon application in complex treatment of patients' with MS allows for certain to improve neurological functions on 15th day of treatment. Also Ceraxon application allows to improve substantially peak-frequency characteristics of brain from data of electroencephalograms and conductivity by nervous fibers from electromyography data.

Conclusions. Taking into account received results Ceraxon may be recommended for using in complex treatment of patients with MS in exacerbation stage.

Key words: multiple sclerosis, electroencephalogram, electromyography, Ceraxon.



М.А. ТРЕЩИНСКАЯ, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО

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

Новые возможности антигипертензивной терапии в профилактике церебрального инсульта

Церебральный инсульт — одна из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем общества, поскольку уровень смертности населения от этого заболевания очень высок. Церебральный инсульт является ведущей причиной стойкой инвалидизации, особенно у пожилых людей. Риск развития инсульта прямо пропорционален уровню систолического артериального давления. Доказано, что артериальная гипертензия связана с рядом неблагоприятных морфологических и функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе: гипертрофией левого желудочка, морфологическими изменениями и изменением механических свойств сосудистого русла, нарушением функции эндотелия. В статье рассматриваются современные подходы к терапии артериальной гипертензии с учетом патогенетически обоснованной профилактики церебрального инсульта.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сартаны, церебральный инсульт.

Церебральный инсульт — одна из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем общества, поскольку он обуславливает высокий уровень смертности населения (второе-третье место в структуре общей смертности в различных странах мира) и является ведущей причиной стойкой инвалидизации, особенно у пожилых людей. Это объясняется, с одной стороны, достаточно ограниченными возможностями лечения пациентов с церебральным ишемическим инсультом с точки зрения доказательной медицины, а с другой — тем, что основные факторы риска цереброваскулярной патологии (артериальная гипертензия, курение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем и др.) все чаще наблюдаются у работоспособного населения. Основным фактором риска церебрального ишемического инсульта является возраст. Прогнозируют, что к 2020 г. 20 % населения будет старше 65 лет, что повышает риск развития цереброваскулярной патологии в данной популяции. В связи с этим особую актуальность приобретает профилактика сосудисто-мозговых заболеваний, которая заключается в коррекции факторов риска. Среди них на-

иболее значимым является артериальная гипертензия (АГ).

Риск развития инсульта прямо пропорционален уровню систолического артериального давления (АД). Ранее считали, что значимой является его величина больше 140 мм рт. ст. [37], однако в настоящее время результаты крупных исследований показали, что критический уровень составляет 115 мм рт. ст. [14]. Аналогичная взаимосвязь описана и для диастолического АД. Снижение АД в среднем на 9/5 мм рт. ст. приводит к уменьшению заболеваемости инсультом на 34 %, а снижение на 19/10 мм рт. ст. — на 56 % [37].

АГ связана с рядом неблагоприятных морфологических и функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе: гипертрофия левого желудочка, нарушение функции эндотелия и изменение механических свойств сосудистого русла. Недавние исследования показали, что ангиотензин II (АТ-II) может играть роль медиатора этих изменений через взаимодействие с рецептором АТ-II типа 1. Этот эффект не связан с артериальным давлением и не зависит от воздействия ангиотензина

на уровень АД. Таким образом, повышенное содержание АТ-II в крови может быть непосредственной причиной многих патологических состояний, связанных с АГ. Согласно последним данным, механическая нагрузка, гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности могут обуславливать более интенсивное, чем в норме, функционирование рецепторов АТ-II типа 1. Это свидетельствует о том, что для усиления действия АТ-II необязательно активировать ренин-ангиотензиновую систему (РААС). Поскольку в случае АГ нагрузка на сосуд может быть увеличена, повышенное АД может усилить действие АТ-II без заметного повышения уровня ангиотензина в плазме. Как в миокарде, так и в периферической сосудистой сети, фиброз выступает в качестве основного фактора ремоделирования, связанного с АГ. Имеются доказательства того, что видоизменение фактора роста бета-1 (TGF- β 1) является промежуточным звеном в фиброзе, вызванном АТ-II. Механическое напряжение и деформации под действием механических нагрузок также могут повлечь за собой фиброз, причем промежуточным звеном в механизме его возникновения является TGF- β 1. Этот цитокин играет определенную роль в повышении АД, развитии дальнейшего фиброза в сосудах и сердце [23].

РААС является одним из механизмов, посредством которого поддерживается гомеостаз в организме (водно-электролитного баланса и АД). РААС тесно связана с симпатической нервной системой. В ответ на изменение (снижение) АД и/или величины растяжения стенки афферентной артериолы почечного клубочка (например, в результате гиповолемии, обусловленной кровопотерей) в юстагломерулярном аппарате почек синтезируется и выделяется в системный кровоток протеолитический фермент ренин [17].

Следующее звено РААС — ангиотензиноген — является гликопротеидом, синтезирующимся в печени и секретируемым в кровь. Ренин расщепляет ангиотензиноген до ангиотензина I (А-I), который в свою очередь разрушается ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), в результате чего образу-

ется АТ-II — пептид с широчайшим спектром биологической активности, влияющий на жизнедеятельность практически всех систем и тканей организма, мощнейший вазоконстриктор [12, 17].

В последнее время получены неоспоримые доказательства того, что в различных тканях и органах имеются свои локальные или тканевые РААС [13]. С помощью иммуногистохимических методов все компоненты РААС (ангиотензиноген, ренин, АПФ, АТ-I и АТ-II) были обнаружены в органах, участвующих в регуляции сердечно-почечного гомеостаза: почках, надпочечниках, мозге, сердце и кровеносных сосудах. Таким образом, сегодня РААС рассматривают как двухкомпонентную систему — циркулирующую и тканевую. Их функции оказались различными. Если циркулирующая РААС регулирует краткосрочные (мгновенные) эффекты сердечно-сосудистого гомеостаза (вазоконстрикция, повышение АД, выделение альдостерона), то тканевые (локальные) РААС «управляют» сосудистым тонусом посредством таких длительно действующих механизмов, как рост клеток, и состоянием органа через гипертрофию, например, миоцитов. Предполагают, что локальные РААС ответственны или принимают активное участие в развитии таких патологических процессов, как атеросклероз, гипертрофия и фиброз [26].

Открытие локальных РААС свидетельствует о том, что синтез АТ-II может осуществляться альтернативными локальными ферментными системами независимо от ренина и АПФ [13]. АТ-II может вырабатываться из ангиотензиногена с участием таких энзимов, как тканевый активатор плазминогена, катепсин G, тонин. Кроме того, переход АТ-I в АТ-II может происходить под влиянием не только АПФ, но и других сериновых протеаз — химаз [42]. Большое значение имеет факт преобладания в различных тканях и органах классического (через АПФ) или альтернативного пути образования АТ-II. Оказалось, что в правых отделах сердца образование АТ-II осуществляется преимущественно под влиянием АПФ, в левых — химаз. Химазным путем АТ-II генерируется в адвентиции кровеносных сосудов, что во многом определяет их «жесткость», а

Т а б л и ц а 1
Эффекты АТ-II в зависимости от типа стимулируемых рецепторов

АТ ₁ -рецепторы	АТ ₂ -рецепторы
Вазоконстрикция	Вазодилатация
Повышение внутриклубочкового давления вследствие констрикции эфферентных артериол	Высвобождение оксида азота (NO) и простациклина
Стимуляция секреции альдостерона и кортизола	Натрийуретическое действие
Гипертрофия кардиомиоцитов	Торможение активности коллагеназы
Развитие миокардиофиброза	Торможение пролиферации эндотелиоцитов, фибробластов и другие антипролиферативные эффекты
Пролиферация эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки	Регуляция апоптоза
Пролиферация мезангия почечных клубочков	

в эндотелии наблюдается одинаковая активность обоих путей образования АТ-II [17, 42, 47].

АТ-II реализует свои эффекты посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, среди которых наиболее изученными являются АТ₁- и АТ₂-рецепторы (табл. 1).

АТ₁-рецепторы встречаются в различных органах (сосудистой стенке, сердце, надпочечниках, печени и др.), их функциональные характеристики зависят от анатомической локализации. Так, в кровеносных сосудах стимуляция АТ₁-рецепторов приводит к вазоконстрикции и гипертрофии сосудистой стенки (посредством активации генов фактора роста гладкомышечных клеток). Такие пролиферативные процессы отмечены после стимуляции рецепторов в сердце, что приводит к его гипертрофии, увеличению содержания коллагена и фиброзной ткани в матриксе. Посредством этих рецепторов также осуществляется прямое инотропное действие и увеличивается симпатическая активность с развитием аритмий. АТ₁-рецепторы, локализованные в нейронах симпатического отдела вегетативной нервной системы, могут усиливать высвобождение катехоламинов из пресинаптических нервных окончаний [2]. В головном мозге стимуляция АТ₁-рецепторов активизирует сосудодвигательные центры (контроль АД) и центр жажды посредством высвобождения как вазопрессина, так и катехоламинов, стимулирует секрецию клубочковым слоем

надпочечников альдостерона, способствующего реабсорбции натрия в канальцах нефрона, увеличению объема внутрисосудистого, а затем и интерстициального водных секторов, а следовательно — повышению АД (табл. 2) [17, 47].

АТ₂-рецепторы также широко представлены в организме (центральная нервная система, эндотелий сосудов, надпочечники, органы репродукции (яичники, матка)). Активация АТ₂-рецепторов способствует вазодилатации, стимуляции процессов заживления, репарации и регенерации, антипролиферативному действию, дифференциации и развитию эмбриональной ткани, регулирует программированную клеточную смерть (апоптоз). Количество АТ₂-рецепторов в тканях непостоянно: их уровень резко увеличивается при повреждении и необходимости репарации [2, 10]. АТ₂-рецепторы у взрослых экспрессируются в ответ на травматическое повреждение ткани. Вероятно, старение и повышенное АД являются достаточными повреждающими факторами для стимуляции экспрессии этих рецепторов [17, 46, 47].

Вышеизложенное свидетельствует о ведущей роли РААС в развитии в различных органах и системах (органах-мишенях) тех изменений, которые являются патоморфологической основой состояний, ассоциирующихся с АГ и атеросклерозом, — инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий и церебральный инсульт. Другими слова-

Т а б л и ц а 2

Действие АТ-II на клетки и органы-мишени

Органы или клетки-мишени	Эффекты (опосредованные стимуляцией АТ ₁ -рецепторов, если не оговорено)
Гладкомышечные клетки сосудов	Вазоконстрикция, гипертрофия, гиперплазия
Эндотелий сосудов	Продукция простагландинов, эндотелина
Соединительная ткань сосудов	Синтез межклеточного вещества (склерозирование)
Миокард	Усиление сокращений, гипертрофия
Тромбоциты	Агрегация (с участием катехоламинов)
Моноциты	Адгезия к сосудистой стенке
Клубочковый слой надпочечников	Секреция альдостерона
Мозговой слой надпочечников	Выброс катехоламинов
Пучковый слой надпочечников	Секреция кортизола
Передняя доля гипофиза	Подавление выработки пролактина
Задняя доля гипофиза	Выработка антидиуретического гормона
Зернистый слой яичника	Не изучен (АТ ₂ -рецепторы)
Почка	Эмбриогенез (рецепторы АТ ₁ и АТ ₂). Нефросклероз
Юкстагломерулярные клетки	Подавление выработки ренина
Мезангиальные клетки	Сокращение
Проксимальные канальцы	Реабсорбция натрия
Симпатические нейроны	Выброс норадреналина
Мозг	Активация сосудодвигательного центра, снижение чувствительности барорецепторов, синтез антидиуретического гормона, жажда, выработка простагландинов (ангиотензин 1—7). Эффекты, опосредуемые АТ ₄ , не изучены
Кишечник	Абсорбция соли и воды
Печень	Гликогенолиз, синтез ангиотензиногена

ми, РААС является перспективным объектом для терапевтических воздействий с целью контроля АД и профилактики средечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Современные антигипертензивные препараты играют важную роль в снижении показателей смертности, количества инсультов и сосудистых заболеваний сердца среди пациентов с АГ. Средства, действующие специфически на РААС, в частности ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов АТ-II 1-го типа (БРА), обладают некоторыми преимуществами, что позволяет рекомендовать их для применения у пациентов с высоким риском перечисленных выше заболеваний [17, 46, 47].

Фармакологическое ингибирование РААС путем подавления активности АПФ имеет большой потенциал в лечении целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний и, в первую очередь, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и диабетической нефропатии, что уже привело к значительным успехам в клинической практике. Вместе с тем, из-за развития побочных эффектов (сухой кашель (у 5—25 % больных), сыпь (у 3—5 %), ангионевротический отек (0,1 %), резкое падение скорости клубочковой фильтрации, повышение уровня креатинина сыворотки, гиперкалиемия), недостаточной чувствительности и развития толерантности иАПФ не всегда эффективны. Как уже упоминалось выше, возможно образование АТ-II другими путями, не контролируемые АПФ, особенно в сердце и сосудах [1].

Создание препаратов, способных блокировать рецепторы АТ-II, позволяет устранить его отрицательные эффекты независимо от путей генерации без изменений гомеостаза других пептидных систем, например, кининовой. Это новый класс антигипертензивных препаратов, являющихся селективными блокаторами (антагонистами) АТ₁-рецепторов, со стимуляцией которых связано большинство отрицательных эффектов АТ-II, и непосредственно не влияющих на кининовую систему. Вследствие блокады АТ₁-рецепторов снижается повышенное АД за счет уменьшения вазоконстрикции, высвобождения альдостерона и катехоламинов, реабсорбции натрия и воды. Однако БРА, предположительно, могут иметь также другой спектр действия по сравнению с иАПФ. Дело в том, что высвобождение ренина контролируется по принципу обратной отрицательной связи АТ₁-рецепторами на клетках юстагломерулярного аппарата: когда происходит стимуляция рецептора, высвобождение ренина ингибируется. Блокада этих рецепторов с помощью БРА способствует высвобождению ренина, его концентрация увеличивается, и это усиливает синтез. Это создает условия для стимуляции рецепторов АТ₂, что может привести к таким эффектам, как вазодилатация и подавление пролиферации путем повышенного синтеза оксида азота (NO). Подобные свойства БРА могут

оказаться весьма полезными для предупреждения развития ранних этапов атеросклеротического поражения сосудов и структурных изменений сердечной и почечной тканей [17, 46, 47]. Препараты этого класса, более эффективно и специфично подавляя РААС, блокируют действие АТ-II независимо от пути его образования и не вызывают накопления брадикинина. С последним связывают не только возникновение сухого кашля при применении иАПФ, но и снижение скорости клубочковой фильтрации, поскольку в эксперименте одновременное назначение антагониста брадикинина предотвращало это осложнение. По сравнению с иАПФ, применение БРА сопровождается менее выраженным повышением уровня креатинина [3, 10, 17].

В отличие от иАПФ антагонисты рецепторов АТ-II имеют менее выраженное влияние на тонус выносящих артериол, увеличивают эффективный почечный кровоток и не изменяют существенно скорость клубочковой фильтрации. В результате уменьшаются гломерулярное давление и фильтрационная фракция, достигается ренопротективный эффект. Ренопротективное действие БРА проявляется также в уменьшении микроальбуминурии у больных АГ и диабетической нефропатией [2, 36]. Почечные эффекты БРА в отличие от гипотензивного действия наблюдаются при использовании меньших доз. Это может иметь дополнительное клиническое значение у пациентов с тяжелой хронической почечной или сердечной недостаточностью, так как иАПФ даже в сниженных дозах приводят к усилению азотемии и резкой гипотензии [2, 10].

Прямой механизм действия БРА, в том числе антигипертензивный эффект, связан с блокадой АТ₁-рецепторов, а косвенный — со стимуляцией АТ₂-рецепторов. БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ₁-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина. Поэтому нельзя исключить наличие также центральных механизмов антигипертензивного действия БРА [3, 7, 40].

Препараты БРА взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель и таким образом предотвращает вазоконстрикцию под влиянием симпатической нервной системы. В результате антагонисты АТ₁-рецепторов вызывают системную вазодилатацию и снижение общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения количества сердечных сокращений, а также натрийуретический и диуретический эффекты. Кроме этого, антагонисты АТ₁-рецепторов оказывают антипролиферативное действие, прежде всего, в сердце и сосудах [2, 31].

БРА благоприятно влияют на метаболизм глюкозы и предотвращают возникновение новых слу-

чаев сахарного диабета (СД) 2 типа, что ассоциируется с их способностью блокировать неблагоприятные эффекты АТ-II [5]. Это свойство имеет большое значение, поскольку СД увеличивает риск кардиоваскулярных и церебральных событий у пациентов с АГ. В некоторых исследованиях показано, что АТ-II ухудшает метаболизм глюкозы из-за неблагоприятного влияния на инсулиновый сигнал, кровоснабжение тканей, оксидантный стресс, симпатическую активацию и адипогенез. Блокада РААС ассоциируется с уменьшением фиброза островков Лангерганса, высвобождением внеклеточного коллагена I и IV типов, а также с уменьшением процесса разрастания соединительной ткани в клетках поджелудочной железы. Однако некоторые БРА, например, телмисартан, оказывают влияние на метаболизм глюкозы независимо от РААС [8]. Молекула телмисартана структурно схожа с лигандом ядерного рецептора PPAR γ глитазоном, который регулирует углеводный и липидный обмен путем повышения чувствительности к инсулину. Посредством стимуляции PPAR- γ в жировой ткани происходит регулирование дифференциации адипоцитов, аккумуляции липидов и модуляция действия инсулина. Экспериментальные исследования показали, что при терапии телмисартаном в терапевтических дозах наблюдалось снижение уровня глюкозы, инсулина и триглицеридов [8, 10].

Некоторые представители БРА (лозартан) обладают антиагрегантными свойствами. Повышение агрегации тромбоцитов ассоциируется с ростом кардиоваскулярной патологии и заболеваемости инсультом. В результате активации тромбоцитов происходит выделение биологически активных веществ, таких как АДФ, серотонин, тромбоксан А₂ и Р-селектин, которые стимулируют агрегацию тромбоцитов. Экспериментальные исследования показали, что лозартан блокирует рецепторы тромбоксана А₂ на человеческих тромбоцитах и значительно снижает активацию тромбоцитов под действием тромбоксана А₂. Есть данные, что лозартан также блокирует действие Р-селектина — протеина адгезии на мембране тромбоцитов, что уменьшает адгезию тромбоцитов к внутренней поверхности сосуда [20].

Другим механизмом, не зависящим от влияния на РААС, посредством которого БРА могут уменьшать цереброваскулярную заболеваемость, является влияние на уровень мочевой кислоты. Пациенты с АГ и гиперурикемией имеют больший риск возникновения кардио- и цереброваскулярной патологии по сравнению с пациентами с нормальным уровнем мочевой кислоты [41]. В недавних исследованиях получены доказательства того, что высокий уровень мочевой кислоты может быть связан с большей частотой АГ, кардио- и цереброваскулярной патологии, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и СД [44]. Механизм влияния повышенного уровня мочевой кислоты

пока не ясен, однако известно, что гиперурикемия ассоциируется с возникновением воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидантного стресса, тромбоцитарной агрегации и адгезии, что, возможно, и приводит к повышению риска инсульта. Применение препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты, ассоциируется с уменьшением риска острых сосудистых событий. Лозартан может снижать уровень мочевой кислоты, а его использование в лечении АГ приводило к снижению частоты кардиоваскулярных осложнений и инсульта. Так, в исследовании LIFE было показано, что исходно повышенный уровень мочевой кислоты ассоциируется с повышенным риском сосудистых событий, особенно у женщин, а уменьшение гиперурикемии — со снижением риска инсульта в группе лозартана на 29 % (по сравнению с ателололом) [4, 11].

В некоторых исследованиях продемонстрировано, что БРА снижает частоту возникновения новых эпизодов нарушения ритма и возобновления фибрилляции предсердий после восстановления синусового ритма. Применение ирбесартана (150—300 мг/сутки) в комбинации с амиодароном (400 мг/сутки) в течение 1 года достоверно ($p = 0,007$) ассоциировалось с сохранением синусового ритма на 23,61 % чаще, чем у пациентов, принимавших только амиодарон [45]. Аналогичный эффект был достигнут при применении лозартана — терапия этим препаратом статистически значимо уменьшала риск возникновения новых случаев фибрилляции предсердий. Такой благоприятный эффект ассоциировался с подавлением структурного ремоделирования и уменьшением интерстициального фиброза [24].

Эндотелиальная дисфункция — один из важнейших патофизиологических механизмов, лежащих в основе атеросклеротического процесса. Нарушение функции эндотелия наблюдается у больных АГ, гиперлипидемией, СД 2 типа, ишемической болезнью сердца и является важным прогностическим фактором. Блокирование РААС с помощью БРА улучшает функцию эндотелия, причем данный эффект не зависит от снижения АД. При исследовании биоптатов ягодичной мышцы у больных АГ до и после 1 года терапии лозартаном либо ателололом нормализация ацетилхолинзависимой вазодилатации и уменьшение величины соотношения толщины меди с диаметром сосуда отмечены только у пациентов, получавших лозартан, несмотря на одинаковое снижение АД. Сывороточные биомаркеры атеросклероза тесно связаны с функцией эндотелия и другими факторами сердечно-сосудистого риска, особенно у больных с ишемической болезнью сердца. У 45 больных АГ двухмесячная терапия кандесартаном приводила к уменьшению оксидантного стресса (по уровню малонового диальдегида в крови), снижению уровня маркеров воспаления (фактора некроза опухоли α , фактора хемотаксиса моноцитов MCP-1) и про-

тромботических факторов (ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа). Изменения не зависели от динамики АД [33].

Есть данные, что экспрессия AT_2 -рецепторов в мозговой ткани выше, чем в миокарде, ее усиление отмечено у больных с нарушениями мозгового кровообращения. Как предполагают, имеется несколько дополняющих друг друга механизмов профилактического действия БРА в отношении цереброваскулярных событий. К числу основных относят регресс гипертрофии левого желудочка, предотвращение дилатации левого предсердия и наджелудочковых тахикардий, влияние на функцию эндотелия, уровни биомаркеров высокого риска, а также прямую нейропротекцию, благодаря действию $AT-II$ на AT_2 -рецепторы [10, 39].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что потенциальное церебропротекторное действие БРА, вероятно, обусловлено не только гипотензивным эффектом препарата. Препараты, селективно блокирующие AT_1 -рецепторы, имеют дополнительные преимущества перед препаратами, стимулирующими продукцию $AT-II$ (мочегонные, блокаторы кальциевых каналов), так как, блокируя AT_1 -рецепторы, они стимулируют экспрессию AT_2 -рецепторов, а свободный $AT-II$ — неоккупированные AT_2 -рецепторы, что приводит к уменьшению локальной ишемии путем вазодилатации существующих локальных коллатеральных сосудистых связей [49]. В нескольких исследованиях показано, что $AT-II$ через AT_2 -рецепторы вызывает дилатацию преимущественно мелких сосудов, каких как мезентериальные и церебральные артериолы [19].

Таким образом, терапия некоторыми БРА способствовала значительному уменьшению количества инсультов по сравнению с другими гипотензивными препаратами, в особенности у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией [39].

Другие механизмы, обуславливающие уменьшение количества впервые возникших и повторных инсультов, включают эффект некоторых БРА на метаболизм глюкозы, антиагрегантное и гипохемическое действие [6, 10].

Однако положительный эффект по предотвращению инсульта должен дополнять основное направление терапии — достижение целевых цифр АД, поскольку уровни систолического и диастолического АД имеют непосредственное влияние на риск возникновения инсульта в любых возрастных группах. Выбор БРА может способствовать дополнительным благоприятным эффектам относительно профилактики инсульта и контролю АД, что было продемонстрировано в ряде исследований (MOSES, LIFE, SCOPE, VALUE, ACCESS-PILOT) [10, 28].

Результаты исследования LIFE показали, что у пациентов с эссенциальной АГ лечение лозартаном приводит к снижению риска инсульта на 25 % по сравнению с терапией ателололом при одина-

ковом снижении АД [11, 17, 46, 47]. В подисследовании LIFE у пациентов с изолированной систолической АГ применение лозартана способствовало снижению риска инсульта на 40 % в сравнении с терапией ателололом. В исследовании SCOPE терапия кандесартаном уменьшала риск нефатального инсульта на 27,8 % и риск всех инсультов — на 23,6 % по сравнению с обычной гипотензивной терапией у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической гипертензией при одинаковом контроле АД [27, 28]. В исследовании MOSES сравнивалась эффективность эпросартана и нитрендипина в отношении предотвращения инсульта у пациентов после инсульта с АГ. После 2,5 года терапии эпросартаном риск повторного инсульта уменьшился на 25 % по сравнению с нитрендипином на фоне идентичного снижения АД [34]. В исследовании ACCESS больные АГ с острым ишемическим инсультом были рандомизированы в группы кандесартана и плацебо. Через 12 мес лечения в группе кандесартана были ниже уровень смертности (2,9 % по сравнению с 7,2 % в группе плацебо, $p = 0,07$), количество сосудистых событий (9,8 и 18,7 % соответственно) и частота возникновения повторного инсульта (в 52 % случаев). При этом статистически значимых различий в уровнях АД между группами не отмечено [35]. Таким образом, применение БРА оправдано в качестве гипотензивной терапии с целью как первичной (LIFE, SCOPE), так и вторичной (MOSES, ACCESS) профилактики ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак [10].

Не менее основательная доказательная база имеется относительно эффективности БРА у пациентов с сахарным диабетом (VALUE), нефропатией (RENAAL, IDNT, IRMA-2), гипертрофией миокарда левого желудочка, сердечной недостаточностью (CATCH, ELITE, RESOLVD), что позволило значительно расширить показания к применению этого класса антигипертензивных препаратов [21, 29, 32]. Так, в Европейских рекомендациях по профилактике и лечению АГ указано, что БРА в качестве антигипертензивных средств наиболее показаны больным АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка, диабетической нефропатией при СД 2 типа, диабетической микроальбуминурией, протеинурией, гипертрофией левого желудочка, а также пациентам с непереносимостью IA_{II} [17, 46, 47].

Первым неселективным блокатором $AT-II$ рецепторов был препарат пептидной природы — саралазин, не нашедший широкого клинического применения из-за быстрого распада в организме и внутривенного способа введения. В настоящее время созданы непептидные антагонисты рецепторов $AT-II$, которые по химическому строению можно разделить на несколько групп:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, кандесартан, ирбесартан);

- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические производные (валсартан).

Некоторые антагонисты рецепторов АТ-II являются фармакологически активными (телмисартан, ирбесартан, эпросартан), другие представляют собой пролекарства (лозартан, кандесартан).

Эти препараты можно также классифицировать по особенностям связывания с АТ₁-рецепторами АТ-II. Так, некоторые блокаторы обратимо связываются с рецепторами и могут быть вытеснены из этой связи избытком АТ-II. Такие препараты называют конкурентными, или преодолимыми (surmountable) блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов. К ним относятся лозартан, эпросартан (табл. 3). Другие лекарственные средства (такие как валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, а также активный метаболит лозартана EXP-3174) связываются с рецепторами необратимо и не вытесняются избытком АТ-II, то есть являются неконкурентными, или непреодолимыми (insurmountable) блокаторами. В настоящее время установлено, что так называемые неконкурентные блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов на самом деле также являются конкурентными, но с очень медленной диссоциацией. Таким образом, в пределах рассматриваемой группы следует выделять препараты с быстро обратимой (rapidly reversible) и медленно обратимой (slowly reversible) блокадой. Первую подгруппу составляют лозартан и эпросартан, а во вторую входят все остальные известные БРА (включая фармакологически активный метаболит лозартана) [1].

Фармакокинетика БРА определяется их липофильностью, которая обуславливает степень тка-

невого распределения и влияния на тканевые РААС. Лозартан является наиболее гидрофильным препаратом, телмисартан — наиболее липофильным. БРА отличаются по биодоступности, периоду полувыведения, метаболизму, клиническая роль которых не до конца ясна.

Современные БРА имеют улучшенную и стабильную биодоступность (50—80 %). После приема внутрь максимальная плазменная концентрация достигается уже через 2 ч; при длительном регулярном применении стационарная концентрация устанавливается через 5—7 дней.

БРА отличаются высокой степенью связывания с белками плазмы (более 90 %), преимущественно с альбуминами, частично с α_1 -кислым гликопротеином, γ -глобулином и липопротеинами. Однако высокий уровень связи с белком не ограничивает плазменный клиренс и объем распределения препаратов, а потенциальный риск взаимодействия на уровне белковой связи является низким [2].

Объем распределения (Vd) БРА отличается в зависимости от их липофильности: наибольший имеет телмисартан, что объясняется высокой мембранной проницаемостью и тканевым распределением [2].

Все БРА имеют продолжительный период полувыведения (T_{1/2}) от 9 до 24 ч. Этот параметр лишь приблизительно отражает длительность действия данных препаратов: их фармакодинамический T_{1/2} превышает фармакокинетический. На продолжительность действия влияют характер и сила взаимодействия с рецепторами. Благодаря этим особенностям кратность приема БРА составляет 1 раз в сутки. Адекватный контроль АД в утренние часы особенно важен для профилактики церебрального инсульта, поскольку именно в это время (с 6 до 12 ч)

Т а б л и ц а 3

Сравнительная характеристика различных представителей БРА

Показатель	Валсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Лозартан	Телмисартан	Эпросартан
Биодоступность, %	25	60—80	34—56	33	30—60	13—15
Связь с белками, %	94—97	90—96	> 99	99	> 98	98
T _{max} , ч	2—4	1,5—2	4	1—2	0,5—1	1—2
T _{1/2} , ч	6	11—15	9	2	24	5
Объем распределения, л	17	53—93	10	34/12	500	13
Экскреция почками/ печенью, %	30/70	20/80	70/30	35/65	1/99	30/70
Связь с рецепторами АТ ₁	Неконкурентный	Неконкурентный	Неконкурентный	Конкурентный	Неконкурентный	Конкурентный
Взаимодействие с P ₄₅₀	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет
Доза, мг	80—160	75—300	8—16	25—100	40—80	600—800
Исследования, подтвердившие эффективность	VALUE, NAVIGATOR, MARVAL	IDNT, IRMA-2, ACTIVE	RESOLVD, CHARM, SCOPE	LIFE, RENAAL, ELITE II, OPTIMAAL	ONTARGET, PROTECTION, PROFESS	MOSES, STARLET

реєструється найбільше кількість гострих порушень мозгового кровообігу.

Антагоністи АТ₁-рецепторів відрізняються від іАПФ шляхами елімінації, що має клінічне значення. Шлях елімінації АТ₁-рецепторів переважно внепечінний: більше 70 % дози елімінується з жовчю і менше 30 % — нирками. БРА піддаються частковому метаболізму в печінці (менше 20 %), їх ексекреція відбувається переважно в активній формі. Метаболізм здійснюється за допомогою глюкоронілтрансферази або мітосомальної системи печінки з участю цитохрому Р450. Останній бере участь у метаболізмі лозартану, ірбесартану та кандесартану, що є причиною лікарських взаємодій з іншими препаратами (табл. 4).

У хворих з важкою печінковою недостатністю може спостерігатися збільшення біодоступності та максимальної концентрації лозартану, валсартану та телмісартану, а також зниження кліренсу та біліарної ексекреції препаратів. Тому вони протипоказані пацієнтам з біліарною обструкцією або важкою печінковою недостатністю, але їх можна з обережністю застосовувати при легкій або середньотяжкій печінковій недостатності [2, 10].

БРА мають хороші профілі безпеки та переносимості. Можливі побічні ефекти — слабкість, головний біль, запам'ятовування, головний біль і диспептичні явища (відчуття горіччя в роті, нудота) — зустрічаються у 13—15 % хворих. Побічні ефекти в більшості випадків незначущі та потребують відміни препарату в середньому (за результатами великих багатокентрових досліджень) лише у 2,3 % хворих. Сухий кашель при застосуванні БРА виникає тільки у 0,5—0,8 % хворих. Протипоказаннями до призначення БРА є: індивідуальна гіперчутливість

до них, вагітність та грудне вигодовування, гіперкаліємія, двосторонній стеноз ниркових артерій (або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки), дитячий вік [17, 46, 47]. В відношенні цих препаратів не відзначено синдрому відміни.

До фармакодинамічних взаємодій БРА належить зміна вираженості гіпотензивного ефекту та посилення гіперкаліємії при поєднанні БРА з калійзберігаючими препаратами. Фармакокінетичні взаємодії спостерігаються з препаратами літійу, варфарину, дігосином (див. табл. 4).

Серед фармакодинамічних взаємодій БРА найбільше клінічне значення має їх взаємодія з нирковими препаратами. Так, тiazидні діуретики збільшують ексекрецію натрію з організму, активують РААС і тим самим посилюють дію препаратів, блокують рецептори к АТ-II. Разом з тим БРА (як і іАПФ) підвищують ризик порушення функції нирок у пацієнтів, що отримують постійну діуретичну терапію. БРА можуть нивелювати гіпокаліємію при спільному призначенні з петлевими діуретиками. Комбінація БРА з спіронолактоном (ефективність якої при хронічній серцевій недостатності представляється всіма існуючими) часто супроводжується розвитком клінічно значимої гіперкаліємії і можлива лише при регулярному контролі рівня калію в плазмі крові [1].

Крім своїх властивостей, притаманних всьому класу (блокада АТ₁-рецепторів та стимуляція накопичувачів АТ-II АТ₂-рецепторів), деякі представителі БРА мають свої властивості тільки їм притаманні. Лозартан є єдиним препаратом, який надійно підвищує ексекрецію мочової кислоти у пацієнтів з АГ. Всі інші БРА не мають урикозуричного ефекту [1].

Таблиця 4

Лікарські взаємодії БРА [2]

Взаємодіючі речовини	БРА	Результат взаємодії
Фармакодинамічні взаємодії		
Алкоголь	Лозартан, валсартан, епросартан	Посилення гіпотензивного ефекту
Антигіпертензивні препарати, діуретики	Всі	Посилення гіпотензивного ефекту
НПВС, естрогени, симпатоміметики	Всі	Ослаблення гіпотензивного ефекту
К ⁺ -зберігаючі діуретики, К ⁺ -містять препарати	Всі	Гіперкаліємія
Фармакокінетичні взаємодії		
Препарати літійу	Валсартан, ірбесартан, телмісартан	Збільшення максимальної концентрації, ризик токсичного ефекту
Варфарин	Валсартан, телмісартан	Зменшення максимальної концентрації, збільшення протромбінового часу
Дігосин	Телмісартан	Збільшення максимальної концентрації

В эксперименте у эпросартана, кроме основного механизма действия, установлены свойства, обусловленные блокадой пресинаптических рецепторов АТ-II [17, 46]: он в большей степени воздействует на симпатическую активность, по сравнению с другими БРА. Известно, что один из путей снижения повышенного АД при назначении БРА обусловлен свойством этих препаратов взаимодействовать с симпатической нервной системой [30]. Повышенная активность РААС неизбежно приводит к увеличенной стимуляции АТ₁-рецепторов и, соответственно, к гиперактивности симпатической нервной системы. На экспериментальных моделях с применением фиксированных доз различных БРА было показано, что они отличаются по интенсивности модификации активности симпатической системы, причем в большей степени этой особенностью обладает эпросартан [16, 18].

В механизме действия телмисартана (Микардиса) можно выделить два направления: 24-часовой гипотензивный эффект, обусловленный свойством молекулы телмисартана прочно связываться с рецепторами и очень медленно диссоциировать, при этом период полужизни препарата в плазме составляет более 24 ч, то есть является наиболее продолжительным в группе БРА, что в сочетании с самым большим объемом распределения и высокой липофильностью делает возможным гипотензивную защиту тогда, когда другие препараты утрачивают свою эффективность. Второе направление связано со структурной особенностью молекулы телмисартана активировать PPAR γ . Телмисартан всего в два раза менее тропный, чем естественные лиганды к PPAR γ , что дает основания рассчитывать на эффекты телмисартана, ассоциируемые с активацией ядерного рецептора, — снижение резистентности тканей к дей-

ствию инсулина в клетках-мишенях, уменьшение концентрации свободных жирных кислот в плазме. Это способствует усилению процессов потребления глюкозы в мышцах и уменьшает глюконеогенез, ингибирование дифференциации, пролиферации и миграции всех видов клеток, торможение миграции моноцитов, ингибирование экспрессии провоспалительных цитокинов, NO-синтазы, металлопротеиназ и молекул адгезии в эндотелиальных клетках, в результате чего уменьшается адгезия моноцитов и тормозится воспалительное действие макрофагов [8, 10]. Другими словами, телмисартан обладает дополнительным влиянием на углеводный, липидный обмен и способствует торможению атерогенеза, что только усиливает патогенетический компонент лечения в гипотензивной терапии пациентов с цереброваскулярной патологией. Кроме того, Микардис обладает такими свойствами: способствует регрессу гипертрофии левого желудочка, улучшает функцию эндотелия, подавляет воспаление и ремоделирование в сосудистой стенке, снижает симпатическую активность и оказывает прямую нейропротекцию, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для первичной и вторичной профилактики церебрального инсульта и транзиторных ишемических атак. В наиболее масштабном исследовании БРА (30 000 пациентов из 40 стран мира со средним периодом наблюдения 5 лет) — ONTARGET/TRANSCEND — изучается способность Микардиса по сравнению с рамиприлом влиять на снижение частоты основных сосудистых осложнений: инфаркта миокарда, инсульта, смерти от кардиоваскулярных причин и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у самой широкой популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском [50].

Литература

1. Добровольский А.В. Клиническая фармакология ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов — какие уроки можно из нее извлечь // РМЖ.— 2006.
2. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II // Фарматека.— 2003.— № 12.— С. 5—8.
3. Ольбинская Л.И. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии // Системные гипертензии.— 2005.— Т. 7, № 5.
4. Alderman M., Ajyer K.J. Uric acid: ole in cardiovascular disease and effects of losartan // Curr. Med. Res. Opin.— 2004.— 20.— P. 369—379.
5. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the rennin-angiotensin system // J. Hypertens.— 2004.— 22.— P. 2253—2261.
6. Arosio E., De Marchi S., Prior M. et al. Haemodynamic effects of eprosartan and valsartan in hypertensive patients during isometric and mental stress // J. Hypertens.— 2005.— 23.— P. 1923—1927.
7. Balt J., Mathy M.J., Pfaffendorf M. et al. Inhibition of facilitation of sympathetic neurotransmission and angiotensin II-induced pressor effects in the pithed rat: comparison between valsartan, candesartan, eprosartan and embusartan // J. Hypertens.— 2001.— 19.— P. 2241—2250.
8. Benson S.G. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity // Hypertension.— 2004.— 43.— P. 993—1002.
9. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // JAMA.— 2003.— 289.— P. 2560—2572.
10. Chrysant S.G. Possible pathophysiologic mechanisms supporting the superior stroke protection of angiotensin receptor blockers compared to angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical and experimental evidence // J. Human. Hypertension.— 2005.— 19.— P. 923—931.
11. Dahlöf B., Dvereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet.— 2002.— 359.— P. 995—1003.
12. De Gasparo M., Catt K.J., Inagami T. et al. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors // Pharmacol. Rev.— 2000.— 52.— P. 415—472.
13. Dzau V. The renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure // Arch. Inter. Med.— 1993.— 153.— P. 937—942.
14. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // Lancet.— 2002.— 60 (3)— P. 1347—1360.

15. Fliser D., Bychholz K., Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation // *Circulation*.— 2004.— 110.— P. 1103—1107.
16. Garcia Puig J., Mateos F., Buno A. et al. Effect of eprosartan and losartan on Eric acid metabolism in patients with essential hypertension // *J. Hypertens.*— 1999.— 17.— P. 1033—1039.
17. Goodfriend T.L. Angiotensins: actions and receptors // S. Oparil, M. Weber. *Hypertension*.— 2000.— P. 1—13.
18. Guimaraes S., Pinheiro H., Tavares P. et al. Differential effects of eprosartan and losartan at prejunctional angiotensin II receptors // *Arch Pharmacol.*— 2001.— 363.— P. 509—514.
19. Jean-Martin Vincent et al. Constrictor and dilator effects of angiotensin II on cerebral arterioles // *Stroke*.— 2005.— 36.— P. 2691—2695.
20. Jimenez A.M. et al. Inhibition of platelet activation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: comparison of losartan, candesartan and valsartan // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2001.— 37.— P. 406—412.
21. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*.— 2004.— 363.— P. 2022—2031.
22. Kjeldsen S.E., Julius S., Hedner T. et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials // *Blood Pr.*— 2001.— 10.— P. 190—192.
23. Koh K.K., Ahn J.Y., Han S.H. et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— 42.— P. 905—910.
24. Kumagai K. et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— 41.— P. 2197—2204.
25. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*.— 2002.— 360.— P. 1903—1913.
26. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation*.— 2002.— 105.— P. 1135—1143.
27. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.*— 2003.— 21.— P. 875—888.
28. Papadimitriou V. et al. Stroke prevention with the angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— 44.— P. 1175—1180.
29. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*.— 2001.— 358.— P. 1033—1041.
30. Rahman S.T., Lauten W.B., Khan Q.A. et al. Effects of eprosartan versus hydrochlorothiazide on markers of vascular oxidation and inflammation and blood pressure (renin-angiotensin system antagonists, oxidation, and inflammation) // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— 89.— P. 686—690.
31. Robin G.W., Scott L.J. Eprosartan. A review of its use in the management of hypertension // *Drugs*.— 2005.— 65.— P. 2355—2377.
32. Ruilope L.M., Jager B., Prichard B. Eprosartan versus enalapril in elderly patients with hypertension: a double-blind randomized trial // *Blood Pr.*— 2001.— 10.— P. 223—229.
33. Schiffrin E.L., Park J.B., Intengan H.D. et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan // *Circulation*.— 2000.— 101.— P. 1653—1659.
34. Schrader J., Luders S., Kulchewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*.— 2005.— 36.— P. 1218—1226.
35. Schrader J., Luders S., Kulchewski A. et al. The ACCESS study. Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors // *Stroke*.— 2003.— 34.— P. 1699—1703.
36. Sierra C., de la Sierra A. Antihypertensive, cardiovascular, and pleiotropic effects of angiotensin-receptor blockers // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 2005.— 14.— P. 35—41.
37. Spencer C., Lip G.Y.H. Hypertension: (1) epidemiology and risks // *Pharm. J.*— 1992.— 7059 (263).— P. 280—283.
38. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet*.— 2000.— 355.— P. 865—872.
39. Stier C.T. et al. Stroke prevention by losartan in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.*— 1993.— 11 (suppl. 3).— P. 37—42.
40. Struck J., Muck P., Trubger D. et al. Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects // *J. Hypertens.*— 2002.— 20.— P. 1143—1149.
41. Sundstrom J. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence // *Hypertension*.— 2005.— 45.— P. 28—33.
42. Urata H., Boehm K.D., Philip A. et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart // *J. Clin. Invest.*— 1993.— 91.— P. 1269—1281.
43. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study // *JAMA*.— 2002.— 287.— P. 1003—1010.
44. Verdecchia P. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study // *Hypertension*.— 2000.— 36.— P. 1072—1078.
45. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Lasartan Intervention For Point Reduction in Hypertension (LIFE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— 45.— P. 712—719.
46. Weber M.A. Angiotensin II receptor blockers / S. Oparil, M. Weber // *Hypertension*.— 2000.— P. 377—378.
47. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // *Curr. Hypertens. Reports*.— 2002.— 4.— P. 333—335.
48. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas L.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States // *JAMA*.— 2003.— 289.— P. 2363—2369.
49. Dalmay F. et al. Non-AT1-receptor-mediated protective effect of angiotensin against acute ischemic stroke in the gerbil // *JAAS*.— 2001.— 2.— P. 103—106.
50. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— 358.— P. 1547—1559.

М.А. ТРИЩІНСЬКА, Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО

Нові можливості антигіпертензивної терапії у профілактиці церебрального інсульту

Церебральний інсульт — одна з найбільш актуальних медичних і соціальних проблем суспільства, оскільки рівень смертності населення від цього захворювання дуже високий. Церебральний інсульт є основною причиною стійкої інвалідизації, особливо у людей похилого віку. Ризик розвитку інсульту прямо пропорційний рівню систолічного артеріального тиску. Доведено, що артеріальна гіпертензія пов'язана з низкою несприятливих морфологічних і функціональних змін у серцево-судинній системі: гіпертрофією лівого шлуночка, морфологічними змінами і змінюю механічних властивостей судинного русла, порушенням функції ендотелію. У статті розглядаються сучасні підходи до терапії артеріальної гіпертензії з урахуванням патогенетично обґрунтованої профілактики церебрального інсульту.

Ключові слова: ренін-ангіотензин-альдостеронова система, сартани, церебральний інсульт.

M.A. TRESHCHYNSKAYA, Yu.I. GOLOVCHENKO

New abilities of antihypertensive therapy for prophylaxis of cerebral stroke

Cerebral stroke is one of the most up-to-date medical and social problem because the mortality level is still very high due to this disease. Cerebral stroke is an underlying cause of disability among elderly people. The stroke development is in a ratio to systolic arterial pressure. Arterial hypertension is connected with morphological and functional changes in cardiovascular system: left ventricle hypertrophy, change of mechanical abilities of vessels, endothelium disorders. The information about properties and efficacy of angiotensin receptor blockers was systematized from the native and foreign scientific sources. The structure and functions of rennin-angiotensin-aldosteron system, mechanism of action and probable pleiotropic effects of single sartans are described in this article.

Key words: rennin-angiotensin-aldosteron system, sartans, cerebral stroke.



В.А. ВАСЮТА, Л.В. ЗАДОЯНИЙ, К.С. ЄГОРОВА

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, Київ

Нейроофтальмологічні вияви розсіяного склерозу. Клініка, діагностика, лікування

Висвітлено основні питання клініки, діагностики, лікування нейроофтальмологічних виявів розсіяного склерозу (оптичний неврит, окорухові порушення). Розглянуто діагностичні методи (магнітно-резонансна томографія, зорові викликані потенціали, оптична когерентна томографія), основні тенденції лікування.

Ключові слова: розсіяний склероз, демієлінізація, офтальмологічні вияви, зоровий нерв, оптичний неврит.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне прогресуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке клінічно виявляється розсіяною органічною неврологічною симптоматикою, розладами зору, патологією чутливої, рухової, координаторної сфер, порушенням функції тазових органів, змінами інтелекту, а патоморфологічно — вогнищами запалення та демієлінізації з формуванням склеротичних бляшок у білій речовині головного та/або спинного мозку [1]. Патоморфологічну основу становлять процеси демієлінізації нервових провідників (розпад мієлінової оболонки) у головному і спинному мозку [2]. За даними Є.Ж. Трона [17], при РС зоровий нерв найчастіше вражається у передньому відділі орбітальної частини — від місця виходу судин до диска зорового нерва і у внутрішньочерепному відділі. Демієлінізація з внутрішньочерепної частини зорового нерва часто розповсюджується до хіазми.

РС характеризується поліморфізмом клінічних виявів, тому його називають «органічним хамелеоном». Клінічна картина залежить від локалізації вогнища демієлінізації в ЦНС. З огляду на різноманітність симптомів РС велике значення мають нейроофтальмологічні вияви захворювання, оскільки розлади зору можуть бути раннім симптомом РС, що дає змогу діагностувати захворювання на ранній стадії.

У літературних джерелах містяться різні дані щодо частоти ранніх нейроофтальмологічних виявів РС. Так, за даними І.З. Карлової [7], більш ніж у половини хворих першими проявами РС є зміни зорового аналізатора. В.І. Гузєвою [3] дебют РС у вигляді оптичного невриту (ОН) виявлено у 25 % хворих, а серед пацієнтів із встановленим РС ОН — у 75 % випадків. Є дані, що у разі виникнення оптичного невриту через 5—7 років у 45—75 % випадків розвивається РС, причому найбільший ризик розвитку демієлінізуючого захворювання існує в перші 3—5 років [4].

Нейроофтальмологічна симптоматика залежить від локалізації вогнищ демієлінізації (хіазма, зорові нерви, стовбур мозку).

У пацієнтів з РС найчастіше виявляють оптичний неврит, ретробульбарний неврит, хіазмальну та ретрохіазмальну демієлінізацію. Демієлінізуюче захворювання нервової системи у 74 % жінок і 34 % чоловіків розвивається впродовж 15 років після першого нападу ОН. Можливо, часте ураження зору при РС зумовлене наявністю в кришталіку α В-кристаліну, який має виражені антигенні властивості [3].

ОН спостерігають при РС настільки часто, що деякі дослідники вважають ОН ізольованою формою РС. При ОН гострота зору знижується протягом кількох годин, іноді 5—7 діб. Біль при рухах очного

яблука пов'язаний з подразненням оболонки зорового нерва, має місце у 92,2 % випадків. Може локалізуватися в самому очному яблуці, супраорбітально або в обличчі. При рухах оком можуть виникати кольорові спалахи — «очний симптом Лерміта» [18]. З'являються дефекти в полі зору у вигляді центральної чи парацентральної скотоми, звуження поля зору на 10—30°, на зелений, червоний кольори, зміни стереоскопічного зору. Спостерігаються порушення кольоросприйняття, підвищується чутливість до яскравого світла [22]. Зміну яскравості, порушення контрастності виявляють більше ніж у половини хворих [14].

При ОН унаслідок РС виявляють зміни зіничних реакцій. Особливо патогномонічною є «зіниця Маркуса Гуна»: при освітленні здорового ока зіниця звужується з обох сторін (нормальна співдружна реакція зіниць на світло). При освітленні хворого ока його зіниця звужується із запізненням (щодо здорового ока) — реакція на світло виражена гірше. Це свідчить про сповільнення проведення імпульсів по аферентній частині рефлекторної дуги.

Іноді може з'являтися парадоксальна реакція — розширення зіниці на світло при тривалому освітленні [18].

ОН при РС має певні особливості: напади неврити чергуються з відновленням зору (повним чи частковим), зниження гостроти зору, порушення кольоросприйняття під дією зовнішніх чинників, наприклад підвищення температури (феномен Ухтофа), зниження контрастної чутливості, сезонність захворювання, частіше хворіють жінки молодого та середнього віку [22, 26].

На очному дні можна виявити різні зміни залежно від локалізації демієлінізуючого процесу. При папіліті, який виникає приблизно в 35 % випадків, має місце гіперемія диска, стушованість меж, набряк [26]. Іноді з'являється екссудат у ділянці фізіологічної екскавації, перивазати по ходу венонних судин, набряк у ділянці жовтої плями. У разі ретробульбарного неврити через кілька тижнів після маніфестації процесу виявляють деколорацію темпоральних частин диска (ознака низхідної атрофії зорових нервів) [9, 15].

Важливим симптомом є ниткоподібні дефекти сітківки по краю диска зорового нерва, що свідчить про атрофію шару нервових волокон сітківки. Ці зміни виявляють більш ніж у половини хворих з РС, навіть без порушення зору в анамнезі [27].

При розвитку атрофії зорового нерва після ОН часто спостерігають значну різницю між станом очного дна і зоровими функціями, незважаючи на виражені офтальмоскопічні зміни (деколорацію диска зорового нерва), зорові функції можуть залишатися досить високими [17].

Хіазма та зорові тракти також можуть пошкоджуватися при РС. Патоморфологічні зміни цих відділів зорового аналізатора нагадують такі при ретробульбарному невриті.

Залежно від локалізації вогнища демієлінізації можливі різні порушення поля зору. При ураженні папіломакулярного пучка виявляють центральну скотому, у разі пошкодження периферійних волокон — звуження периферійних меж поля зору. Можуть також мати місце бітемпоральні звуження з центральними і парацентральною скотомами, бітемпоральні звуження без скотом, бітемпоральні парацентральною скотоми без звуження периферійних меж поля зору, бітемпоральні звуження з бітемпоральними або біназальними скотомами, бітемпоральне звуження поля зору з гомонімними скотомами (останній варіант виявляють при локалізації процесу в задніх відділах хіазми з переходом на зорові тракти) [21]. Для демієлінізуючого ураження хіазми також характерні мігруючі дефекти в полі зору або мігруючі скотоми хіазмального типу [5, 17].

Багато дослідників [3, 5, 18] відзначають окорохові порушення, які супроводжуються двоїнням, у разі локалізації вогнищ демієлінізації в стовбурі мозку. При окорохових порушеннях зазвичай вражається медіальний продольний пучок у стовбурі мозку, що призводить до розвитку між'ядерної офтальмоплегії. Розрізняють передню і задню між'ядерну офтальмоплегію. У разі передньої офтальмоплегії порушуються конвергенція та функції внутрішнього прямого м'яза. У разі задньої офтальмоплегії конвергенція зберігається. У 40—60 % хворих виявляють також різні види ністагму (горизонтальний, періодичний альтернуючий, атактичний, пендулярний та ін.).

У 35 % хворих з РС констатують синдром Сьєрена, який виявляється сухістю ока внаслідок зменшення кількості слюзової рідини та зміни її хімічного складу, знижується чутливість роговki [4].

При РС виявляють також зміни з боку судинної оболонки [8]. Увеїт, хоріоїдит розглядають при РС як автоімунні захворювання [6]. Пусковим чинником може бути вірусна інфекція (вірус кору, краснухи, простого герпесу, парагрипу). Увеїт при РС часто супроводжується ураженням судин сітківки, перифлебітом, ретиношизісом [6, 16]. У 78,5 % хворих увеїти мають ремітуючий характер. Можливо, наведені дані свідчать про перехресне реагування активованих імуніцитів на антигени судинної оболонки [4].

І.З. Карлова [7] провела дослідження імунологічного стану хворих з ОН на тлі РС. Майже в 40 % випадків виявлено зміни імунорегуляторного індексу за імунodefіцитним типом, дефіцит В-лімфоцитів: у 58 % хворих при гострому ОН і майже у 70 % — при рецидивуючому перебігу. Імунологічні зміни в крові корелюють з імунологічними порушеннями, виявленими у слюзовій рідині.

Велике значення для ранньої діагностики РС, локалізації вогнищ демієлінізації мають результати магнітно-резонансної томографії (МРТ). Цей метод дає змогу виявити «німі» вогнища, які ще не виявляються відповідними клінічними ознаками. МРТ також дає можливість проводити спостереження за

хворими у динаміці. МРТ зорових нервів застосовують за наявності скарг на зниження гостроти зору, звуження поля зору. У разі розвитку ретробульбарного неврити виявляють вогнища підвищеної інтенсивності сигналу в ретробульбарному просторі. Товщину зорового нерва досліджують також за допомогою ультразвукового В-сканування. Цей метод є найефективнішим для диференційної діагностики ОН і передньої ішемічної нейропатії [12].

Цікавими є дослідження В. Нероева та співавт. [12], які вивчали зміни зорових викликаних потенціалів (ЗВП) при РС. Зміни ЗВП виявлені у 80 % хворих з достовірним РС і у 50 % — з вірогідним. Приблизно у 50 % пацієнтів виявляють безсимптомне ураження зорового тракту. Аналогічні зміни ЗВП у хворих на РС виявили А. Klistoner та співавт. [25].

Дослідження товщини шару нервових волокон зорового нерва за допомогою оптичної когерентної томографії (optical coherent tomography) у хворих з ОН на тлі РС, а також без зорових скарг в анамнезі засвідчило зменшення товщини як у групі хворих з ОН, так і в групі без нього [21, 23, 24, 27]. Отримані дані свідчать про те, що навіть за відсутності скарг щодо зорового аналізатора у багатьох хворих уражений зоровий тракт — без клінічних виявів. Електрофізіологічні зміни у зоровому аналізаторі при РС виявили і Е.В. Романова, І.З. Карлова [14].

Під час дослідження параметрів кровотоку ока при ретробульбарному невриті внаслідок РС виявлено значне зменшення основних показників [20], але ці зміни не є патогномонічними саме для РС.

Лікування нейроофтальмологічних виявів РС спрямоване на зменшення запального процесу, поліпшення кровотоку в судинах сітківки та зорового нерва [15]. Місцеве лікування проводять у

комплексі із застосуванням імунотерапії, кортикостероїдів, препаратів системної ензимотерапії, антиоксидантів, десенсибілізуючих засобів.

Відомо, що кортикостероїди поліпшують перебіг ОН, швидше відновлюють зорові функції, але не запобігають рецидиву захворювання. Крім того, за даними Т. Sotani та співавт. [28], більш ефективним є введення кортикостероїдів внутрішньовенно порівняно з пероральним прийомом чи у вигляді ретробульбарних ін'єкцій. Інші дослідники [10] пропонують спершу призначати метилпреднізолон внутрішньовенно крапельно по 20—40 мг упродовж 3—7 днів, а потім переходити на таблетовану форму. Одночасно застосовують розчин дексаметазону 0,4 % по 1 мл ретробульбарно 1 раз на добу протягом 7—10 днів. Введення препаратів у ретробульбарний простір часто проводять за допомогою іригаційної системи, що більш ефективно і дає змогу підтримувати постійну концентрацію лікарських засобів [4]. Застосовують також препарати пролонгованої дії — Дипроспан, Кеналог. Ретробульбарно Дипроспан вводять по 1 мл 1 раз у 5—7 днів (два введення). У гострий період парабульбарно вводять емоксипін, Дицинон. Застосовують нестероїдні протизапальні препарати — індометацин (Метиндол). Після зникнення гострого запального процесу доцільно призначати препарати, що мають нейротрофічну дію, поліпшують кровообіг у зоровому нерві, сітківці та судинній оболонці, — 4 % Тауфон, Кавінтон, Компламін, Серміон. Широко використовують електро-, фоно-, магнітофорез, ендоназальний електрофорез [5, 10, 13].

На жаль, існуючі методи лікування є лише патогенетичною і симптоматичною терапією. Триває активний пошук нових лікарських засобів, які б вирішили проблему лікування РС.

Література

1. Віничук С.М., Мяловицька О.А. Розсіяний склероз: Навч. посібник (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми).— К., 2001.— 50 с.
2. Голик Н.И., Малютин Е.В. Множественный склероз и острые диссеминированные энцефаломиелиты.— М.: Медгиз, 1962.— 114 с.
3. Гузева В.И., Чулловина М.Л. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение (возрастные аспекты).— СПб: Фолиант, 2003.— 174 с.
4. Гусева М.Р. Клинико-параклинические критерии демиелинизирующих заболеваний у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— 1994.
5. Густов А.В., Сигрианский К.И., Столярова Ж.П. Практическая нейроофтальмология: В 2 т.— 2-е изд.— Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. академии, 2003.— Т. 1.— 264 с.
6. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты.— М.: Медицина, 1984.— 320 с.
7. Карлова И.З. Клинико-иммунологические особенности оптического неврита при рассеянном склерозе: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— 1997.
8. Кацнельсон А.Б. // Материалы II Всерос. съезда офтальмологов.— М., 1968.— 481 с.
9. Константинов Н.Н. Воспалительные заболевания зрительного пути // Актуальные проблемы офтальмологии / Под ред. М.М. Краснова, А.Н. Нестерова, С. Дыбова.— М.: Медицина, 1981.— С. 203.
10. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней: Справочник.— 4-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 2001.— 472 с.
11. Нейроофтальмология / Пер. с англ.; Под ред. С. Лесселла, Дж.Т.У. Ван Далена.— М.: Медицина, 1983.— 464 с.
12. Нероев В.В., Карлова И.З., Зайцева Г.В., Кружников Г.В. Роль ультразвукового В-сканирования в дифференциальной диагностике и прогнозировании течения оптического неврита // Вестн. офтальмологии.— 2001.— Т. 117.— С. 25—29.
13. Нероев В.В., Карлова И.З., Пленкина И.В. Клинические особенности течения оптического неврита у детей при рассеянном склерозе // Офтальмохирургия.— 2006.— № 6.— С. 11—12.
14. Романова Е.В., Карлова И.З., Шапиро А.Л. Психологические симптомы демиелинизирующих поражений зрительного нерва при рассеянном склерозе // Вестн. офтальмологии.— № 6.— С. 29—32.
15. Сомов Е.Е. Глазные болезни и травмы.— СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001.— 236 с.
16. Стукалов С.Е. Иммунологические исследования в офтальмологии.— Воронеж: Изд-во Воронеж. ун-та, 1975.
17. Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути.— Л.: Медгиз, 1955.— 388 с.
18. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз.— М.: Медицина, 2003.— 160 с.
19. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 2001.

20. Braude L.S., Cunha-Vas J.S., Goldberg M.F. Diagnosis acute retrobulbar neuritis by vitreous fluorophotometry // *Am. J. Ophthalmol.*— 1981.— Vol. 91, N 6.— P. 764—773.
21. Cheng H., Laron N., Schiffman S. et al. The relationship between visual fields and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2007.— Vol. 48, N 12.— P. 5798—5805.
22. Griffin J.F., Wray S.H. Acquired color vision defects in retrobulbar neuritis // *Acta ophthalmol.*— 1978.— N 86.— P. 193.
23. Gundoran F.C., Demirkaya S., Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis — a structural and functional evaluation // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2007.— Vol. 48, N 12.— P. 5773—5781.
24. Henderson A.P., Trip S.A., Schlottman P.G. et al. An investigation of the retinal nerve fibre in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography // *Brain.*— 2008.— Vol. 131 (Pt. 1).— P. 277—287.
25. Klistoner A., Graham S., Franserfet G. Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesion in optic neuritis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*— 2007.— Vol. 48, N 10.— P. 4549—4556.
26. Percy A.K., Nobrega F.T., Kurland L.T. Optic neuritis and multiple sclerosis. // *Arch. Ophthalmol.*— 1972.— N 87.— P. 135.
27. Plant G.T. Optic neuritis and multiple sclerosis // *Curr. Opin. Neurol.*— 2008.— Vol. 21, N 1.— P. 16—21.
28. Sotani T., Mimura O., Nakajima T. Management of acute optic neuritis by corticosteroids // *Arch. Ophthalmol. Jap.*— 1978.— N 29.— P. 1780.

В.А. ВАСЮТА, Л.В. ЗАДОЯННИЙ, Е.С. ЕГОРОВА

Нейроофтальмологические проявления рассеянного склероза. Клиника, диагностика, лечение

Освещены основные вопросы клиники, диагностики, лечения нейроофтальмологических проявлений рассеянного склероза (оптический неврит, глазодвигательные нарушения). Рассмотрены диагностические методы (магнитно-резонансная томография, зрительные вызванные потенциалы, оптическая когерентная томография), основные тенденции лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, демиелинизация, офтальмологические проявления, зрительный нерв, оптический неврит.

V.A. VASJUTA, L.V. ZADYANIY, K.S. EGOROVA

Neuroophthalmological manifestations of multiple sclerosis. Clinic, diagnosis, treatment

The main questions of clinics, diagnosis and treatment of neuroophthalmological manifestation of multiple sclerosis (optic neuritis, oculomotor violation) are viewed in this article. Diagnostic methods (MRT, VEP, OCT), the main tendency in treatmentn are presented.

Key words: multiple sclerosis, demyelination, ophthalmic manifestation, optic nerve, optic neuritis.



Н.А. ШНАЙДЕР, О.М. ПАВЛОВА, Л.К. ШАРАВИИ

ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Диагностика абсансной эпилепсии

Освещены современные подходы к классификации, диагностике и лечению абсансных форм идиопатической эпилепсии, включая детскую абсансную эпилепсию, юношескую абсансную эпилепсию и юношескую миоклоническую эпилепсию. Особое внимание уделено клинко-генеалогическому анализу родословной больных эпилепсией, а также современным методам электроэнцефалографического обследования с целью ранней диагностики абсансных форм эпилепсии у членов родословной.

Ключевые слова: эпилепсия, абсанс, родословная, электроэнцефалография.

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) — форма идиопатической генерализованной эпилепсии, проявляющаяся основным видом приступов — абсансами с дебютом в детском возрасте — и характеризующаяся наличием на ЭЭГ специфического паттерна — генерализованной пик-волновой активности с частотой 3 Гц.

Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) — разновидность идиопатической генерализованной эпилепсии, характеризующаяся основным видом приступов — абсансами, дебютирующими в пубертатном периоде с высокой вероятностью присоединения генерализованных тонико-клонических припадков (ГТКП) и характерными ЭЭГ-изменениями в виде генерализованной пик-волновой активности с частотой 3 Гц и более.

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — форма идиопатической генерализованной эпилепсии подросткового возраста с идентифицированным генетическим дефектом, характеризующаяся массивными билатеральными миоклоническими приступами, возникающими преимущественно в руках в период после пробуждения пациентов [1—3].

Генетические данные

Ген ДАЭ не картирован. Вместе с тем наследственная отягощенность по эпилепсии наблюдается у 15—40 % больных с ДАЭ [16—19]. При анализе характера приступов в семьях пробандов с ДАЭ

было выявлено, что у родственников I степени родства были преимущественно генерализованные формы эпилепсии. Относительно высокая (31 %) частота ЮМЭ среди родственников I степени родства пробандов с ДАЭ свидетельствует о возможной генетической взаимосвязи между данными эпилептическими синдромами [14]. Вместе с тем молекулярно-генетическими исследованиями последних лет доказано, что вероятный локус ДАЭ не соответствует локусу 6p21.3, детерминирующему развитие ЮМЭ [14, 15]. Дискуссионным остается также вопрос о характере наследования ДАЭ. Обсуждаются аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, полигенный и мультифакторный типы наследования ДАЭ [9, 10].

В последние годы установлено, что частота эпилепсии среди родственников пробандов с ЮАЭ составляет 4,5 % [14]. Среди родственников I степени родства пробандов с ЮАЭ наблюдались преимущественно генерализованные эпилепсии с пикнолептическими (15 %) и непикнолептическими (8 %) абсансами. Для уточнения возможной генетической взаимосвязи между ДАЭ и ЮАЭ S.F. Berkovic в 1990 г. провел обследование 7 пар монозиготных близнецов. У 5 пар отмечались пикнолептические абсансы (ДАЭ), у 2 — непикнолептические абсансы (ЮАЭ). В близнецовой паре наблюдался один и тот же эпилептический синдром. S.F. Berkovic (1990) сделал вывод, что ДАЭ и ЮАЭ являются генетически разными заболеваниями.

Вопрос о характере наследования ЮМЭ остается неуточненным. Согласно D.A. Greenberg и соавт. (1992), наиболее вероятной является двухлокусная модель наследования ЮМЭ, когда один ген наследуется доминантно, другой — рецессивно. Анализ семей больных с ЮМЭ продемонстрировал более частую поражаемость родственников пробандов женского пола по сравнению с мужским (6,7 и 3,9 % соответственно) [14]. Минимальный риск развития эпилепсии наблюдается у родственников мужского пола пробандов-мужчин (1,2—2,2 %) [4, 6]. Отмечено также, что родители пробандов реже страдают эпилепсией, чем сибсы, а сибсы — реже, чем потомство, — 3,3, 4,4 и 5,1 % соответственно. Результаты генеалогического анализа семей больных с ЮМЭ стали основанием для поиска гена, детерминирующего развитие данного заболевания. Ген ЮМЭ картирован на хромосоме 6p21.3 D.A. Greenberg и соавт. в 1988 г. Не исключено также, что различные мутации в локусе 6p предопределяют фенотип, который в одних случаях является доминантным, а в других — рецессивным [14].

Данные клинико-генеалогических и близнецовых исследований стали основанием для поиска специфических «эпилептических» генов. По мнению V.E. Anderson, S.S. Rich (1994), картирование генов, детерминирующих развитие отдельных эпилептических синдромов, позволит: подтвердить роль генных мутаций в генезе некоторых эпилептических синдромов; улучшить диагностику заболеваний данной группы; выявлять заболевания на ранних стадиях, до развития клинических симптомов; определять генетический риск эпилепсии для членов семьи; разработать новые подходы к лечению больных с генетически детерминированными эпилепсиями и эпилептическими синдромами.

Эпидемиология

Абсанс — один из наиболее частых видов эпилептических приступов у детей и подростков. Количество диагностированных новых случаев абсансов в год среди детей до 16 лет составляет 6—13 на 100 000 [11, 12]. Среди генерализованных форм эпилепсии абсансы составляют до 50 % случаев [4]. Отмечено преобладание девочек, в среднем в 1,5—2,0 раза. Дебют абсансов при ДАЭ наблюдается в возрастном интервале от 1 до 9 лет, в среднем в $(5,3 \pm 0,31)$ года. У подавляющего большинства пациентов (92 %) приступы дебютируют в возрасте 3—8 лет. Абсансы чаще являются первым видом приступов у больных ДАЭ, однако у 4 % пациентов генерализованные судорожные приступы могут опережать развитие абсансов на несколько месяцев или лет [8].

Точные данные заболеваемости ЮАЭ отсутствуют. Заболевание встречается значительно реже, чем ДАЭ. Согласно данным А.С. Петрухина, соотношение ЮАЭ и ДАЭ составляет 1 : 1,8, причем частота ЮАЭ составляет 12,3 % среди идиопатических и крипто-

генных форм эпилепсии. Кроме того, ряд авторов акцентируют внимание на возможности возрастной трансформации ДАЭ в ЮАЭ. Дебют абсансов при ЮАЭ наблюдается в возрасте от 9 лет до 21 года, в среднем в $(12,5 \pm 0,63)$ года. У значительного большинства больных (75 %) абсансы начинаются в сравнительно коротком временном промежутке — от 9 до 13 лет. Дебют абсансов после 17 лет нетипичен и отмечен лишь в единичных случаях. Важной особенностью ЮАЭ является частое начало заболевания с генерализованными судорожными приступами — 41 % случаев. Дебют заболевания с абсансов отмечен у 47 % больных. Фебрильные приступы предшествуют началу ЮАЭ у 12 % пациентов.

Частота ЮМЭ среди всех форм эпилепсии высока и составляет от 4,5 % до 12 % случаев. Среди эпилептических синдромов, дебютирующих в подростковом возрасте, ЮМЭ составляет около трети всех случаев.

Клиника

Абсансы характеризуются внезапным коротким выключением (или значительным снижением уровня) сознания с отсутствием или минимальными моторными феноменами. Начало приступов неожиданное, больные прерывают или замедляют свою активность, становятся неподвижными, с пустым, отсутствующим фиксированным взглядом, гипомимичным лицом (простые абсансы) [3, 4]. Уровень сознания во время приступа может флюктуировать от полного выключения до некоторого сохранения памяти на события приступного периода. Иногда больные в момент приступа реагируют на резкие звуки, болевые раздражители. Однако наиболее типичным является глубокое нарушение сознания с последующим моментальным его восстановлением. Аура и постприступная спутанность нехарактерны; их наличие обычно указывает на возникновение сложных парциальных приступов («псевдоабсансов»). Больные ощущают абсансы как «провалы памяти» или «нарушения памяти», «потерю нити разговора, чтения» и пр. Очень короткие абсансы не всегда ощущаются больными и могут долгое время быть незаметными для окружающих и родственников, выявляясь лишь при применении специальных тестов. Продолжительность абсансов колеблется от 2-3 до 30 с, составляя в среднем $(7,9 \pm 0,7)$ с. Обычно средняя продолжительность приступа составляет 5—15 с. Характерная особенность абсансов — частая повторяемость, достигающая десятков и сотен приступов в сутки. В редких случаях (обычно на фоне терапии) частота абсансов составляет 1 раз в сутки и реже (1 раз в 2—3 дня). Автоматизмы в структуре абсансов наблюдаются у 37 % пациентов, страдающих ДАЭ. Выделяют автоматизмы с продолжением действия. При этом больные продолжают делать во время приступа то, чем были заняты до него, но обычно в более замедленном темпе (ходят, едят и пр.). Чаще

возникают автоматизмы *de novo*: автоматизмы жестов (потирание рук, поглаживание своего тела, стремление сорвать электроды при записи ЭЭГ и пр.); фарингооральные (глотание, причмокивание, облизывание, вытягивание губ трубочкой); речевые (бормотание, произнесение отдельных звуков). Автоматизмы обычно проявляются в конце приступа, и частота их возникновения возрастает с увеличением продолжительности приступа. Автоматизмы не наблюдаются при абсансах длительностью 3—5 с и практически всегда появляются при приступах, превышающих 15 с.

Статус абсансов («пик-волновой ступор» в англоязычной литературе) при ДАЭ наблюдается с частотой 7 %. Данное состояние проявляется резким учащением абсансов, следующих один за другим непосредственно или с очень коротким интервалом. Наблюдаются амимия, слюнотечение, двигательная заторможенность (ступор). Иногда визуально или пальпаторно определяются миоклонические подергивания мышц лица, плеч, рук. Степень нарушения сознания варьирует от легкой сомноленции до глубокого сопора. Продолжительность статуса составляет от нескольких часов до нескольких суток. Важно отметить, что в типичных случаях статус абсансов является первым проявлением абсансной эпилепсии. Он чаще возникает в утренние часы, непосредственно после пробуждения пациентов. У половины больных статус абсансов рецидивирует при неадекватном лечении.

ГТКП наблюдаются у трети больных ДАЭ. ГТКП присоединяются спустя 1—3 года после начала заболевания (65 % в группе больных с ГТКП), реже — в интервале 4—13 лет (35 %). Преобладают редкие генерализованные тонико-клонические судорожные пароксизмы. Нередко у пациентов за весь период заболевания отмечается лишь 1—2 судорожных приступа. Частые ГТКП (чаще 1 раза в месяц) нехарактерны для ДАЭ (около 3 % случаев). Приуроченность ГТКП к периоду пробуждения отмечена в 13 % случаев.

К факторам, провоцирующим учащение абсансов, относятся: гипервентиляция, депривация сна, фотостимуляция, менструация, напряженная умственная деятельность или, наоборот, расслабленное, пассивное состояние. Гипервентиляция — основной провоцирующий фактор возникновения абсансов. Проведение 3-минутной гипервентиляции у нелеченных больных ДАЭ вызывает появление абсансов практически в 100 % случаев, а у пациентов, получающих антиэпилептические препараты (АЭП), служит одним из критериев эффективности медикаментозной терапии.

Появление абсансов при прерывистой фотостимуляции в быту (просмотр телепередач, компьютерные игры, блики солнца, цветомузыка на дискотеках и др.) или в лабораторных условиях (во время ЭЭГ-исследования) наблюдается у 10 % пациентов. У некоторых больных абсансы имеют тен-

денцию к учащению в утренние часы, после пробуждения и провоцируются депривацией сна или внезапным насильственным пробуждением в необычно раннее для больного время. Учащение абсансов в перименструальный период констатируется нечасто. Напряженная умственная деятельность, главным образом счет, способствует увеличению количества абсансов у 23 % больных. При этом учащение приступов нередко отмечают во время уроков («арифметическая эпилепсия»). У небольшой группы пациентов (10 %) абсансы появляются чаще в расслабленном, пассивном состоянии во время «скуки» [1, 2, 5—8].

Доступных сведений о влиянии на частоту возникновения абсансов прерывистой фоностимуляции в быту (ритмичная музыка, звуки «там-тама» и др.) немного. Это может быть связано с тем, что ритмическая фоностимуляция редко проводится во время ЭЭГ-мониторирования и стала применяться в клинической практике в последние годы в результате усовершенствования диагностического (нейрофизиологического) оборудования.

ДАЭ относится к идиопатическим генерализованным эпилепсиям (ИГЭ) и возникает у детей с отсутствием симптомов органического поражения ЦНС и нарушения интеллекта. ДАЭ, в целом, относится к доброкачественным формам эпилепсии. Практически во всех случаях при применении адекватной терапии удается добиться существенного урежения частоты приступов и у большинства больных — полной ремиссии. Позднее назначение терапии и неадекватное лечение (неправильный выбор препарата, заниженные дозировки) могут быть одной из причин терапевтической псевдорезистентности. Одними из первых Н. Doose и соавт. (1965) высказали предположение, что группа «детских пикнотических абсансов», вероятно, является неоднородной. Авторы выделили два возрастных пика возникновения абсансов: 4—8 и 10—12 лет, предположив, что это две различные формы абсансной эпилепсии. Р. Wolf и Y. Inoue описали данную форму эпилепсии под названием «непикнотические абсансы». В последующие годы была доказана нозологическая самостоятельность синдрома и предложено назвать его ЮАЭ [18, 19]. Ряд авторов акцентируют внимание на возможности возрастной трансформации ДАЭ в ЮАЭ.

ЭЭГ является важнейшим методом диагностики абсансных форм эпилепсии, в частности ДАЭ и ЮАЭ. Частота выявления эпилептической активности в межприступном периоде при ДАЭ высока и составляет 75—85 % [12]. Нормальные данные ЭЭГ в межприступном периоде констатируют лишь в 4 % случаев. Наиболее типичный ЭЭГ-паттерн — вспышки генерализованной пик-волновой активности, их частота варьирует от 2,5 до 4—5 в 1 с (обычно 3 Гц — типичные абсансы); несколько выше в начале разряда и немного снижается к его окончанию. Характерно внезапное возникнове-

ние разряда и постепенное его исчезновение с переходом в высокоамплитудную медленную активность. Продолжительность пик-волновых комплексов при ДАЭ составляет от единичных вспышек до 30 с. Появление на ЭЭГ разрядов продолжительностью 10 с и более с высокой вероятностью коррелирует с возникновением в данный момент приступа абсансов. Появление на ЭЭГ эпилептической активности исключительно при гипервентиляции констатируют в 27 % случаев.

Лечение

Полная терапевтическая ремиссия при ДАЭ достигается в 70—80 % случаев, значительное урежение приступов наблюдается у остальных пациентов [18]. В лечении абсансных форм эпилепсии традиционно были апробированы антиконвульсанты различных групп, однако эффективность их неодинакова. Применение барбитуратов, карбамазепинов, гидантоинов не приводит к желаемому результату. Более того, производные карбамазепина (Финлепсин, Тегретол, Тимонил) обычно способствуют учащению абсансов и могут приводить к развитию статуса абсансов [4]. Некоторые авторы рекомендуют назначать карбамазепины для провокации абсансов с диагностической целью в стационарных условиях. Имеются наблюдения, что применение барбитуратов приводит к развитию резистентности абсансов к другим базовым АЭП.

При применении протокольной терапии ЮАЭ полная терапевтическая ремиссия достигается примерно в 60 % случаев. Прогноз существенно ухудшается при присоединении ГТКП. Отмечено, что высокая частота ГТКП нередко бывает основной причиной резистентности при ЮАЭ. При ЮАЭ, как ни при одном другом синдроме ИГЭ, необходимо быстрое назначение адекватной терапии для предотвращения учащения ГТКП (Мухин К.Ю. и др., 1995). Следует также помнить, что при терапевтической резистентности ЮАЭ всегда имеется вероятность присоединения к абсансам и ГТКП миоклонических пароксизмов с манифестацией юношеской миоклонической эпилепсии.

Этосуксимид (Суксилеп) с 1958 г. до недавнего времени являлся основным противоабсансным препаратом. Показана высокая эффективность Суксилепа в купировании абсансов, достигающая 65 % полной медикаментозной ремиссии и 20 % значительного улучшения. Существенным отрицательным моментом терапии Суксилепом является полное отсутствие влияния препарата на ГТКП. Суксилеп, купируя абсансы, не предотвращает дальнейшего присоединения ГТКП. Нередко при применении сукцинамидов наступает быстрое прекращение абсансов, однако спустя 1—2 года после терапевтической ремиссии неожиданно появляются ГТКП.

Применение препаратов вальпроевой кислоты (Депакин) произвело «революцию» в лечении ИГЭ и, в частности, абсансных форм эпилепсии [3].

Преимуществами вальпроатов являются широкий спектр терапевтической эффективности с мощным антиабсансным действием и хорошим контролем ГТКП, а также отсутствие влияния на когнитивные функции пациентов [4]. Примерно 10 % больных, страдающих ДАЭ, резистентны к препаратам вальпроевой группы. В этом случае назначают комбинацию вальпроатов и Суксилепа (причем исходные дозы препаратов остаются неизменными), вальпроатов и бензодиазепинов или вальпроатов и ламотриджина (Ламиктал).

В последние годы при абсансных формах эпилепсии применяют леветирацетам (Кеппра) и Зонисамид. Однако эффективность этих препаратов при ИГЭ изучена недостаточно. Леветирацетам (Кеппра) в ряде случаев провоцирует присоединение ГТКП при ДАЭ в юношеском возрасте с трансформацией ДАЭ в ЮАЭ. Зонисамид не зарегистрирован в Российской Федерации. Однако в настоящее время проводятся международные исследования эффективности этого препарата при ИГЭ, в том числе с участием российских центров.

ЭЭГ является важным аспектом клинического мониторинга эффективности применения АЭП, поскольку изменения биоэлектрической активности головного мозга в большинстве случаев коррелируют с клинической симптоматикой заболевания. Кроме того, рекомендуется проведение клинического фармакомониторинга концентрации антиконвульсантов в сыворотке крови.

Приводим клинический случай абсансной эпилепсии, которая прослежена в нескольких поколениях одной семьи.

Больная И., 10 лет, наблюдается на кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования Красноярской медицинской академии с 2004 г., когда впервые была осмотрена по поводу жалоб родителей ребенка на пароксизмально возникающие эпизоды временного нарушения контакта с ребенком в течение последних 1—1,5 года. Во время «замираний», длительность которых варьировала от нескольких секунд до нескольких минут, девочка продолжала автоматизированные движения руками (жестовые автоматизмы) и/или облизывала губы (причмокивания — оралиментарные автоматизмы). При дебюте заболевания родители девочки не придали изменениям поведения ребенка должного значения и лишь при увеличении продолжительности и частоты пароксизмов до нескольких минут, не только дома, но и в школе, особенно после недосыпаний накануне, обратились за медицинской помощью на кафедру медицинской генетики и клинической нейрофизиологии.

Сама пациентка приступы амнезировала и никаких жалоб не предъявляла. В анамнезе указаний на черепно-мозговую травму, нейроинфекции, врожденные аномалии развития головного мозга не выявлено. Магнитно-резонансная томог-

рафия головного мозга с мощностью магнитного поля 1,5 Тл, выполненная на базе НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск), патологии не выявила.

Учитывая характер приступов, возраст дебюта, отсутствие патологии со стороны неврологического статуса и сохранный интеллект ребенка, а также характерные изменения, выявленные по данным амбулаторного ЭЭГ видеомониторинга на момент первичной консультации (клинико-электроэнцефалографические корреляты типичных абсансов с оралиментарными жестовыми автоматизмами), установлен клинический диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия, детская абсансная эпилепсия. На фоновой ЭЭГ: эпизоды абсансов от 3—12 с с нарастанием по продолжительности в условиях гипервентиляционной пробы. Клинический диагноз подтвержден: ИГЭ, ДАЭ, с частыми (до 200—300 в сутки) типичными абсансами с оралиментарными и жестовыми автоматизмами, впервые выявленная.

Поскольку выявленная форма эпилепсии у ребенка относится к наследственным формам заболевания, нами была предпринята попытка дообследования сибса — 14-летней старшей сестры пробанда. Однако родители ребенка категорически отрицают наличие подобных состояний, как по материнской, так и по отцовской линии, от проведения амбулаторного ЭЭГ мониторинга (АМЭЭГ) старшей дочери отказались.

Однако спустя 1 год после консультации у сибса пробанда, которой в 2005 году исполнилось 15 лет, впервые утром (в течение первых 30 мин после пробуждения) во время проведения гигиенических процедур в ванной комнате развился ГТКП, во время которого девушка получила сотрясение головного мозга. Встревоженные родители прислушались к нашим рекомендациям и провели АМЭЭГ, во время которого впервые были зарегистрированы клинико-электроэнцефалографические корреляты типичных абсансов средней частоты (до нескольких десятков в день) переменной продолжительности. Проведена магнитно-резонан-

сная томография головного мозга с мощностью магнитного поля 1,5 Тл на базе НИИ патологии кровообращения имени Е.Н. Мешалкина, патологии не выявлено. С учетом характера приступов, нейрофизиологических, нейрорадиологических данных, возраста дебюта, сохранный интеллект, отсутствия патологии в неврологическом статусе и отягощенного наследственного анамнеза у девушки впервые диагностирована абсансная форма эпилепсии, которая, вероятнее всего, дебютировала в младшем школьном возрасте с абсансов, коротких по продолжительности, которые не были диагностированы на ранних этапах развития заболевания, что привело к нежелательной возрастной трансформации ДАЭ в ЮАЭ.

При повторной попытке уточнить характер наследования эпилепсии мы столкнулись с непониманием сложившейся ситуации родителями пациенток, которые продолжали отрицать подобные состояния у родственников I и II степени родства и не дали сведений о ближайших родственниках группы риска, которые, вероятно, также нуждались в проведении АМЭЭГ.

Лишь 3 года спустя, в 2007 г., при проведении очередного динамического АМЭЭГ пробанду и сибсу, были уточнены данные генеалогического анализа со слов 62-летней бабушки пробанда по материнской линии, которая отметила подобные состояния (абсансы?) у себя в детстве и неясные ощущения кратковременного нарушения контакта с окружающими в настоящее время. Приступы с падениями категорически отрицала. Кроме того, выяснено наличие еще одного больного с ГТКП в родословной (рис. 1).

Следует отметить, что на фоне сбалансированной терапии ДАЭ у пробанда за 3 года терапии достигнута неполная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия. Длительность эпизодов пароксизмальной активности уменьшилась до 1—2 с, короткие абсансы не нарушали жизнедеятельность и трудоспособность ребенка, не нарастали при пробе на гипервентиляцию, ритмическую и триггерную фотостимуляцию (рис. 2). У сибса пробанда, лече-

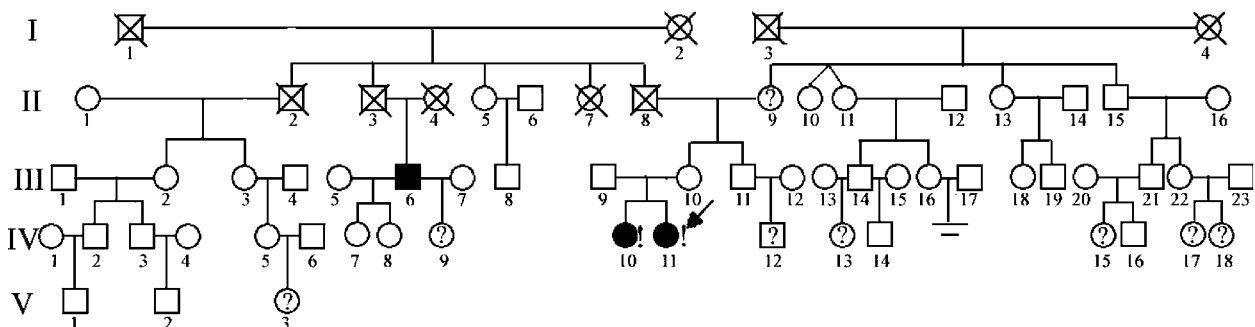
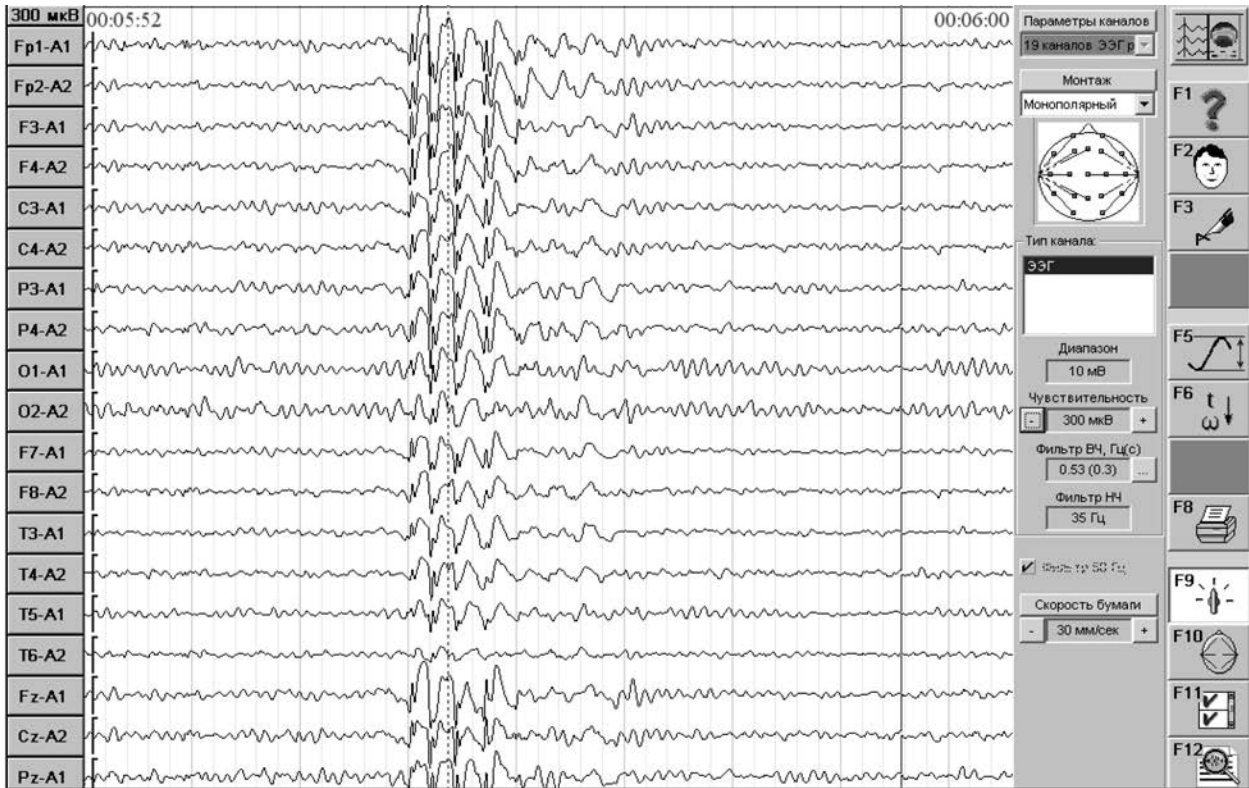
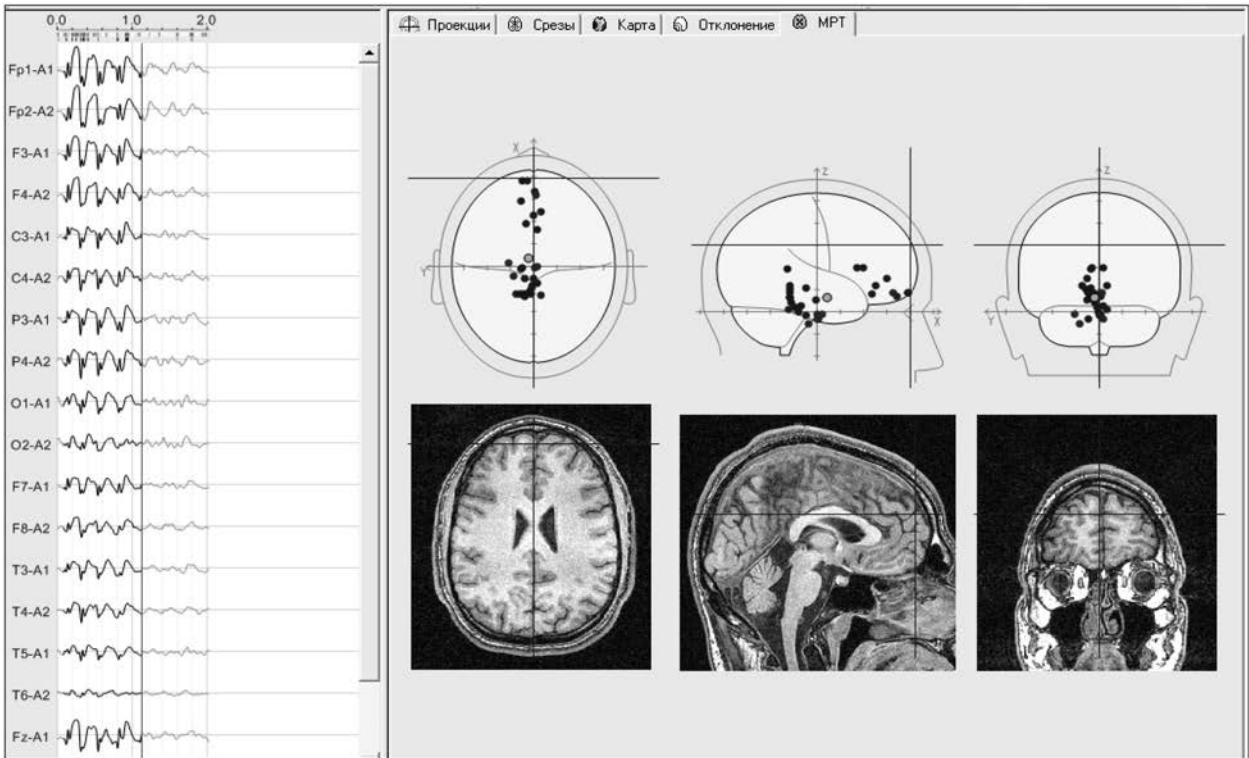


Рис. 1. Родословная семья Ч.: IV, 11АТ пробанд I., 10 лет, больная ДАЭ; IV, 10АТ сибс I., 17 лет, больная ДАЭ; III, 6АТ двоюродный дядя пробанда IV, 11 по отцовской линии, отмечались ГТКП; V, 3; IV, 9; IV, 12; IV, 13; IV, 15; IV, 17; IV, 18АТ группа риска по заболеваемости ИГЭ; II, 9АТ бабушка пробанда (IV, 11) по материнской линии, предположительно, имевшая в своем анамнезе ИГЭ

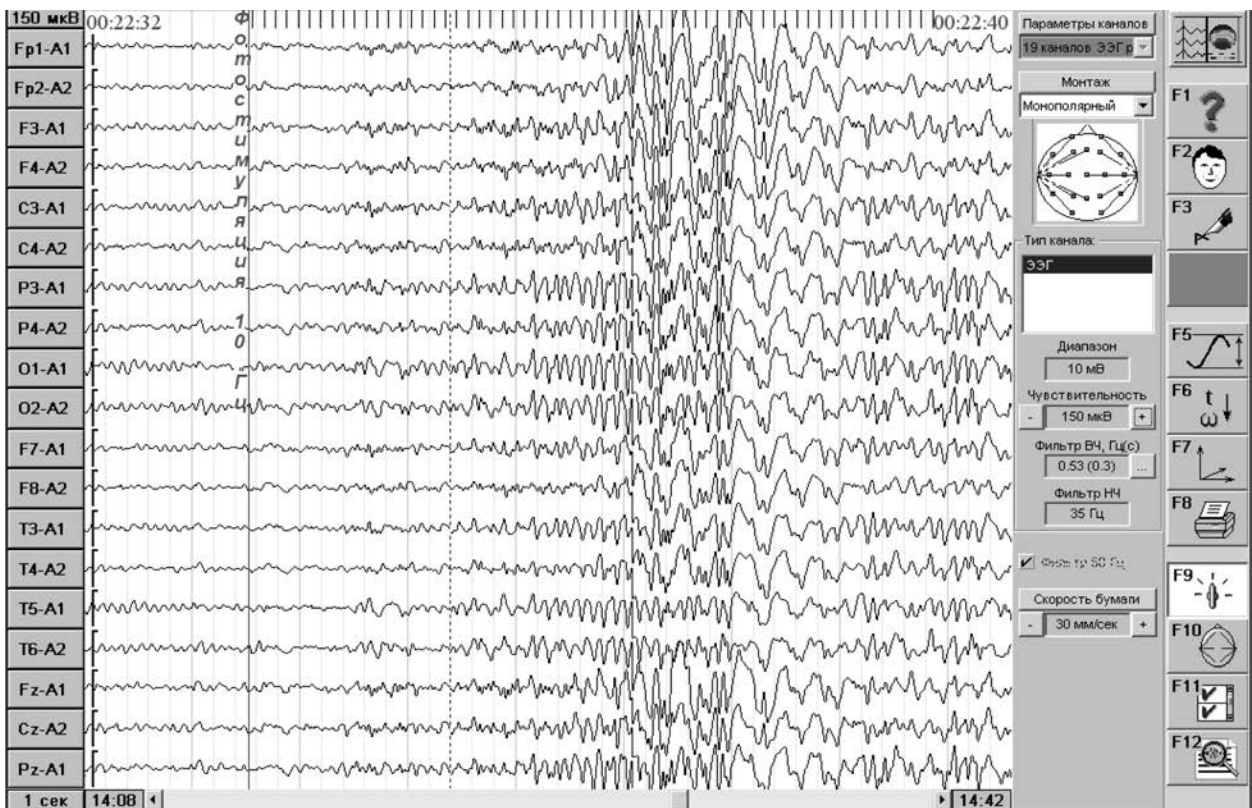


А

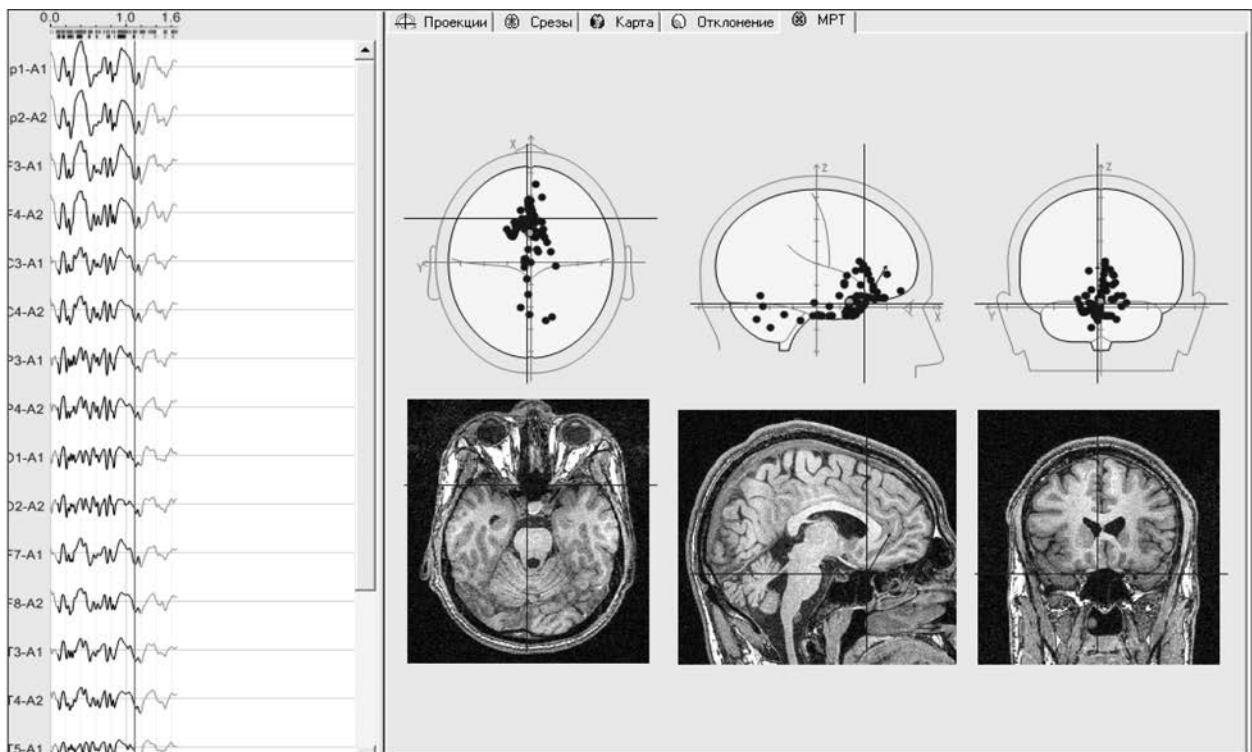


Б

Рис. 2. Амбулаторный мониторинг ЭЭГ пробанда И., 10 лет, выполненный на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрокартограф, мод. 2, ЭЭГ-24» (МБН, Москва):
 А — паттерн типичного абсанса в монополярном, ипсилатеральном, аурикулярном отведении;
 Б — трехмерная локализация источника эпилептиформной активности на уровне центрэнцефалических структур, выполненная с помощью программы Brain Loc



А



Б

Рис. 3. Амбулаторный мониторинг ЭЭГ сибса И., 17 лет, выполненный на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрокартограф, мод. 2, ЭЭГ-24» (МБН, Москва):
 А — паттерн фотосенситивного абсанса при проведении нагрузочной пробы с ритмической фотостимуляцией на частоте 10 Гц;
 Б — трехмерная локализация источника эпилептиформной активности на уровне центрэнцефалических структур, выполненная с помощью программы Brain Loc
 Локализация генератора эпилептологической активности совпадает у пробанда и сибса, что свидетельствует о наследственном генезе эпилепсии

ние которой было назначено достаточно поздно (от времени дебюта заболевания), несмотря на регулярную антиэпилептическую терапию, соблюдение режима дня и времени приема препарата, к 17-летнему возрасту отмечена дальнейшая неблагоприятная трансформация ИГЭ в ЮМЭ. Это характеризовалось появлением частых фотосенситивных абсансов в широкой полосе световых стимуляций (10—22 Гц) с характерным для ЮМЭ паттерном «полспайк-медленная волна» (рис. 3).

Нами настоятельно рекомендовано дообследование всех членов родословной группы риска (дети в возрасте 5—15 лет), а также бабушки пробанда по материнской линии. Однако до настоящего времени они не дообследованы из-за недооценки характера наследуемости данной формы ИГЭ родителями пробанда и членами семьи (родословной).

Таким образом, наследственные формы генерализованной эпилепсии, имеющие потенциально

высокий эффект от антиэпилептической терапии, вплоть до достижения стойкой и полной клинико-электроэнцефалографической ремиссии, в практике невролога-эпилептолога диагностируются редко, несмотря на высокую встречаемость в популяции. Это обусловлено не только отсутствием настоятельности в отношении ИГЭ со стороны практикующих неврологов первичного звена здравоохранения, но и отношением членов семей пациентов, что требует повышения усилий по активизации санитарно-просветительской работы среди населения. По нашему мнению, для оптимизации медико-социальной помощи семьям больных ИГЭ наиболее оптимальным решением является проведение школы управления заболеванием для родственников больных эпилепсией, освещение данной проблемы в средствах массовой информации, включая телевидение, радиовещание и периодическую печать как медицинского, так и немедицинского профиля.

Литература

1. Бурд Г.С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения // Журн. неврол. и психиатр.— 1995.— Т. 95, № 3.— С. 4—13.
2. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография: — М.: Антидор, 2000.— 256 с.
3. Кравцова Е.Ю. Состояние адаптивных систем мозга при типичных абсансах у детей в процессе лечения // Журн. невропатол. и психиатр.— 1994.— Т. 94, № 3.— С. 31—34.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калинина Л.В. и др. Типичные абсансы: клиническая систематизация и терапия // Вест. практич. неврол.— 1995.— Т. 1, № 1.— С. 30—40.
5. Шнайдер Н.А. Обзор иностранной литературы // Функциональная диагностика.— 2007.— № 4 — С. 86—89.
6. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. А.С. Петрухина.— М.: Медицина, 2000.— 624 с.
7. Bartolomei F., Genton P., Dravet Ch. et al. Comparative clinical and EEG study of Juvenile and childhood absence epilepsies // *Epilepsia*.— 1995.— Vol. 36, N 3.— 75 p.
8. Deb S. Electrophysiological correlates of psychopathology in individuals with mental retardation and epilepsy // *J. Intellect. Disabil. Res.*— 1995.— Vol. 39.— P. 129—133.
9. Doose H. Discussion absence epilepsy of early childhood // *Epilepsy seizures and syndromes / Ed. P. Wolf.*— London, 1994.— P. 133—135.
10. Elmslie F., Gardner M. Genetics of the epilepsies // *Curr. Opin. Neurol.*— 1995.— Vol. 8, N 2.— P. 126—129.
11. Loiseau P. Childhood absence epilepsy // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence / Eds. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al.*— Paris, 1992.— P. 135—150.
12. Loiseau P. Influence of drugs on the outcome of idiopathic generalised epilepsies // *Idiopathic Generalised Epilepsies / Eds. A. Malafosse, P. Genton, E. Hirsch et al.*— London, 1994.— P. 425—432.
13. Modur P.N., Rigdon B. Diagnostic yield of sequential routine EEG and extended outpatient video-EEG monitoring // *Clin. Neurophysiol.*— 2008.— Vol. 119, N 1.— P. 190—196.
14. Obeid T. Clinical and genetic aspects of juvenile absence epilepsy // *J. Neurol.*— 1994.— Vol. 241, N 8.— P. 487—491.
15. Roger J., Bureau M., Ferrer-Vidal L.O. et. al. Clinical and electroencephalographic characteristics of idiopathic generalized epilepsies // *Idiopathic Generalised Epilepsies / Eds. A. Malafosse, P. Genton, E. Hirsch et al.*— London, 1994.— P. 7—18.
16. Temkin O. The falling sickness. A history of epilepsy from the Greeks to the beginning of modern neurology.— Baltimore, 1945.— 380 p.
17. Tissot S. *Traite de L'epilepsie.*— Lausanne, 1970.— 106 p.
18. Wolf P. Juvenile absence epilepsy of early childhood // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence / Eds. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al.*— Paris, 1992.— P. 307—312.
19. Wolf P., Inoue Y. Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents and adults // *J. Neurol.*— 1984.— Vol. 231.— P. 225—229.

Н.О. ШНАЙДЕР, О.М. ПАВЛОВА, Л.К. ШАРАВИЙ

Діагностика абсансної епілепсії

Висвітлено сучасні підходи до класифікації, діагностики і лікування абсансних форм ідіопатичної епілепсії, зокрема дитячої абсансної епілепсії, юнацької абсансної епілепсії і юнацької міоклонічної епілепсії. Особливу увагу приділено клініко-генеалогічному аналізу родоходу хворих на епілепсію, а також сучасним методам електроенцефалографічного обстеження з метою ранньої діагностики абсансних форм епілепсії у членів родоходу.

Ключові слова: епілепсія, абсанс, родохід, електроенцефалографія.

N.A. SHNAIDER, O.M. PAVLOVA, L.K. SHARAVIY

Absentia epilepsy diagnosis

Modern tendencies of absentia forms of idiopathic epilepsy classification, diagnostics and treatment are described in the article. Clinical-genealogic analysis of patients with epilepsy history has been studied. Up-to-date electroencephalogram methods are proposed in order to make early diagnosis in a family.

Key words: epilepsy, absentia, family history, electroencephalogram.



О.Е. ДУБЕНКО¹, В.В. КУЛЬГЕЙКО²,
О.В. САРАЕВА², О.В. КОВТУНОВ²,
Т.И. НЕСТЕРЕНКО², Л.В. ОЛЕЙНИК²,
В.М. КРИВЧУН², И.А. РАКОВА¹

¹Харьковская медицинская академия
последипломного образования

²Городская клиническая больница № 7, Харьков

Вазонит в терапии лакунарного инсульта

Цель — изучение клинической эффективности препарата Вазонит у больных с ишемическим лакунарным инсультом.

Материалы и методы. Обследован 51 больной с лакунарным инсультом, 26 из которых на фоне базисной терапии получали Вазонит в дозе 600 мг в сутки в течение пяти недель. 25 больных получали аналогичную терапию без включения Вазонита и составили группу сравнения. Оценивали в динамике тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS, функциональное восстановление — по индексу Бартела, познавательную деятельность — с помощью батареи тестов на лобную дисфункцию и теста рисования часов.

Результаты. В группе больных, получавших Вазонит, отмечено более значительное восстановление неврологического дефицита функций, расширение функциональных возможностей и улучшение познавательной деятельности, чем в группе сравнения.

Выводы. Применение препарата Вазонит в ранний восстановительный период лакунарного инсульта является патогенетически обоснованным и может быть рекомендовано для лечения этих больных.

Ключевые слова: лакунарный инсульт, восстановление неврологических функций, познавательная деятельность, Вазонит.

На долю лакунарного подтипа ишемического инсульта, по разным данным, приходится в среднем около четверти всех случаев ишемических инсультов [27]. Лакунарный инсульт (ЛИ) сопровождается развитием лакунарного инфаркта — небольшой полости размером от 2 до 20 мм с локализацией в глубоких отделах белого вещества больших полушарий, базальных ганглиях и основании варолиева моста в результате окклюзии мелких глубоких перфорирующих артерий [18, 19].

Развитие ЛИ тесно связано с артериальной гипертензией, тогда как в отношении других факторов риска (курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем и др.) не выявлено достоверных различий между лакунарным и нелакунарным инсультом [23]. Известно, что при артериальной гипертензии в артериальных сосудах головного мозга развивается комплекс деструктивных, адаптивных и репаративных изменений, в который вовлекаются сосуды разного калибра. Но основной мишенью артериальной гипертензии являются мелкие глубокие перфорирующие артерии диаметром до 500 мкм. Возможно несколько типов поражения перфорирующих арте-

рий: липогиалиноз, микроатеромы (морфологически не отличающиеся от атером крупных артерий), а также фибриноидный некроз и микроаневризмы Шарко, которые могут приводить к разрыву стенок артерий и служить источником внутримозговых кровоизлияний [31]. ЛИ часто сочетаются с диффузным поражением белого вещества мозга — лейкоареозом. Поражение белого вещества нередко быстро прогрессирует после острого ЛИ [22].

После острого ЛИ часто визуализируются множественные мелкие «асимптомные» лакунарные очаги в дополнение к «симптомному» очагу. Это свидетельствует о том, что большинство ЛИ с клинической очаговой манифестацией сопровождаются диффузной патологией мелких артерий, которая при достаточной выраженности может также проявляться в виде когнитивного дефицита или деменции и развивается в 15—20 % случаев после ЛИ [29]. Показано, что в формирование когнитивного дефицита и деменции больший вклад вносит диффузное поражение белого вещества лобных долей, чем изолированные лакунарные инфаркты [12].

В последние десятилетия возникла гипотеза о ведущей роли эндотелиальной дисфункции в раз-

витамины ЛИ, приводящей к нарушению гематоэнцефалического барьера. На первом этапе формирования лакунарных инфарктов и патологии белого вещества возникает повреждение эндотелия артериол, сопровождающееся экстравазацией компонентов крови в сосудистую стенку, вследствие чего развиваются ее поражение и периваскулярное повреждение нейронов и глиальных клеток. Плазматическое пропитывание сосудистой стенки относится к первичным деструктивным изменениям в церебральных сосудах при артериальной гипертензии [26, 33]. Депозиция белковых компонентов плазмы, а иногда и эритроцитов в субэндотелиальном слое сосудов приводит к разрушению внутренней эластической мембраны, проникновению белков плазмы в среднюю оболочку артерий с последующим некрозом сосудистой стенки. Далее происходит поглощение макрофагами продуктов распада некротизированной сосудистой стенки, пролиферация клеточных элементов внутренней оболочки с превращением плазматических масс в плотное гиалиноподобное вещество [24]. Свидетельством эндотелиальной дисфункции у больных с ЛИ является повышение уровня плазменных маркеров эндотелиальной активации (молекул адгезии, тромбомодулина) [21]. Выявлено нарушение функционального состояния гематоэнцефалического барьера у больных с ЛИ в виде повышения уровня альбумина в цереброспинальной жидкости [2]. Важность механизма дисфункции гематоэнцефалического барьера при патологии мелких артерий подтверждена увеличением магнитно-резонансного сигнала после введения гадолиния у больных с ЛИ [32].

ЛИ сопровождается изменениями гемостаза, как первичного, так и вторичного, однако эти изменения менее выражены, возникают локально и быстро ликвидируются при компенсации системы фибринолиза [6].

Одним из методов стабилизации перфузии тканей организма и церебральной перфузии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения является нормализация кровообращения, в том числе регионарного, микроциркуляции и релогии [9]. Улучшение мозгового кровообращения и перфузии в области мелких перфорирующих артерий головного мозга, а также нормализация функции эндотелия — важное звено в терапии больных с ЛИ, направленной на улучшение восстановления неврологических функций и предотвращение развития когнитивных расстройств.

Такими свойствами обладает пентоксифиллин, который используется для лечения сосудистых заболеваний в течение 35 лет. Его высокая терапевтическая эффективность объясняется комплексным действием, направленным на нормализацию микроциркуляции и повышение оксигенации тканей в зоне ишемии [13, 16, 30]. В последние годы накопилось много данных об эндотелиопротек-

тивных и иммуномодулирующих эффектах пентоксифиллина, обусловленных угнетением противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1 и 6 и фактора некроза опухолей α [7, 8, 25]. Пентоксифиллин отличается от большинства известных антиагрегантов своей способностью влиять на взаимодействие между гранулоцитами, эритроцитами, тромбоцитами и сосудистым эндотелием. Свойства препарата оказывать протективное действие на нервную ткань, повышать устойчивость нейрона к гипоксии обосновывают применение пентоксифиллина при острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения [14—16]. Некоторые авторы рекомендуют с целью профилактики повторных ишемических инсультов (атеротромботического, лакунарного, гемодинамического) назначение, кроме средств базовой терапии, пентоксифиллина [11].

Пентоксифиллин можно применять в комбинации с антикоагулянтной терапией, антиагрегантами, сердечными гликозидами, нитратами, β -блокаторами, антидиабетической терапией [4, 10].

Вазонит ретард 600 мг является оптимальной лекарственной формой пентоксифиллина [4]. Эта таблетированная ретардная форма с контролируемым выделением пентоксифиллина обеспечивает стабильную концентрацию активно действующего вещества на терапевтическом уровне в течение 12 ч после приема разовой дозы. Благодаря этому обеспечивается максимальная биодоступность пентоксифиллина и, соответственно, максимальная эффективность данной лекарственной формы. Прием препарата утром и вечером обеспечивает суточную протекцию на протяжении всего курса лечения, что позволяет избежать ночного перерыва в лечении и снизить риск возникновения ишемических кризов в ранние утренние часы. Вазонит, как препарат пентоксифиллина, имеет много показаний к применению: улучшение микроциркуляции, снижение вязкости крови, стимулирование церебрального метаболизма, активация фибринолиза, нормализация функции эндотелия, нормализация липидного обмена, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [13].

Применение препарата Вазонит у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при артериальной гипертензии приводило к уменьшению выраженности головной боли, головокружения, шума в ушах [1], при хронической дисциркуляторной миелопатии прием препарата способствовал регрессу клинических проявлений заболевания и повышению эффективности комплексной терапии [5].

Цель работы — изучить клиническую эффективность препарата Вазонит ретард в дозе 600 мг в сутки у больных, перенесших ишемический лакунарный инсульт, в ранний восстановительный период.

Исследование носило открытый сравнительный характер.

Матеріали і методи

Обстежено 51 хворий з ЛІ в віці від 48 до 78 років. Мужчин було 26 (51 %), жінок — 25 (49 %). Пацієнти були госпіталізовані в відділення гострої судинної патології міської клінічної лікарні № 7 г. Харківка з діагнозом «ішемічний інсульт». Всім хворим проведено повне клінічне і інструментальне обстеження, включаючи клінічне і біохімічне аналізи крові, електрокардіографію, рентгенографію органів грудної клітки, ехокардіоскопію, ультразвукову доплерографію магістральних судин шиї на апараті «Сономед-400» з функцією дуплексного сканування, а також магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку на апараті «Образ-1» з використанням T1 і T2 взважених зображень. Лакунарний інфаркт розцінювали як острів, гіперінтенсивний на T2, розміром не більше 15 мм, розташований в підкоркових відділах півкуль мозку або в стовбі мозку.

При діагностиці лакунарного підтипу ішемічного інсульту ми керувалися критеріями TOAST (Trial of Org in Acute Stroke Treatment) [19]:

- розвиток острівного неврологічного дефіциту в каротидному або вертебробазиллярному басейні тривалістю більше 24 год;
- наявність в клінічній картині одного з традиційних синдромів лакунарного ураження (чисто руховий інсульт, чисто чутливий інсульт, сенсомоторний інсульт, атаксический геміпарез і дизартрія — неловка рука);
- наявність на МР томограмі ішемічного осередку діаметром до 1,5 см в підкоркових відділах великих півкуль або в стовбі мозку (або відсутність змін);
- наявність в анамнезі таких факторів ризику, як артеріальна гіпертензія і цукровий діабет;
- відсутність іпсилатерального каротидного стенозу > 50 % і потенціальних джерел кардіогенної емболії.

В обстеження не включали хворих з наявністю на МР томограмі ішемічних інфарктів, охоплюючих коркові відділи півкуль, з інфарктами мозочка, внутримозговими кровоизливаннями (в тому числі в анамнезі), ознаками вираженої деменції і декомпенсованої соматичної патологією.

Вираженість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США). Степень функціонального відновлення і повсякденну життєву активність — за індексом Бартела [3]. Для оцінки пізнавальної діяльності були обрані батарея тестів на лобну дисфункцію як найбільш чутливий тест для діагностики судинних когнітивних розладів [17, 20] і тест рисования годин.

На момент рандомізації всі пацієнти були клінічно стабільними, і базисна терапія

включала гіпотензивні і антитромбоцитарні препарати (клопидогрель, Аспірин або аргенокс).

Основну групу склали 26 пацієнтів, котрим призначали Вазоніт методом рандомізації не раніше 7-х годин після розвитку інсульту. Больні отримували Вазоніт в таблетках по 300 мг кожні 12 год в суточній дозі 600 мг в течение 5 тижнів на фоні базисної терапії.

Групу порівняння склали 25 пацієнтів, отримували аналогічну терапію без препарату Вазоніт.

Оцінку ефективності лікування з використанням шкал проводили через 35 днів шляхом активного виклику пацієнтів.

Результати дослідження оброблені з допомогою програми Statistika.

Результати і обговорення

Ведучими факторами ризику у обстежених больних були: артеріальна гіпертензія — у 42 (82,4 %), куріння — у 8 (15,7 %), цукровий діабет 2 типу — у 6 (11,8 %), причому у 5 з них була також артеріальна гіпертензія. Таким чином, в даному спостереженні цукровий діабет як ізолюваний фактор ризику ЛІ був рідким явищем. У більшості обстежених больних (36; 70,6 %) поточний інсульт був першим епізодом гострого порушення мозкового кровообігу, хоча при МРТ у деяких з них візуалізувалися дрібні кистки після раніше перенесених немов'язеревральних інфарктів. У 15 пацієнтів це був повторний інсульт, перший був також лакунарним.

При аналізі даних МРТ у всіх больних візуалізувалися дрібні судинні осередки в підкоркових відділах великих півкуль і в основанні варолиєвого моста. При цьому можна було виділити два типи змін. У 22 (43,1 %) больних візуалізувався одиничний клінічно значимий осередок відповідно великого розміру — від 8 до 15 мм, відповідний клінічним симптомам. У 29 (56,9 %), поряд з клінічно значимим осередком, візуалізувалися багаточисленні дрібні або тільки багаточисленні дрібні осередки, серед яких було складно виділити один клінічно значимий осередок. Сполучення лакунарних інфарктів з лейкоареозом відзначено у 9 (17,6 %) больних. По даним ультразвукової доплерографії, атеросклероз екстракраніальних артерій виявлено у 38 (74,5 %) пацієнтів. Атеросклеротическі бляшки розташовувалися переважно в області біфуркації сонних артерій, стенозуючий атеросклероз сонних артерій був виявлено у 18 больних. Степень стенозу становила від 13 до 35 %.

При аналізі частоти синдромів лакунарного ураження виявлено, що серед типових синдромів найбільш частим був синдром чисто рухового інсульту (ЧДИ) — у 12 (23,5 %) больних, другим за частотою — сенсомоторний інсульт (СМІ) — у 11 (21,6 %), атаксический геміпарез — у 9 (17,6 %), синдром дизартрії — неловка ру-

ка — у 6 (11,8 %). Синдром чисто чувствительного инсульта в данном наблюдении нам не встретился. У 13 (25,5 %) больных клинический симптомокомплекс не соответствовал полностью типичным синдромам лакунарного поражения и был представлен у 8 больных вестибулоатактическим синдромом. У 3 пациентов с локализацией очага в левом полушарии, наряду с умеренно выраженным гемипарезом, наблюдались легкие явления моторной афазии, которые спонтанно регрессировали в течение нескольких суток. У 2 больных наблюдались глазодвигательные нарушения в виде сходящегося косоглазия и двоения. Нарушения сознания отсутствовали у всех больных на любой стадии инсульта. Тяжесть инсульта по шкале NIHSS колебалась от 1 до 13 баллов, средний балл составил $5,8 \pm 1,6$.

При оценке тяжести неврологического дефицита в зависимости от клинического синдрома отмечено, что наиболее тяжелые проявления имел синдром ЧДИ. При этом у 7 пациентов с ЧДИ отмечен выраженный прогрессирующий двигательный дефицит. Вначале у этих больных развивался умеренный гемипарез, который затем неуклонно прогрессировал в течение первых 5 суток, достигая в некоторых случаях степени плеггии (несмотря на проводимую терапию). Это не сопровождалось нарастанием обще мозговых и стволовых симптомов или присоединением соматической патологии. Отсутствовали также стенозирующий атеросклероз и прогрессирующий атеротромбоз. Лакунарные очаги локализовались в области внутренней капсулы или в лучистом венце. Согласно данным литературы, прогрессирующий гемипарез нередко наблюдается при лакунарных инфарктах и поражении мелких артерий, однако механизм такого прогрессирования не ясен. Возможно, это связано с постепенной окклюзией проксимального сегмента перфорирующей артерии или распространением тромбов из дистальных в проксимальные сегменты мелких артерий, которые не имеют коллатералей, что приводит к увеличению лакунарного инфаркта и прогрессирующей деструкции аксонов пирамидного тракта [28].

При оценке тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS через 5 недель терапии было выявлено, что в группе больных, получавших Вазонит,

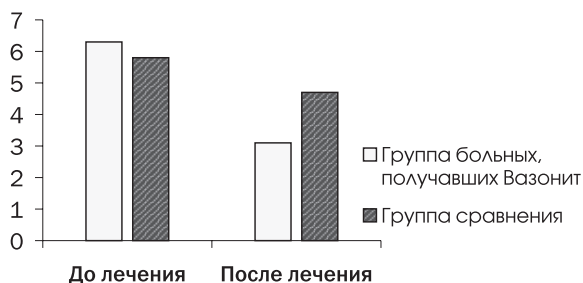


Рис. 1. Динамика тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS у больных лакунарным инсультом под влиянием лечения, баллы

нит, снижение баллов было статистически более значимым ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (рис. 1). Клинически это проявлялось уменьшением паретических явлений в конечностях, увеличением объема движений в них, регрессированием чувствительных и атакических расстройств.

Таким образом, динамика неврологического статуса свидетельствовала о том, что Вазонит значительно уменьшал степень выраженности неврологических проявлений заболевания.

Оценка функционального восстановления и повседневной жизненной активности показала, что через 5 недель полная независимость в целом была достигнута у 26 (51 %) больных (95—100 баллов): у 14 из группы, получавшей Вазонит, и у 12 из группы сравнения. Однако в группе больных, получавших Вазонит, отмечен более значительный прирост баллов (рис. 2).

Клинически это выражалось увеличением двигательных возможностей, уменьшением необходимости в посторонней помощи при совершении гигиенических процедур, принятии пищи, самостоятельным овладением бытовыми навыками.

Исследование познавательной деятельности с помощью батареи тестов на лобную дисфункцию показало, что у большинства больных (38; 74,5 %) выявленные изменения в острой стадии лакунарного инсульта можно расценивать, как «деменцию лобного типа» (11 баллов и ниже), хотя до инсульта ни у кого из пациентов не было деменции, которая бы ограничивала повседневную жизнедеятельность. При этом обычно страдали все модальности — концептуализация, беглость речи, динамический праксис, простая и усложненная реакция выбора. У 9 (17,7 %) больных наблюдалась умеренная лобная дисфункция (15—12 баллов), у 4 (7,8 %) — отсутствие когнитивного дефицита (18—16 баллов). Статистически значимые различия между исследуемыми группами отсутствовали.

Обследование в динамике показало, что в группе, получавшей Вазонит, к концу исследования было больше больных с умеренной лобной дисфункцией, чем с «деменцией лобного типа». Средний балл повысился в группе, получавшей Вазонит (таблица).

Таким образом, в группе больных, получавших Вазонит, увеличилось количество пациентов, кото-

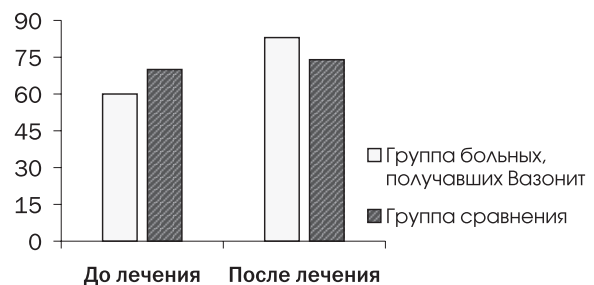


Рис. 2. Динамика повседневной активности по индексу Бартела у больных лакунарным инсультом под влиянием лечения, баллы

Таблиця

Результаты исследования когнитивных функций с помощью батареи тестов на лобную дисфункцию у больных с лакунарным инсультом в динамике лечения

Баллы	Получавшие Вазонит (n = 26)		Группа сравнения (n = 25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
18—16	2 (7,7 %)	2 (7,7 %)	2 (8 %)	2 (8 %)
15—12	4 (15,4 %)	10 (38,5 %)	5 (20 %)	6 (24 %)*
11 и меньше	20 (76,9 %)	14 (53,8 %)	18 (72 %)	17 (68 %)*
Средний балл	8,2 ± 0,7	11,3 ± 0,6	8,3 ± 0,8	9,7 ± 0,5*

* Различия статистически значимы между группой больных, получавших Вазонит, и группой сравнения ($p < 0,05$).

рые легче справлялись с поставленными заданиями, в частности увеличилось:

- количество слов, начинающихся на одну букву, которые пациент должен был произнести за 1 мин;
- точность движений, которые пациент должен был повторить одной рукой за врачом;
- точность выполнения инструкций при выступлении ритма.

Это свидетельствовало об улучшении когнитивных функций, которые обеспечиваются фронтальными отделами коры, после лечения препаратом Вазонит.

Тест рисования часов оценивали по точности размещения стрелок и чисел на циферблате, расстояния между числами и целостности изображения циферблата часов. Этот тест, позволяющий выявить зрительно-пространственные нарушения в результате дисфункции субкортикальных структур и корково-подкорковых связей, вызвал значительные затруднения у большинства больных. Удовлетворительно справились с заданием 20 (39,2 %) пациентов, которые набрали 9—10 баллов. Оценка результатов теста в динамике показала большее увеличение количества баллов после лечения в группе, получавшей Вазонит, — с $7,46 \pm 1,3$ до $8,88 \pm 1,7$, чем в группе сравнения — с $7,20 \pm 1,2$ до $7,95 \pm 1,8$.

Позитивная динамика результатов этого теста выражалась в увеличении точности размещения чисел и стрелок (рис. 3). Таким образом, Вазонит способствовал улучшению высших интегративных функций мозга.

Следует также отметить хорошую переносимость препарата Вазонит, ни у одного из обследованных не возникло побочных явлений или жалоб, связанных с приемом препарата.

Результаты исследования свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности при-

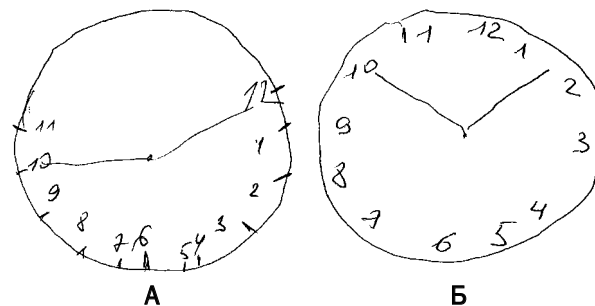


Рис. 3. Тест рисования часов больной Д., 58 лет, — Диагноз «ишемический (лакунарный) инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии» до (А) и после (Б) лечения Вазонитом

менения препарата Вазонит у больных с ЛИ, что позволяет повысить эффективность реабилитационных мероприятий и улучшить качество жизни данной категории пациентов.

Выводы

Вазонит положительно влияет на неврологический дефицит, способствует общему функциональному восстановлению и улучшению познавательной деятельности.

Применение препарата Вазонит в ранний восстановительный период лакунарного инсульта является патогенетически обоснованным терапевтическим подходом, что обусловлено широким спектром его фармакологического действия.

Вазонит хорошо сочетается с антиагрегантными и гипотензивными лекарственными средствами базовой терапии и не вызывает побочных эффектов.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать Вазонит для восстановительного лечения больных с лакунарным инсультом.

Литература

1. Абрахманова М.Г., Скворцова В.И., Киспаева Т.Т. Влияние препарата Вазонит на нивелирование общемозговой симптоматики при цереброваскулярной патологии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Спецвыпуск. — С. 358.
2. Анацкая Л.Н., Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе формирования лакунарных инфарктов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Спецвыпуск. — С. 229.
3. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. — М.: Антидор, 2003 — С. 735.
4. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. — 3-е изд. перер. и доп. — М., 2005. — С. 383.
5. Волошина Н.П., Терещенко Л.П. Эффективность применения препарата Вазонит у больных с дисциркуляторной миелопатией // Укр. терапевт. журн. — 2007. — № 1, дод. — С. 1—5.
6. Грицай Н.Н. Коагулопатии при острой цереброваскулярной патологии // Здоровье Украины. — № 7. — 2008. — С. 20.

7. Грищенко А.Б., Евтушенко С.К. Трентал как ангиопротектор и иммуномодулятор в реабилитации больных рассеянным склерозом // Укр. вісн. психоневрол.— 2007.— Т. 15, № 1 (50).— С. 38—40.
8. Евтушенко С.К., Грищенко А.Б., Евтушенко И.С. Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие трентала (научный обзор) // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 6 (16).— С. 13—18.
9. Зозуля И.С., Боброва В.И. Острые нарушения кровообращения как критические состояния в невропатологии // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 1.— С. 9.
10. Зупанец И. А., Налетов С.В., Викторов А.П. и др. Клиническая фармакология.— Харьков.— 2005.— Т. 1.— С. 289—290.
11. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Шведков В.В. Больной, перенесший ишемический инсульт, на амбулаторном лечении // NEURO (неврологическое обозрение).— 2007.— № 1 (02).— С. 10—13.
12. Коновалов Р.Н., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. Значение диффузного поражения белого вещества полушарий головного мозга, лакунарных инфарктов и гидроцефалии в развитии деменции Бинсвангеровского типа // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2007.— Спецвыпуск.— С. 365.
13. Кузнецова С.М. Клинические аспекты применения пентоксифиллина // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 2.— С. 62—67.
14. Мищенко Т.С., Харина Е.В. Трентал в лечении больных с острым ишемическим инсультом // Здоровье Украины.— 2008.— № 7/1.— С. 30—31.
15. Скворцова В.И. Лечение острого ишемического инсульта // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 1 (11).— С. 21—26.
16. Танашян М.М., Домашенко М.А. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях // Практична ангіологія.— 2007.— № 2 (7).— С. 47—50.
17. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства // Рус. мед. журн.— 2005.— Т. 13, № 12.— С. 2—7.
18. Adams H.P., Bendixen V.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke.— 2000.— Vol. 247.— P. 280—285.
19. Bamford J.M., Warlow C.P. Evolution and testing of the lacunar hypothesis // Stroke.— 1988.— Vol. 19.— P. 1074.
20. Dubois V., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // Neurology.— 2000.— Vol. 55.— P. 1621—1626.
21. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis // Brain.— 2003.— Vol. 126.— P. 424—432.
22. Inzitari D. Leukoaraiosis. An independent risk factor for stroke? // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 2071.
23. Jackson C., Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and non-lacunar infarcts // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P. 1331—1336.
24. Lammie G.A. Pathology of small vessel stroke // Br. Med. Bull.— 2000.— Vol. 56.— P. 296—306.
25. Schandene L., Vandenbussche P., Crusiaux et al. Differential effects of pentoxifylline on the production of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 by monocytes and T-cells // Immunology.— 1992.— Vol. 76.— P. 30—34.
26. Starr J.M., Wardlaw J., Ferguson K. et al. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.— 2003.— Vol. 74.— P. 70—76.
27. Sudlow C.L.M., Warlow C.P. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from an international collaboration // Stroke.— 1997.— Vol. 28.— P. 491—499.
28. Terai S., Hori T., Miake S. Mechanism in progressive lacunar infarction: a case report with magnetic resonance imaging // Arch. Neurol.— 2000.— Vol. 57.— P. 255—258.
29. Voisin T., Rous de Feneyrols A.R., Pavy Le Traon A. et al. Cognitive impairment after first lacunar stroke: clinical features and risk factors // Cerebrovasc Dis.— 2002.— Vol. 13 (suppl. 3).— P.297.
30. Ward A., Clissold S.P. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy // Drugs.— 1987.— Vol. 34.— P. 50—97.
31. Wardlaw J.M. What causes lacunar stroke? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.— 2005.— Vol. 76.— P. 617—619.
32. Wardlaw J.M., Doubal F., Armitage P.A. et al. Pathophysiology of lacunar stroke: a new mechanism? // Abstracts of 17th European stroke conference «Cerebrovascular Diseases».— 2008.— Vol. 25 (suppl. 2).— P. 57.
33. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S. et al. Is breakdown of blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 806—812.

О.Є. ДУБЕНКО, В.В. КУЛЬГЕЙКО, О.В. САРАЄВА, О.В. КОВТУНОВ,
Т.І. НЕСТЕРЕНКО, Л.В. ОЛЕЙНИК, В.М. КРИВЧУН, І.А. РАКОВА

Вазоніт у терапії лакунарного інсульту

Мета — вивчення клінічної ефективності препарату Вазоніт у хворих з ішемічним лакунарним інсультом.

Матеріали і методи. Обстежено 51 хворого з лакунарним інсультом, 26 з них на тлі базисного лікування отримували Вазоніт у дозі 600 мг на добу протягом п'яти тижнів, 25 хворих отримували аналогічне лікування без включення Вазоніту і становили групу порівняння. Оцінювали в динаміці тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, функціональне відновлення — за індексом Бартела, пізнавальну діяльність — за допомогою батареї тестів на лобну дисфункцію та тесту малювання годинника.

Результати. У групі хворих, які отримували Вазоніт, спостерігали значніше відновлення неврологічних функцій, розширення функціональних можливостей і поліпшення пізнавальної діяльності, ніж у групі порівняння.

Висновки. Застосування препарату Вазоніт у ранній відновлювальний період лакунарного інсульту є патогенетично обґрунтованим і може бути рекомендовано для лікування цих хворих.

Ключові слова: лакунарний інсульт, відновлення неврологічних функцій, пізнавальна діяльність, Вазоніт.

О.Е. DUBENKO, V.V. KULGEYKO, O.V. SARAEVA, O.V. KOVTUNOV,
T.I. NESTERENKO, L.V. OLEJNIK, V.M. KRIVCHUN, I.A. RAKOVA

Vasonit in treatment of the lacunar stroke

Purpose – to study the clinical efficacy of Vasonit in treatment of the patients with ischemic lacunar stroke.

Methods and subjects. 51 patients with lacunar stroke were examined. 26 of them received Vasonit 600 mg a day, the control group consisted of the rest 25 patients who received the same treatment without Vasonit. Dynamics of restoration of neurological function was estimated after five weeks by NIHSS scale and Bartel index, the cognitive function – by a frontal assessment battery and watch drawing test.

Results. Patients treated with Vasonit demonstrated more significant restoration of neurological functions, functional abilities extension and cognitive activity improvement than in patients of control group.

Conclusions. The results of this study allows to recommend the Vasonit in therapy of patients with lacunar stroke. As its usage is pathogenic substantiated.

Key words: lacunar stroke, restoration of neurological function, cognitive impairment, Vasonit.



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Современные подходы к холинергической фармакотерапии синдрома мягкого когнитивного снижения

Приведены механизмы действия, фармакокинетика, фармакологические особенности донепезила – ингибитора ацетилхолинэстеразы, который рассматривают как препарат выбора в патогенетической фармакотерапии синдрома мягкого когнитивного снижения.

Ключевые слова: синдром мягкого когнитивного снижения, холинергическая фармакотерапия, донепезил, Альмер.

Одной из актуальных проблем современной неврологии является ранняя диагностика и эффективная фармакотерапия начальных этапов когнитивных расстройств. Данная проблема давно вышла за рамки собственно гериатрии, поскольку первые проявления когнитивного дефицита сегодня диагностируют уже в 50—60-летнем возрасте. Хронический стресс, неблагоприятная экологическая ситуация, злоупотребление алкоголем — все это способствует существенному «омоложению» нарушений когнитивных функций. Особую актуальность упомянутые нарушения приобретают в рамках профилактики развития одной из основных форм нервной и психической патологии в современном обществе — болезни Альцгеймера (БА) и других форм деменций.

В настоящее время общепризнанным является мнение, что реальный успех в борьбе с БА (как и с деменциями в целом) достижим только при применении терапии на максимально ранней стадии заболевания, а еще вероятнее — при возможности фармакопрофилактики. И это, в свою очередь, со всей остротой ставит вопрос об объекте превентивного терапевтического вмешательства.

Как известно, процесс естественного («физиологического») старения характеризуется целым комплексом морфологических, функциональных, нейрохимических, молекулярно-биологических сдвигов в головном мозге, обуславливающих возрастное ухуд-

шение деятельности ЦНС [12]. Одним из наиболее характерных возраст-зависимых феноменов является ослабление когнитивных функций, как правило, умеренно выраженное и не носящее характер динамического, прогрессирующего процесса.

У части пожилых и старых людей развиваются более выраженные когнитивные расстройства, носящие характер прогрессивной множественной когнитивной недостаточности и отражающие гетерогенность когнитивных сдвигов с возрастом. Такая степень когнитивных расстройств получила название «мягкого когнитивного снижения» (mild cognitive impairments) [2, 4, 11, 15, 21].

Современная исследовательская концепция мягкого когнитивного снижения (МКС) возникла из-за необходимости идентифицировать категорию пациентов с таким ухудшением когнитивных функций, которое представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией и характеризуется повышенным риском развития деменции в течение 3—5-летнего периода [4].

Следует особо подчеркнуть, что в отличие от БА, относящейся к сфере профессиональной компетенции, в первую очередь, психиатров, пациенты с синдромом МКС изначально оказываются в поле зрения неврологов и терапевтов, преимущественно первичного звена. Поэтому именно от знания врачами первичного звена особенностей клини-

ческого течения, диагностики и фармакотерапии данного синдрома в значительной степени зависят прогноз заболевания и социальные перспективы конкретного пациента.

Проведенные к настоящему времени исследования [16] показывают, что когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие степени деменции, отмечены у 11—17 % лиц пожилого возраста и у 30—35 % лиц в возрасте старше 70 лет [2]. При этом риск развития синдрома МКС в возрасте старше 65 лет в течение одного года составляет 5 %, а за 4 года наблюдения — 19 %. В отличие от возрастной когнитивной дисфункции МКС — это прогрессирующее состояние, как правило, трансформирующееся в деменцию. Риск подобной трансформации составляет 10—15 % случаев в год [11]. Таким образом, своевременная диагностика возрастной когнитивной дисфункции и синдрома МКС и разработка методов терапии этих состояний являются весьма актуальными, поскольку позволяют улучшить социальную и бытовую адаптацию еще недементных, социально активных людей, а также отсрочить наступление деменции в случае синдрома МКС.

Проблема адекватной диагностики синдрома МКС и дифференциации его от естественного возрастного ослабления когнитивных функций в настоящее время интенсивно разрабатывается [2, 4, 7, 11, 23, 24]. На сегодняшний день отсутствуют надежные и специфические биохимические или нейроинтраскопические диагностические маркеры БА на ее доклинической стадии [4]. Предпринимаются попытки использовать с этой целью различные нейропсихологические методы, в частности оценки когнитивного дефицита по шкалам GDS (Global Deterioration Scale) и CDR (Clinical Dementia Rating) вместе с тщательным анализом клинической картины. Особенно важным дифференциально-диагностическим критерием МКС является прогрессивность когнитивных расстройств [11].

Таким образом, применение адекватной фармакотерапевтической стратегии при МКС может оказаться гораздо более эффективным, чем при манифестировавшей клинической картине БА. Затормозить нейродегенеративный процесс можно только с помощью специфической патогенетической фармакотерапии. При этом наиболее эффективным путем является воздействие на холинергические процессы в мозге.

Как известно, ведущим нейрхимическим механизмом развития данной формы патологии является выраженная дегенерация холинергических нейронов и, соответственно, значительное снижение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах [14, 20]. По современным представлениям, именно холинергическая медиация играет ведущую роль в регуляции процессов памяти и когнитивных функций [14], поэтому ослабление холинергических влияний непосредственно связано с основным кли-

ническим проявлением БА — синдромом слабоумия. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, количеством сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — основных морфологических признаков БА. Недавние экспериментальные данные свидетельствуют, что дефицит центральных холинергических систем может приводить к отложению в головном мозге патологического белка — β -амилоида в виде сенильных бляшек — одного из главных нейроморфологических субстратов БА. Повышение концентрации ацетилхолина в мозге, в свою очередь, способствует росту нейронов и увеличению количества синапсов, то есть оказывает выраженный нейропластический эффект [15].

Известно, что ослабление холинергических процессов в мозге является одним из наиболее характерных феноменов старения мозга, создающим тот фундамент, на котором развиваются как собственно возрастное снижение когнитивных функций, так и синдром МКС [3, 12, 14], поэтому холинергическую фармакотерапию можно рассматривать как обоснованное патогенетическое воздействие на механизмы развития как БА, так и МКС [1, 4, 5, 10, 18, 26].

Среди всех потенциальных методов активации холинергических процессов в мозге наиболее популярным на сегодняшний день является применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ). Высокая токсичность неселективных ИАХЭ (физостигмин, такрин) привели к созданию селективных ИАХЭ (донепезил, ривастигмин, галантамин), рассматриваемых в настоящее время как препараты выбора в лечении не только БА, но и синдрома МКС.

Среди них наибольшую доказательную базу с точки зрения эффективности и безопасности применения на самых ранних стадиях БА, патогенетически тесно связанных с синдромом МКС, имеет донепезил — пиперидиновое производное, селективно и обратимо ингибирующее АХЭ и обладающее высокой и избирательной тропностью к тканям головного мозга.

В отличие от других селективных ИАХЭ (ривастигмина, галантамина), донепезил является «чистым» ингибитором ИАХЭ без сопутствующего влияния на другие звенья холинергической медиации (пре- и постсинаптического) [9], вследствие чего его фармакологические и клинические эффекты можно считать более прогнозируемыми, что априори повышает безопасность проводимой терапии.

Сегодня считается доказанным воздействие донепезила на ведущие механизмы развития когнитивной недостаточности, а именно:

- 1) повышение синаптической концентрации ацетилхолина в результате уменьшения его распада способствует активации рецептор-эффекторных процессов в холинергическом синапсе и, соответственно, нормализации функций мозга, опос-

редуемых холинергическими воздействиями, в первую очередь, когнитивных процессов;

2) нормализация характерного для старения нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС и, в частности, устранение гиперактивности глутаматэргических процессов, играющих ведущую роль в формировании когнитивного дефицита как при синдроме МКС, так и при БА;

3) усиление перфузии мозга за счет сопутствующего вазодилатирующего эффекта, наличие прямого антиоксидантного действия, благоприятное воздействие на нейропластические механизмы.

То есть, донепезил имеет комплекс сопутствующих фармакологических эффектов, играющих важнейшую роль в реализации его многогранного нейропротекторного действия [8, 10, 19, 22].

При клиническом изучении донепезила было выявлено, что данный препарат, прежде всего, улучшает внимание и регуляторные когнитивные процессы, связанные с функцией лобных долей. При этом улучшаются все виды памяти (оперативная, краткосрочная, долгосрочная), зрительно-пространственные и речевые функции [9, 25]. Таким образом, донепезил, в первую очередь, влияет именно на те функции мозга, ослабление которых является клинической основой синдрома МКС.

Первые проявления клинического эффекта донепезила отмечают уже на 4-й неделе лечения [6]. Состояние больного продолжает улучшаться в среднем в течение 3—4 месяцев, а стабилизация функций сохраняется около 12 месяцев (у отдельных пациентов — до нескольких лет).

Важно подчеркнуть, что чем раньше начата терапия донепезилом, тем больше шансов на долговременность его эффектов, тем успешнее профилактика трансформации синдрома МКС в клинически выраженную форму БА [22].

Эффективность донепезила в отношении стабилизации когнитивных функций доказана не только в относительно кратковременных исследованиях (6 месяцев), но и в более долговременной открытой фазе исследований (до 5 лет) [25].

К ценным в клиническом плане фармакокинетическим характеристикам донепезила следует отнести почти 100 % биодоступность; линейный характер накопления в плазме, что позволяет изначально предсказать возможную плазменную концентрацию; а также период полувыведения, составляющий 70 ч, что, в отличие от прочих ИАХЭ, позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и, соответственно, улучшает комплаенс в процессе лечения, особенно длительного [6, 27].

Прогнозируемость фармакотерапевтических эффектов является одним из важнейших преимуществ донепезила, что позволяет обоснованно оценивать результаты лечения и принимать решение о целесообразности его дальнейшего продолжения.

Следует учитывать тот факт, что до настоящего времени надежные предикторы эффективности ан-

тидементных средств не удалось выявить. Поэтому первоначальную оценку их эффективности у всех пациентов необходимо проводить в процессе пробной терапии в течение 3—6 месяцев. В случаях положительного эффекта препарата необходим длительный, часто многолетний прием данного средства (при условии его удовлетворительной переносимости). Контроль эффективности долгосрочной базисной терапии следует проводить каждые 6 месяцев [9, 13, 17].

Эффективность донепезила, как и всех ИАХЭ, в пределах терапевтического диапазона является дозозависимой, поэтому для получения максимально возможного эффекта следует стремиться к его наивысшей рекомендуемой дозе. В связи с этим при применении донепезила, как и большинства нейро- и психотропных средств, необходимо титрование дозы, то есть переход от стартовой дозы 5 мг, принимаемой в течение 4—6 недель (срок достижения равновесных концентраций препарата в плазме), к дозе 10 мг — максимальной рекомендуемой дозе, являющейся одновременно и поддерживающей дозой. Превышение данной дозы, как правило, не приводит к существенному усилению клинического эффекта, в то время как вероятность побочного действия значительно возрастает.

Донепезил характеризуется наиболее простой схемой титрования дозы из всех ИАХЭ, что следует рассматривать как фактор, существенно повышающий комплаенс в процессе лечения.

К другим клиническим преимуществам донепезила следует отнести:

1) отсутствие необходимости мониторинга функций печени из-за отсутствия гепатотоксичности препарата;

2) отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста ввиду отсутствия возрастных изменений фармакокинетических параметров;

3) относительно низкий потенциал межлекарственного взаимодействия, что существенно повышает безопасность лечения в условиях полипрагмазии при сопутствующей соматической и/или психической патологии, почти всегда наблюдающейся у пациентов пожилого возраста.

Что касается побочных эффектов при лечении донепезилом, то все они преимущественно связаны с проявлениями гиперактивации холинергических систем ЦНС и организма в целом. Их можно разделить на две основные группы:

1) возникающие на этапе титрования дозы (в основном нарушения со стороны пищеварительного канала — тошнота, рвота, диарея, диспепсия, а также анорексия, слабость, головокружение); в большинстве случаев они бывают легкими или умеренными и носят преходящий характер;

2) возникающие на этапе поддерживающей терапии (в основном нарушения со стороны ЦНС — возбуждение, инсомния, тревожность; со стороны сердечно-сосудистой системы — брадикардия, на-

рушения проводимости миокарда; мышечные спазмы) [4, 17].

С целью профилактики побочных эффектов рекомендуется постепенное титрование дозы, прием препарата во время или после еды.

Особую осторожность следует проявлять у пациентов с синдромом слабости синусового узла или блокадой сердца, недавно возникшей язвой желудка, тяжелым обструктивным поражением легких, бронхиальной астмой, когда активация холинергических процессов может ухудшить соматическую симптоматику.

Таким образом, сегодня донепезил следует рассматривать как препарат выбора в патогенетической фармакотерапии синдрома МКС. Этому способствуют следующие обстоятельства:

1) патогенетичность клинико-фармакологического воздействия на основные механизмы развития данного синдрома;

2) доказанная клиническая эффективность относительно влияния на выраженность когнитивных нарушений;

3) удовлетворительный уровень безопасности;

4) высокая степень достижения комплайенса;

5) возможность длительного амбулаторного применения.

Сегодня единственным препаратом донепезила, представленным на отечественном фармацевтическом рынке, является препарат Альмер производства компании «Актавис», выпускаемый в форме таблеток по 5 мг и 10 мг. Наличие двух дозовых форм препарата позволяет оптимально проводить титрование дозы и обеспечивать различные дозовые режимы на разных этапах терапии.

Таким образом, в настоящее время донепезил (Альмер) позволяет обеспечить патогенетическую нейропротекторную фармакотерапию начальных проявлений когнитивного дефицита.

Литература

1. Бачинская Н.Ю. Холинергическая терапия при болезни Альцгеймера // Семейна мед.— 2004.— № 2.— С. 54—57.
2. Бачинская Н.Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста // Журн. АМН України.— 2004.— Т. 10, № 3.— С. 555—562.
3. Бурчинский С.Г. Современные подходы к фармакотерапии сенильных деменций // Вісн. фармакол. фарм.— 2005.— № 1.— С. 17—21.
4. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера.— М.: Пульс, 2003.— 320 с.
5. Дзеружинская Н.А., Сыропятов О.Г. Современные подходы к лечению болезни Альцгеймера в пожилом и старческом возрасте // Пробл. старения и долголетия.— 2003.— Т. 12, № 4.— С. 426—437.
6. Жариков Г.А., Калинин Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Опыт применения арисепта (донепезила) в лечении болезни Альцгеймера // Болезнь Альцгеймера и старение.— М.: Пульс, 2003.— С. 76—87.
7. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте // Рус. мед. журн.— 2004.— № 10.— С. 573—576.
8. Левада О.А. Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // НейроNews.— 2006.— № 1.— С. 18—22.
9. Левин О.С. Принципы долговременной терапии деменций // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 24.— С. 1772—1779.
10. Маньковский М.Б., Бачинська Н.Ю., Демченко О.В. та ін. Сучасні підходи до лікування хвороби Альцгеймера // Актуальні проблеми когнитивних порушень при старінні: Мат. наук.-практ. семінару (Київ, 20—21 квітня 2006 р.) — К., 2006.— С. 52—73.
11. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение // Журн. невропатол. психиатр.— 2006.— Т. 106, № 11.— С. 33—38.
12. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса.— Л.: Наука, 1991.— 277 с.
13. Alzheimer's disease: advances in etiology, pathogenesis and therapeutics.— N.Y.: John Wiley & Sons, 2001.— 852 p.
14. Bartus R.T., Dean P.K., Beer T. Cholinergic hypothesis of memory disorders // Science.— 1982.— Vol. 217.— P. 408—417.
15. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review // Int. J. Geriatr. Psychiat.— 2004.— Vol. 19.— P. 313—319.
16. DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study of Aging // J. Am. Geriatr. Soc.— 2000.— Vol. 48.— P. 775—782.
17. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective pharmacological management of Alzheimer's disease // Am. J. Med.— 2007.— Vol. 120.— P. 388—397.
18. Gauthier S. Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives // Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.— 2001.— Vol. 25.— P. 73—89.
19. Gauthier S., Emre M., Farlow M.R. et al. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors // Curr. Med. Res. Opin.— 2003.— Vol. 19.— P. 707—714.
20. Hock C. Biochemical aspects of dementia // Dial. Clin. Neurosci.— 2003.— Vol. 5.— P. 27—34.
21. Levy R. Aging-associated cognitive decline // Int. Psychogeriatr.— 1994.— Vol. 6.— P. 63—68.
22. Mendez M.F., Cummings J.L. Dementia.— Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003.— 654 p.
23. Morris J.C. The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules // Neurology.— 1993.— Vol. 43.— P. 2412—2413.
24. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol.— 1999.— Vol. 56.— P. 303—308.
25. Rogers S.L., Doody R.S., Pratt R.D. et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study // Eur. Neuropharmacol.— 2000.— Vol. 10.— P. 195—203.
26. Sherwin B. Mild cognitive impairment: potential pharmacological treatment option // J. Amer. Geriatr. Soc.— 2000.— Vol. 48.— P. 431—441.
27. Yamanishi Y., Ogura H., Kosasa T. et al. Inhibitory action of E2020, a novel acetylcholinesterase inhibitor, on cholinesterase: comparison with other inhibitors // Basic, Clinical, and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Vol. 2.— N.Y.: Plenum Press, 1990.— P. 409—413.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

Сучасні підходи до холінергічної фармакотерапії синдрому м'якого когнітивного зниження

Наведено механізми дії, фармакокінетику, фармакологічні властивості донепезилу — інгібітора ацетилхолінестерази, який розглядають як препарат вибору в патогенетичній фармакотерапії синдрому м'якого когнітивного зниження.

Ключові слова: синдром м'якого когнітивного зниження, холінергічна фармакотерапія, донепезил, Альмер.

S.G. BURCHINSKIY

Up-to-date tendencies of cholinergic pharmacotherapy of soft cognitive diminishing syndrome

The article deals with action mechanisms, pharmacokinetics, pharmacological properties of donepezil – inhibitor of acetylcholine, that is considered to be the medication of choice in pathogenetic pharmacy of soft cognitive diminishing syndrome.

Key words: soft cognitive diminishing syndrome, cholinergic pharmacotherapy, donepezil, Almer.



О.Є. ЮРИК

*доктор медичних наук, професор,
завідувач лабораторії нейроортопедії і проблем болю
ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України»*

До проблеми ревматоїдного артриту й остеоартрозу: діагностика, класифікація, терапія

Передмова до статті Г.В. Дзяка та співавт.

«Мелоксикам у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз»

Поширеність ревматичних захворювань суглобів серед дорослого населення в різних країнах коливається від 0,6 до 1,5 %. Неспецифічні запальні захворювання опорно-рухового апарату вражають осіб переважно молодого віку. Тому залишається актуальним питання ранньої діагностики та лікування цих захворювань. Невідомий також причинний агент, який зумовлює розвиток цієї складної патології.

Останніми роками у вирішенні проблеми остеоартрозу та ревматоїдного артриту досягнуто певних успіхів. Вивчено клінічні форми цих захворювань, ураження внутрішніх органів, стан реактивності організму, імунологічні порушення, запропоновані і апробовані нові лікарські форми, доведено ефективність комплексного і багатетапного лікування тощо. Однак низка питань, що стосуються зниження активності процесу за різних варіантів перебігу ревматичних захворювань суглобів, комплексного терапевтичного та ортопедо-хірургічного лікування, профілактики розвитку контрактур та формування дискордантних установок кінцівок, анестезіологічного забезпечення операцій, реабілітації, профілактики рецидивів захворювання, розроблені недостатньо. Існуючі засоби консервативної терапії, зокрема санаторне лікування, часто не дають змоги відновити функцію суглобу і запобігти його подальшому руйнуванню.

Об'єктивна оцінка патологічного процесу як в організмі, так і в кожному суглобі і в кінцівці окремо, відображена в існуючих класифікаціях. За кордоном здебільшого використовують класифікацію Американської ревматологічної асоціації, яка відображує тільки рентгенологічну картину динаміки змін у суглобах. В Україні поширена клініко-рен-

тген-морфологічна класифікація змін у суглобах (зокрема при ревматоїдному артриті), запропонована Є.Т. Скляренко і В.І. Стецулою (1973—2003). Ця класифікація чітко характеризує патологічний процес, відображуючи динаміку патологічних змін у суглобах за стадіями та фазами. I стадія — синовіїт (гострий, підгострий та хронічний). У II стадії (продуктивно-деструктивний панартрит) виділяють три фази: 1-ша — ексудативно-проліферативна, 2-га — проліферативно-деструктивна, 3-тя — деструктивно-склеротична. У III стадії (анкілозування) виділяють дві фази: 1-ша — фіброзний анкілоз, 2-га — кістковий анкілоз.

У патогенетичних механізмах розвитку неспецифічних запальних процесів суглобів важливу роль відіграє нейрогуморальний ланцюг цих реакцій. Але останнім часом про це мало згадують.

Нами проведено прицільне вивчення вегетативно-трофічних порушень м'яких тканин, що оточують периферійні суглоби нижніх кінцівок (насамперед колінний суглоб), у 42 пацієнтів з ревматоїдним артритом на ранніх стадіях захворювання (Юрик О.Є., Бабко А.М., 2002), оскільки вони мають велике значення у маніфестації та розвитку цього процесу. Відомо, що ушкодження колінних суглобів при ревматоїдному артриті спостерігається приблизно у 70 % випадків і є найпоширенішою причиною втрати працездатності внаслідок ушкодження опорно-рухового апарата (Герасименко С.І., 1997, 2004).

У результаті проведених досліджень було виявлено, що за характером вегетативно-трофічних розладів I стадії ревматоїдного артриту можна виділити дві фази.

На першій фазі ревматоїдного артриту трофічні порушення спостерігали переважно у ділянці ко-

лінного суглоба. Біль мав змінний характер: зникав на деякий час після тривалого перебування пацієнта в ліжку. При цьому м'які тканини, що оточують суглоб, ставали набряклими, пастозними, гіперемованими. Біль у м'язах мав переважно локальний характер. Тест бімануальної діагностики синовіїту колінних суглобів був негативним або слабо позитивним. У пацієнтів у зоні ушкодженого суглоба діагностувалося помірне підвищення колінного рефлексу. Дермографізм над ушкодженим суглобом ставав яскраво-червоним, виникав через 5—7 с після нанесення подразнення і зберігався протягом 3—4 хв. Проба на ішемію та гіперемію хворої кінцівки була в межах норми і виникала через 30—35 с.

При безконтактній тепловізійній термодіагностиці спостерігали локальне підвищення температури покриву шкіри в зоні ушкодженого колінного суглоба в межах 32,2—34,5 °С. Контури запального вогнища були чіткими, рівномірними, строго відповідали анатомічній зоні проекції колінного суглоба. Коefіцієнт термоасиметрії становив 1,2—2,2 °С.

Першу фазу I стадії ревматоїдного артриту ми назвали фазою локальних (місцевих) нейротрофічних змін ревматоїдного артриту.

Нами вперше виділена друга фаза I стадії ревматоїдного артриту. У хворих з цією фазою характер болю у колінному суглобі змінювався на стійкий, постійний. Купірувався знеболювальними препаратами та іммобілізацією колінного суглоба. М'язовий біль поширювався на чотириголовий м'яз, м'язи гомілки. М'язи хворої кінцівки починали втрачати свій тонус. Зростала загальна слабкість. Підвищувалася загальна температура тіла. Зростали ШОЕ та лейкоцитоз крові. Тест бімануальної діагностики був позитивним у всіх пацієнтів з цією фазою захворювання. Різко підвищувався колінний рефлекс у ділянці ушкодженого суглоба та помірно підвищувалися ахіловий і підшовний рефлекси на хворій кінцівці. Після нанесення подразнення на шкірні покриви над ушкодженим колінним суглобом з'являвся розлитий, червоний дермографізм. Краї його ставали нерівними, фестончатими. Він зберігався протягом 5—6 хв. Виникала гіперестезія з гіперпатичним компонентом за типом «шкарпетки» в дистальному відділі хворої кінцівки. Проба на ішемію та гіперемію у хворій кінцівці запізнювалася і з'являлася лише через 50—70 с.

При безконтактній тепловізійній термодіагностиці діагностувалося підвищення температури поверхні шкіри над колінним суглобом у межах 33,4—35,0 °С. Контури вогнища запалення набували гетерогенної структури, мали нерівні краї. На цій фазі процесу констатували зниження температури поверхні шкіри в дистальних відділах кінцівок за типом «шкарпетки» до 28,0—29,6 °С.

Другу фазу I стадії ревматоїдного артриту ми назвали фазою регіонарних нейротрофічних змін.

У хворих з першою фазою II стадії ревматоїдного артриту біль починав чітко фокусуватися в ушкодженому суглобі. Суглоб збільшувався в об'ємі. Починала формуватися контрактура цього суглоба. Тест бімануальної діагностики ставав різко позитивним. М'язи хворої кінцівки були гіпотонічними, гіпотрофічними. Знижувалися колінний, ахілів та підшовний рефлекси хворої кінцівки. Больова чутливість знижувалася за типом «шкарпетки». Дермографізм над хворим колінним суглобом мав вишнево-синювате забарвлення, з ознаками набряку шкірних покривів. Запізнювалася проба на ішемію та гіперемію в хворій кінцівці до 60—90 с.

При безконтактній тепловізійній термодіагностиці на цій фазі процесу починав діагностуватися симптом «термоампутації» дистальних відділів ніг. Температура шкіри над колінним суглобом знижувалася до 26,2—28,0 °С. Виникали вогнища гіпертермії в зоні проекції остистих відростків та у паравертебральних ділянках спини, переважно над зоною проекції поперекового потовщення спинного мозку.

Першу фазу II стадії ревматоїдного артриту ми назвали фазою сегментарних нейротрофічних порушень ревматоїдного артриту.

Отже, комплексне клінічне обстеження хворих з ревматоїдним артритом на ранніх стадіях перебігу захворювання дало нам змогу вперше виділити нові вегетативно-трофічні фази перебігу цього процесу.

Ми вивчали також характер змін у діяльності нервової системи на пізніших стадіях перебігу ревматоїдного артриту — у 61 пацієнта з ревматоїдним артритом II та III стадій (Юрик О.Є., Юрик Н.Є., 2003). Явища монокорінцевої симптоматики в шийному, грудному чи попереково-крижовому відділах хребта були діагностовані у 17 хворих з ревматоїдним артритом, у яких була також груба патологія з боку опорно-рухового апарату; у 9 пацієнтів з ревматоїдним артритом спостерігали полірадікулярний синдром.

Центральне місце у комплексній дії на патологічний процес посідає медикаментозна терапія. Залежно від механізму дії медикаментозні засоби, які використовують для лікування ревматичних захворювань суглобів, поділяють на дві групи: протизапальні та імунорегулюючі. Із усіх медикаментозних засобів, що застосовуються при лікуванні неспецифічних запальних захворювань суглобів, найбільша частка припадає на нестероїдні протизапальні препарати. Пошук нових препаратів цієї групи, які б не мали виражених побічних ускладнень з боку внутрішніх органів, кровотворної системи тощо, досі триває. Тому значний інтерес становить стаття Г.В. Дзяка та співавторів, які провели комплексне дослідження застосування мелоксикаму в консервативному лікуванні хворих з ревматоїдним артритом і остеоартрозом.



Г.В. ДЗЯК, Т.А. СИМОНОВА,
М.Г. ГЕТЬМАН, Л.С. ПРЯЖНИКОВА,
Л.М. ЛУК'ЯНЕНКО, І.В. ЦИБУЛЬСЬКА

Дніпропетровська державна медична академія
Дорожня клінічна лікарня на ст. Дніпропетровськ
Придніпровської залізниці

Мелоксикам у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз

Мета — вивчення ефективності та безпечності застосування мелоксикаму у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит (РА) та остеоартроз (ОА).

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 18 пацієнтів з РА та 22 — з ОА. Верифікацію діагнозу проводили відповідно до критеріїв Американської ревматологічної асоціації. Як базисну терапію хворі на РА отримували метотрексат у дозі 7,5 мг на тиждень та Делагіл у дозі 250 мг на добу. В перші три дні призначали ін'єкційну форму мелоксикаму — 15 мг/1,5 мл на добу внутрішньом'язово, потім упродовж 11 днів — перорально по 15 мг 1 раз на добу. Клініко-лабораторні дослідження проводили перед початком лікування та після нього. Ефективність лікування оцінювали лікар та пацієнт за 4-бальною шкалою: 0 — ефект відсутній, 1 — незначний ефект, 2 — помірний, 3 — виражений ефект.

Результати. Позитивний ефект лікування мелоксикамом зафіксовано у 66,6 % хворих з I—II стадією активності РА та у 86,3 % хворих на ОА: виражений ефект — у 16,6 % хворих на РА та у 32 % — на ОА, помірний — відповідно у 33,3 та 36,4 %, незначний — у 16,6 та 18,2 %. Під час лікування зареєстровано 1 випадок появи больового синдрому в епігастральній ділянці, який зник після призначення інгібітора протонної помпи, і 1 випадок кропив'янки в ділянці нижніх кінцівок у пацієнта з гіперсенситивним васкулітом в анамнезі.

Висновки. Отримані результати підтвердили високу ефективність і добру переносність мелоксикаму. Застосування цього препарату для лікування РА та ОА сприяє зменшенню вираженості больового синдрому, поліпшенню функціонального стану опорно-рухового апарату. У хворих на ОА з помірно вираженими явищами синовіту зафіксовано виражений знеболювальний та протизапальний ефект препарату. Мелоксикам можна рекомендувати для широкого використання в ревматологічній практиці як селективного інгібітора циклооксигенази-2.

Ключові слова: остеоартроз, ревматоїдний артрит, мелоксикам, запалення.

Найважливішою медико-соціальною проблемою сучасної медицини є терапія ревматичних захворювань суглобів, з яких найчастіше трапляються остеоартроз (ОА) та ревматоїдний артрит (РА). Важливість проблеми зумовлена поширеністю цих захворювань, тенденцією до зростання рівня захворюваності, хронічним перебігом, що призводить до втрати працездатності та інвалідизації. Частота випадків РА в Україні становить 284,23 на 10 000 дорослого населення, а ОА — 6400. Прогресування захворювань призводить до інвалідизації 50 % хворих на РА з п'ятирічним анамнезом та 11,5 % хворих на ОА. Артрити значно знижують рівень життя пацієнтів похилого віку.

Лікування хворих на РА та ОА є актуальною проблемою сучасної ревматології. Крім базисної

терапії цих захворювань, у клінічній практиці широко застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які мають виражену протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію [4, 5]. До 50 % пацієнтів з РА та ОА систематично приймають НПЗП через біль та запалення.

Стойкий хронічний перебіг ревматичних захворювань суглобів потребує тривалого, а іноді і безперервного використання цих препаратів, що зумовлює високий ризик виникнення побічних ефектів. Найбільше значення мають ураження слизової оболонки травного каналу [2]. Факторами ризику розвитку побічних ефектів при лікуванні НПЗП є: наявність патології травного каналу в анамнезі, прийом високих доз НПЗП, одночасне використання інших НПЗП та глюкокортикоїдів,

тривалий прийом НПЗП, терапія антикоагулянтами та антиагрегантами [6]. Особливо високий ризик розвитку побічних ефектів — у осіб похилого віку, які становлять основний контингент хворих на ОА.

Як відомо, протизапальний ефект НПЗП зумовлений, насамперед, пригніченням активності циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти — попередника простагландинів [1].

НПЗП — це група фармакологічно різномірних препаратів, особливий інтерес серед яких становлять селективні інгібітори ЦОГ-2, оскільки їх протизапальна, анагетична та жарознижувальна дія пов'язана зі здатністю блокувати ЦОГ-2. Найчастіше побічні ефекти (ураження травного каналу, нирок, порушення агрегації тромбоцитів) пов'язані зі здатністю пригнічувати активність ЦОГ-1. Було створено новий клас НПЗП — селективні інгібітори ЦОГ-2, використання яких дає змогу підвищити безпечність протизапальної та анагетичної терапії ревматологічних захворювань.

Моваліс (мелоксикам) — це НПЗП класу енолієвої кислоти, який має протизапальну, анагетичну та жарознижувальну дію, що зумовлено властивістю препарату інгібувати біосинтез простагландинів — медіаторів запалення.

Більш безпечний механізм дії препарату пояснюється селективним інгібуванням ЦОГ-2.

Мелоксикам добре абсорбується з травного каналу при пероральному застосуванні, абсолютна біодоступність препарату становить 89 %. Одночасне вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. Концентрації лікувального препарату при застосуванні перорально в дозах 7,5 та 15 мг на добу є дозозалежними.

Стабільні концентрації досягаються на 3—5-ту добу. Тривале застосування препарату (понад 1 рік) не призводить до збільшення концентрації у крові порівняно з первинно досягнутим рівнем. Понад 99 % мелоксикаму зв'язується з білками плазми. Мелоксикам проникає до синовіальної рідини, його концентрація там приблизно на 50 % менша, ніж у плазмі. Екскреція мелоксикаму відбувається здебільшого у формі метаболітів, менше 5 % добової дози виділяється у незмінному вигляді з калом, невелика кількість — із сечею. Період напіввиведення становить 20 год. Печінкова та ниркова недостатність практично не впливають на фармакокінетику мелоксикаму. Плазмовий кліренс становить 8 мл/хв. Кліренс знижується у людей похилого віку.

Мета дослідження — вивчення ефективності та безпечності застосування мелоксикаму у комплексному лікуванні хворих на РА та ОА.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 18 пацієнтів з РА та 22 — з ОА. Верифікацію діагнозу проводили відповідно до критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1990). У групі хворих на РА середній

вік становив ($51,7 \pm 4,7$) року, тривалість захворювання — ($4,8 \pm 1,2$) року. Жінок було 14, чоловіків — 4. Серопозитивний варіант зафіксовано у 10 хворих, серонегативний — у 8, II ступінь активності — у 15, III — у 3, II рентгенологічну стадію — у 14 та III — у 4. Як базисну терапію хворі на РА отримували метотрексат у дозі 7,5 мг на тиждень та Деллагіл у дозі 250 мг на добу.

У групі хворих на ОА було 19 жінок та 3 чоловіки, у яких виявлено ураження колінних суглобів (гонартроз). Середній вік — ($62,3 \pm 4,8$) року, тривалість захворювання — ($5,3 \pm 4,3$) року. II рентгенологічну стадію діагностовано у 17 хворих і III — у 5. Всі хворі на ОА скаржилися на больовий синдром різного ступеня вираженості, що супроводжувався явищами синовіту.

Критеріями виключення з дослідження були: 1) наявність підвищеної чутливості до НПЗП; 2) виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки; 3) порушення функції печінки (підвищення активності аспартатамінотрансферази більш ніж у двічі вище верхньої межі норми); 4) порушення функції нирок; 5) супутня терапія іншими НПЗП; 6) супутня терапія антикоагулянтами.

Критеріями ефективності лікування у хворих на РА були: тривалість ранкової скутості, суглобовий, запальний та больовий індекси, функціональний тест Лі, оцінка вираженості болю за 10-сантиметровою візуальною шкалою.

Критеріями ефективності лікування у хворих на ОА були: больовий індекс, індекс Лекена для гонартрозу, об'єм руху в суглобах, виміряний за допомогою гоніометра за методом нейтрального нуля, оцінка вираженості болю за 10-сантиметровою візуальною шкалою.

Активність запального процесу також оцінювали за даними лабораторних досліджень: ШОЕ, вміст С-реактивного білка, білкових фракцій.

Для контролю можливого токсичного впливу препарату на печінку та нирки вивчали активність амінотрансфераз, рівень сечовини, креатиніну, проводили загальний аналіз сечі.

Клініко-лабораторні дослідження проводили перед початком терапії та після 14-денного лікування мелоксикамом. У перших 3 дні призначали ін'єкційну форму препарату у дозі 15 мг/1,5 мл на добу внутрішньом'язово, потім протягом 11 днів — перорально по 15 мг 1 раз на добу.

Оцінку ефективності лікування здійснювали лікар та пацієнт за 3-бальною шкалою: 0 — немає ефекту, 1 — незначний ефект, 2 — помірний ефект, 3 — виражений ефект.

Результати та обговорення

Клінічна ефективність лікування мелоксикамом у хворих на РА з II ступенем активності процесу наведена в табл. 1.

Аналіз результатів лікування свідчить про достатньо виражену знеболювальну та протизапальну

Т а б л и ц я 1

Динаміка клінічних показників під впливом лікування у хворих на РА (II ступінь активності, n = 15)

Показник	До лікування	Після лікування
Тривалість ранкової скутості, хв	95,84 ± 9,44	49,08 ± 8,6
Суглобовий індекс	26,9 ± 1,6	14,3 ± 1,2*
Больовий індекс	28,5 ± 1,8	17,1 ± 1,3*
Запальний індекс	17,5 ± 1,1	10,1 ± 1,8*
Функціональний тест Лі	17,8 ± 0,6	12,6 ± 0,8*
Вираженість болю за 10-сантиметровою візуальною шкалою	8,7 ± 0,2	5,2 ± 0,6*

* Статистично достовірна різниця показників.

Т а б л и ц я 2

Динаміка клінічних показників під впливом лікування у хворих на ОА (n = 22)

Показник	До лікування	Після лікування
Індекс Лекена	17,8 ± 1,4	11,2 ± 1,5*
Об'єм руху в колінних суглобах (згинання)	122,3 ± 7,8	129,2 ± 5,2
Вираженість болю за 10-сантиметровою візуальною шкалою	6,5 ± 1,8	2,8 ± 1,4*
Больовий індекс	2,3 ± 0,6	0,7 ± 0,5*

* Статистично достовірна різниця показників.

дію мелоксикаму. Так, тривалість ранкової скутості значно зменшилася у 4 (26,6 %) хворих, у 8 (53,3 %) зафіксовано незначне зниження цього показника, у 3 (20,1 %) величина показників не змінилася. Зареєстровано зниження больового індексу у 9 хворих (60 %), запального — у 10 (66 %). Позитивну динаміку показника функціонального тесту Лі спостерігали у 11 (73,3 %) пацієнтів, у 4 (26,6 %) — цей показник не змінився.

Показник оцінки вираженості болю знизився на 6 балів у 4 (26,6 %) хворих, на 2—3 — у 8 (53,3 %). У 2 (13,3 %) пацієнтів відзначено нормалізацію ШОЕ, вмісту С-реактивного білка і білкових фракцій, у 6 (40 %) — тенденцію до нормалізації цих показників, у 7 (46,6 %) — істотної динаміки не виявлено.

У групі хворих на РА з III ступенем активності протягом 3—5-денного прийому мелоксикаму істотних змін вираженості больового та запального синдромів не спостерігали, що потребувало зміни тактики лікування.

Динаміку клінічних показників у групі хворих на ОА наведено в табл. 2. Відзначено позитивну динаміку індекса Лекена у 19 (86,3 %) пацієнтів — зниження середнього показника з $17,8 \pm 1,4$ до $11,2 \pm 1,5$. Об'єм згинання в колінному суглобі в нормі становить 130—150. У групі хворих на ОА цей показник після лікування практично досяг нормальних значень, що свідчить про позитивну динаміку. Об'єм згинання в колінних суглобах збільшився у 17 (77,3 %) осіб. Позитивну динаміку вираженості болю за 10-сантиметровою шкалою відзначено у 19 (86,3 %) хворих. Величина больового індексу знизилася також у 19 (86,3 %) хворих.

Лабораторні показники хворих на ОА у більшості випадків до лікування були в межах норми і після лікування не зазнали істотних змін. У період лікування мелоксикамом зареєстровано 1 випадок

появи больового синдрому в епігастральній ділянці, який зник після призначення блокатора протонної помпи. Відміни препарату не знадобилося. Також зареєстровано 1 випадок кропив'янки в ділянці нижніх кінцівок у пацієнтки з гіперсенситивним васкулітом в анамнезі.

Згідно з отриманими результатами, позитивний ефект лікування мелоксикамом відзначено у 12 (66,6 %) хворих на РА з II-III ступенем активності та у 19 (86,3 %) хворих на ОА: виражений ефект — відповідно у 3 (16,6 %) та 7 (32 %), помірний — у 6 (33,3 %) та 8 (36,4 %), незначний — у 3 (16,6 %) та 4 (18,2 %).

Аналіз отриманих результатів дає підстави стверджувати, що мелоксикам є високоефективним у пацієнтів, які страждають на РА з помірною активністю. Позитивний ефект зареєстровано у 12 (80 %) хворих з II ступенем активності РА.

Висновки

Лікування хворих на РА та ОА мелоксикамом підтвердило високу ефективність препарату. Застосування мелоксикаму в терапії РА та ОА сприяє зменшенню вираженості больового синдрому, поліпшенню функціонального стану опорно-рухового апарату.

Вираженіший знеболювальний та протизапальний ефект препарату спостерігали у хворих на ОА з помірно вираженими явищами синовіту.

Отримані результати свідчать також про добру переносність та безпечність мелоксикаму, що є підставою для широкого використання препарату в ревматологічній практиці як селективного інгібітора ЦОГ-2.

Тривала терапія інгібіторами ЦОГ-2 супроводжується ризиком виникнення побічних ефектів, що потребує моніторингу лікування. Такі препарати слід обережно призначати пацієнтам похилого віку з порушенням функції нирок, печінки та наявністю серцево-судинної недостатності.

Література

1. Коваленко В.Н. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програма лікування ревматологічних хворих / Під ред. Н.М. Шуба.— К., 2004.— 156 с.
2. Harris S.G., Kuss M., Hubbard R.C. Upper gastrointestinal safety evaluation of sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, meloxicam and placebo // *Clin. Ther.*— 2001.— Vol. 23 — P. 1422—1428.
3. Makarovski W., Zhao W.W., Bevirt T., Reckes D.P. Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor meloxicam in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen // *Osteoarthritis Carbilage.*— 2002.— Vol. 10 — P. 290—296.
4. Samad T.A., Moore K.A., Sapirstein A. Interleukin-1B-mediated induction of COX-2 in the CNS contributor to inflammatory pain hypersensitivity // *Nature.*— 2001.— Vol. 410.— P. 471—475.
5. Silverstein F.E., Faich J., Goldstein J.L. Gastrointestinal toxicity with anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial // *JAMA.*— 2000.— Vol. 284.— P. 1247 — 1255.
6. Smith C.J., Zhang Y. Kobilodt C.M. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-2 in inflammatory pain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1998.— Vol. 95.— P. 13343 — 13318.

Г.В. ДЗЯК, Т.А. СИМОНОВА, М.Г. ГЕТЬМАН,
Л.С. ПРЯЖНИКОВА, Л.Н. ЛУК'ЯНЕНКО, І.В. ЦЫБУЛЬСКАЯ

Мелоксикам в лечении больных ревматоидным артритом и остеоартрозом

Цель — изучение эффективности и безопасности применения мелоксикама в комплексном лечении больных ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 18 пациентов с РА и 22 — с ОА. Верификацию диагноза проводили в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации. В качестве базисной терапии больные РА получали метотрексат в дозе 7,5 мг в неделю и Делагил в дозе 250 мг в сутки. В первые 3 дня назначали инъекционную форму мелоксикама — 15 мг/1,5 мл в сутки внутримышечно, потом в течение 11 дней — перорально по 15 мг 1 раз в сутки. Клинико-лабораторные исследования проводили перед началом лечения и после него. Эффективность лечения оценивали врач и пациент по 4-балльной шкале: 0 — эффект отсутствует; 1 — незначительный эффект; 2 — умеренный эффект; 3 — выраженный эффект.

Результаты. Положительный эффект лечения мелоксикамом зафиксирован у 66,6 % больных с II-III стадией активности РА и у 86,3 % больных ОА: выраженный эффект — у 16,6 % больных РА и у 32 % больных ОА, умеренный — соответственно у 33,3 % и 36,4 %, незначительный — у 16,6 % и 18,2 %. Во время лечения зафиксирован 1 случай появления болевого синдрома в эпигастральной области, который исчез после назначения ингибитора протонной помпы, и 1 случай крапивницы в области нижних конечностей у пациента с гиперсенситивным васкулитом в анамнезе.

Выводы. Полученные результаты подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость мелоксикама. Применение этого препарата для лечения РА и ОА способствует уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению функционального состояния опорно-двигательного аппарата. У больных ОА с умеренно выраженными явлениями синовита зафиксирован выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект препарата. Мелоксикам можно рекомендовать для широкого использования в ревматологической практике как селективный ингибитор циклооксигеназы-2.

Ключевые слова: остеоартроз, ревматоидный артрит, мелоксикам, воспаление.

G.V. DZYAK, T.A. SYMONOVA, M.G. GET'MAN,
L.S. PRYAZHNIKOVA, L.M. LUK'YANENKO, I.V. TSYBUL'SKA

Meloxicam in treatment of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Purpose – to study the efficacy and safety of meloxicam application in complex treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).

Methods and subjects. 18 patients with RA and 22 patients with OA were examined. Diagnosis verification corresponded to American rheumatologic association. Patients had 7.5 mg of metotrexsat once a week and Delagyl – 250 mg daily. First 3 day the injection form of meloxicam application 15 mg/1.5 ml daily was used. Within following 11 days patients had peroral application – 15 mg daily. Examinations were carried out before and after the treatment. Efficacy was estimated in 4 points scale: 0 – absence of effect, 1 – light effect, 2 – mild effect, 3 – marked effect.

Results. Positive effect was notified in 66.6% of patients with II and III stage of RA activity and in 86.3% in patients with OA: marked effect – 16.6% RA and 32% OA, mild effect – 33.3% RA and 36.4% OA, light effect – 16.6% with RA and 18.2% with OA. There was 1 case of epigastric pain that disappears after the proton pump inhibitor application, and 1 case of urticaria of low extremities.

Conclusions. No steroidal anti-inflammatory drugs demonstrate powerful antiphlogistic and an analgesic effect and widely used in treatment of patients RA and OA. High efficiency of meloxicam, improvement of the functional state of support-motor apparatus, good bearableness are confirmed.

Key words: osteoarthritis, rheumatoid arthritis, meloxicam, inflammation.



Є.І. СЛИНЬКО¹, О.М. ХОНДА²,
О.М. КВАСНИЦЬКИЙ¹, В.М. ДЕРКАЧ³

¹ Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
АМН України, Київ

² Медичний інститут Української асоціації
народної медицини, Київ

³ Науково-виробниче підприємство «Інмед», Київ

Можливості лікування міжхребцевих кил шляхом протезування дисків рухомими протезами

Мета — підвищити ефективність хірургічного лікування кил міжхребцевих дисків.

Матеріали і методи. Оперативні втручання з приводу встановлення рухомих протезів міжхребцевих дисків виконано в 11 хворих з патологією поперекових дисків і у 7 — з патологією шийних.

Результати. Розроблено конструкцію рухомих протезів міжхребцевих дисків, проведено біомеханічні дослідження на експериментальних зразках протезів. Вивчено топографо-анатомічні співвідношення, необхідні розміри протезів дисків. Після оперативного втручання проведено клінічну оцінку результатів лікування і вивчено радіологічні особливості встановлених протезів дисків, їхні біомеханічні властивості.

Висновки. Доведено, що методика мікродискектомії з протезуванням міжхребцевих дисків рухомими протезами дає змогу уникнути післяопераційної нестабільності хребта, відновити фізіологічну мобільність оперованого хребетного сегмента, зменшити локальний больовий синдром, поліпшити трудову реабілітацію хворих.

Ключові слова: міжхребцеві диски, патологія, рухомі протези, протезування.

Останнім часом спостерігається тенденція до зростання кількості хворих з вираженими клінічними проявами дегенеративних процесів хребта та міжхребцевих дисків (спондиліоз, спондилоартроз, спондилолітез, стеноз хребтового каналу та міжхребцевих отворів), особливо на пізніх стадіях захворювання [3—6, 10]. Наслідки традиційних операцій дискектомії часто незадовільні. Оперативне втручання переважно сприяє лише зменшенню радикального больового синдрому [11]. Набагато ефективнішими є радикальна декомпресія нервових структур та протезування міжхребцевих дисків. При цьому традиційно застосовується методика протезування нерухомими протезами. Однак кістковий анкілоз, який при цьому утворюється, призводить до порушення функціональної мобільності оперованого хребтового сегмента, що може прискорити дегенеративні процеси на суміжних рівнях, посилити явища рахіалгії. Найперспективнішим вирішенням проблеми є протезування уражених міжхребцевих дисків рухомими протезами

[2, 9, 13]. Завдяки успіхам, досягнутим у розробці протезів великих суглобів, стала можливою розробка штучних рухомих протезів міжхребцевих дисків [1, 8]. Хірургія стає дедалі нетрадиційно резекційною, спрямованою не на видалення ураженого органа, а на поліпшення його структури та функції.

Мета роботи — поліпшення результатів лікування міжхребцевих кил шляхом створення штучних рухомих протезів міжхребцевих дисків, впровадження їх у клінічну практику, вдосконалення цієї методики на основі оцінки отриманих результатів.

Матеріали і методи

Запропонована нами конструкція рухомих протезів розроблена з інженерами науково-виробничого підприємства «Інмед». У подальшому вона була вдосконалена на 21 експериментальному зразку протезів міжхребцевих дисків, на яких виконані біомеханічні дослідження.

Технологія хірургічного встановлення рухомих протезів міжхребцевих дисків відпрацьована на

12 трупах. Проведено вивчення топографо-анатомічних співвідношень при підборі необхідних розмірів міжхребцевих дисків. Відповідно до отриманих результатів проведено модифікацію та вдосконалення конструкції міжхребцевих дисків.

Оперативне встановлення рухомих протезів міжхребцевих дисків виконано в 11 хворих з патологією дисків попереково-крижового відділу хребта та у 7 — з патологією шийних дисків. Після хірургічного втручання проведено клінічну оцінку результатів лікування та вивчено радіологічні особливості встановлених дисків (за допомогою рентгенографії, спіральної комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ)), їхні біомеханічні властивості.

Результати

Технологія та конструкція рухомих протезів міжхребцевих дисків

Метою розробки було створення протеза, конструкція якого дала б змогу відновити нормальні анатомічні та біомеханічні властивості міжхребцевого диска, рухливість в оперованому сегменті, запобігти зміщенню та висковзуванню рухомого протеза, а також нестабільності хребцевого сегмента, спричиненій самим протезом. У 2002—2003 рр. розроблені дві конструкції рухомих протезів дисків. Модель 2003 р. має деякі технічні доробки, які дали змогу уникнути хірургічних проблем при встановленні протеза (рис. 1).

Показання до встановлення рухомих протезів міжхребцевих дисків у шийному та поперековому відділах хребта

Встановлення рухомих протезів дисків показано у випадках лікування хворих із різноманітною патологією міжхребцевих дисків без порушення анатомічних, фізіологічних, біомеханічних властивостей зв'язкового апарату хребетного стовпа. Це, насамперед, стосувалося випадків грубого спондиліозу, зменшення міжхребцевих отворів та компресії в них нервових корінців, необхідності повторного хірургічного втручання при патології міжхребцевих дисків, розвитку початкових явищ спондилістезу.

При опрацюванні методики та вивченні результатів протезування показання можуть бути розширені для хворих з типовими килами міжхребцевих дисків. При широкому погляді на проблему хірургічного лікування кил міжхребцевих дисків можна вважати, що будь-яке втручання на диску призводить до порушення його структурно-функціональних властивостей і потребує протезування міжхребцевих дисків, яке б могло повністю відновити біомеханічні властивості оперованого сегмента.

Нами відпрацьована хірургічна техніка встановлення рухомих протезів міжхребцевих дисків з переднього доступу в шийному та з переднього і заднього доступу в поперековому відділі хребта.

Результати хірургічного протезування міжхребцевих дисків у шийному та поперековому відділах хребта

Результати протезування міжхребцевих дисків оцінювали клінічно, з урахуванням відновлення працездатності, регресу неврологічної симптоматики, больового синдрому. Обов'язково оцінювали дані післяопераційних КТ, МРТ, рентгенографії, вивчали біомеханічні особливості протеза при функціональній рентгенографії. Оцінку проводили перед виписуванням хворих та при кожному амбулаторному зверненні хворих.

Клінічно в усіх хворих спостерігали повний регрес радикального больового синдрому, рахіалгії, стато-динамічних порушень. Усі хворі, крім одного, повернулися до трудової діяльності. В одного хворого зафіксовано глибокий нижній парапарез, майже до плегії, велику килу С₅—С₆ диска та спричинену нею мієлопатію. Після операції у нього спостерігали регрес неврологічної симптоматики, проте до трудової діяльності хворий не зміг повернутися.

За даними МРТ та КТ, у хворих після операції були відсутні кили дисків у ділянці хірургічного втручання, сам протез компресії нервових структур у жодному випадку не спричинив, у порожнину каналу хребта та міжхребцевих отворів не заходив. У випадку, наведеному на рис. 2—9, проведено пов-

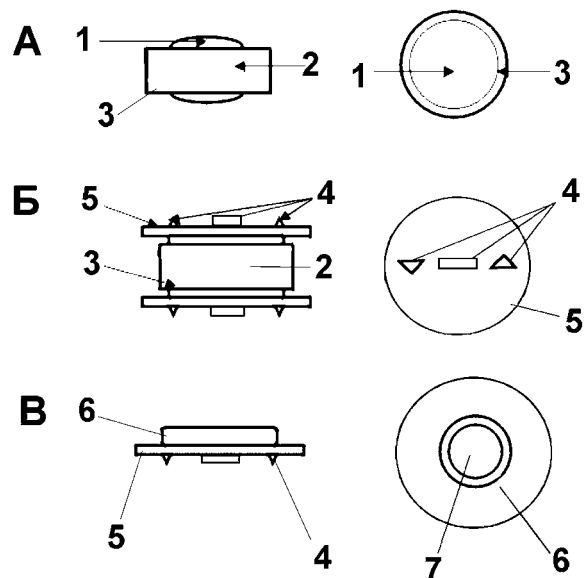


Рис. 1. Конструкція протеза міжхребцевого диска 2003 р. А — конструкція рухомого хіруленового вкладиша, Б — конструкція протеза в зібраному вигляді (вигляд спереду і зверху), В — конструкція титанових пластин: 1 — напівсферична поверхня рухомого вкладиша; 2 — рухомий вкладиш; 3 — бортик на рухомому вкладиші; 4 — шипи на металевих пластинах; 5 — металеві пластини; 6 — бортик на металевих пластинах; 7 — сферичні заглиблення на робочій поверхні металевих пластин

ний спектр обстеження та документування. У хворого видалено диск C_5 — C_6 , у порожнину встановлено протез. Проведено серію досліджень (функціональна рентгенографія, спіральна КТ), які підтвердили не тільки технологічне встановлення диска, а і його функціональну мобільність.

Після встановлення рухомого протеза диска у поперековому відділі хребта також вдалося добитися адекватного позиціонування протеза. Динамічна рентгенографія підтвердила стабільне положення протеза, його зміщень жодного разу не виявлено (рис. 16).

На рис. 10—15 наведено інший цікавий випадок поєднання кили C_5 — C_6 та компресії і дислокації хребцевої артерії на рівні C_4 — C_5 . Показано адекватне положення протеза та декомпресію хребтової артерії. Хірургічне втручання полягало у дискотомії, протезуванні диска, фораміотомії C_3 — C_6 з виділенням хребцевої артерії та видаленням унковертебральних остеофітів, які спричиняли її компресію та зміщення.

При проведенні динамічної рентгенографії у хворих, яким було встановлено рухомі протези, в положенні згинання та розгинання кути нахилу двох суміжних хребців становили від 5 до 10 градусів. При цьому зміщень протезів міжхребцевих дисків не відзначено.

Проведені післяопераційні функціональні рентгенографічні дослідження та КТ підтвердили пра-

вильність динамічної концепції, яка лежить в основі конструкції рухомого диска. Ця конструкція є стабільною, випадків зміщення пластин та хіруленового вкладиша жодного разу не зафіксовано. Конструкція також є мобільною, два хребці, між якими встановлено протез, здатні відтворювати при нахилі фізіологічний кут 10 градусів. Динамічна концепція, закладена в конструкцію рухомого протеза, наведена на рис. 1.

Ми провели порівняння результатів лікування трьох груп хворих — яким було виконано відповідно звичайну мікродискотомію, мікродискотомію з протезуванням диска нерухомими протезами, мікродискотомію з протезуванням диска рухомими протезами. Хворих із звичайною мікродискотомі-

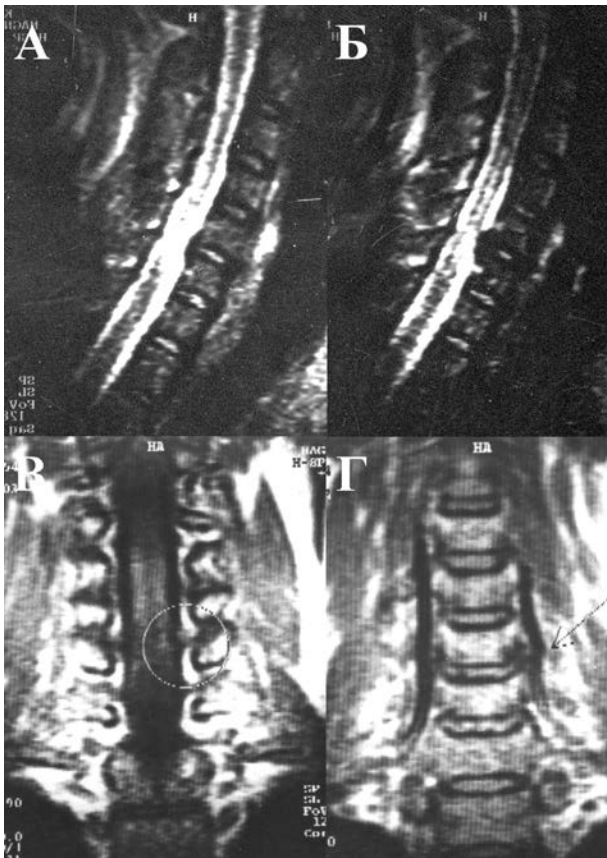


Рис. 2. МРТ хворого з килою C_5 — C_6

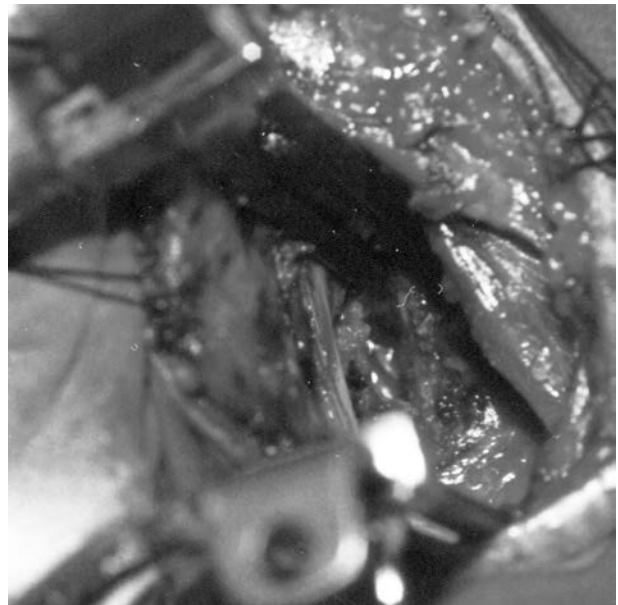


Рис. 3. Інтраопераційне фото: ретрактор, порожнина диска

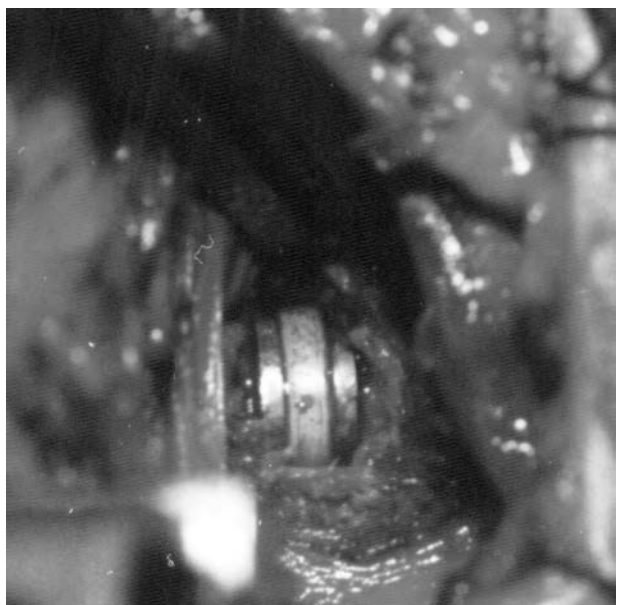


Рис. 4. Інтраопераційне фото: в порожнину диска встановлено рухомий протез

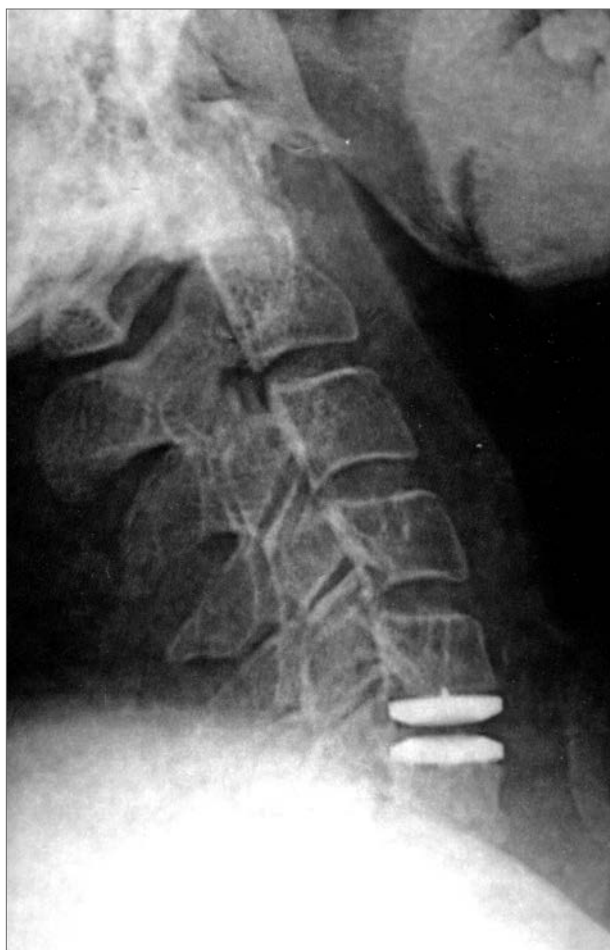


Рис. 5. Бокова рентгенографія в положенні максимального розгинання шиї



Рис. 7. Бокова рентгенографія в положенні максимального згинання шиї



Рис. 6. Передньо-задня рентгенографія

мією (типові випадки м'якотканинної кили) було 100. Пацієнтів, яким виконано мікродискектомію з протезуванням диска нерухомими протезами, було 20. У 11 хворих з патологією поперекових дисків та у 7 — з патологією шийних виконано протезування диска рухомими протезами. Безпосередньо після втручання регрес неврологічної симптоматики та корінцевого болю був приблизно однаковим у всіх групах. Проте локальний больовий синдром та функціональна мобільність дуже відрізнялися залежно від групи. Найвираженішим локальний біль був у групі хворих з мікродискектомією та протезуванням диска нерухомими протезами, дещо меншими — у пацієнтів з традиційною мікродискектомією, найменшим — після протезування диска рухомими протезами. Аналогічний розподіл хворих спостерігали щодо функціональних можливостей. Згинання в різні боки, сидіння, присідання у хворих перших двох груп спричиняло значні локальні болі. У хворих, яким виконано протезування диска рухомими протезами, таких болів майже не було.

Обговорення

Ураховуючи частоту патології міжхребцевих дисків, поліпшення ефективності хірургічного лікування таких хворих завжди було в центрі уваги нейро-

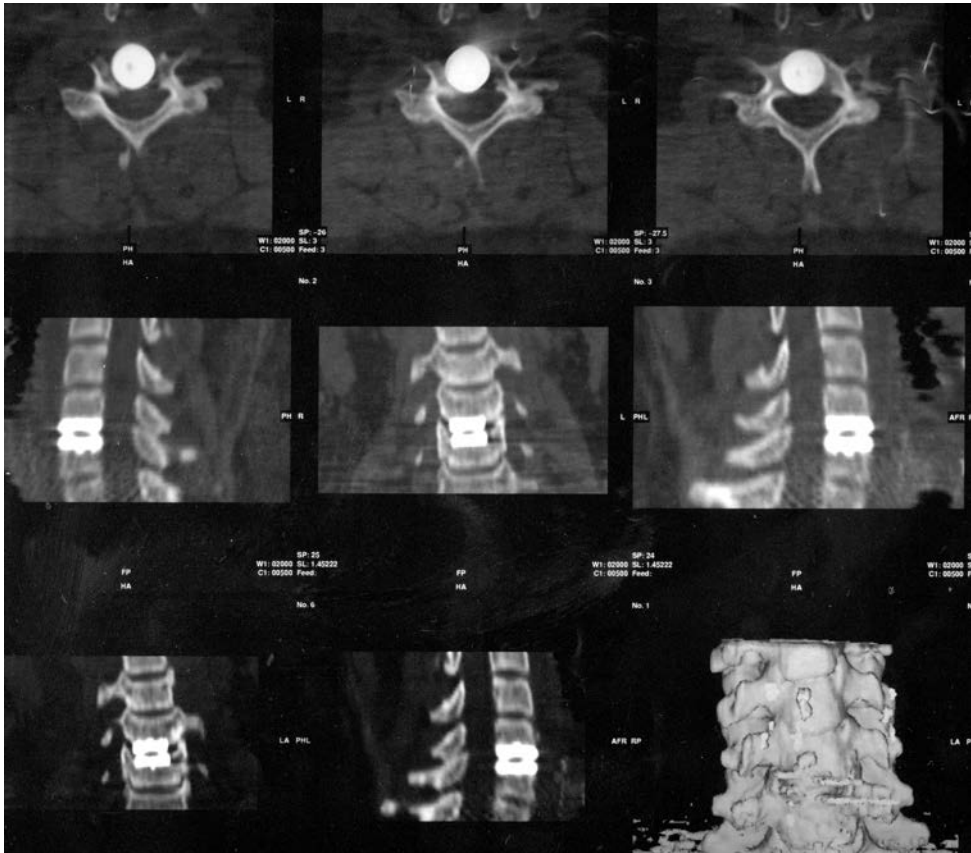


Рис. 8. Спіральна КТ дає повне уявлення про положення диска

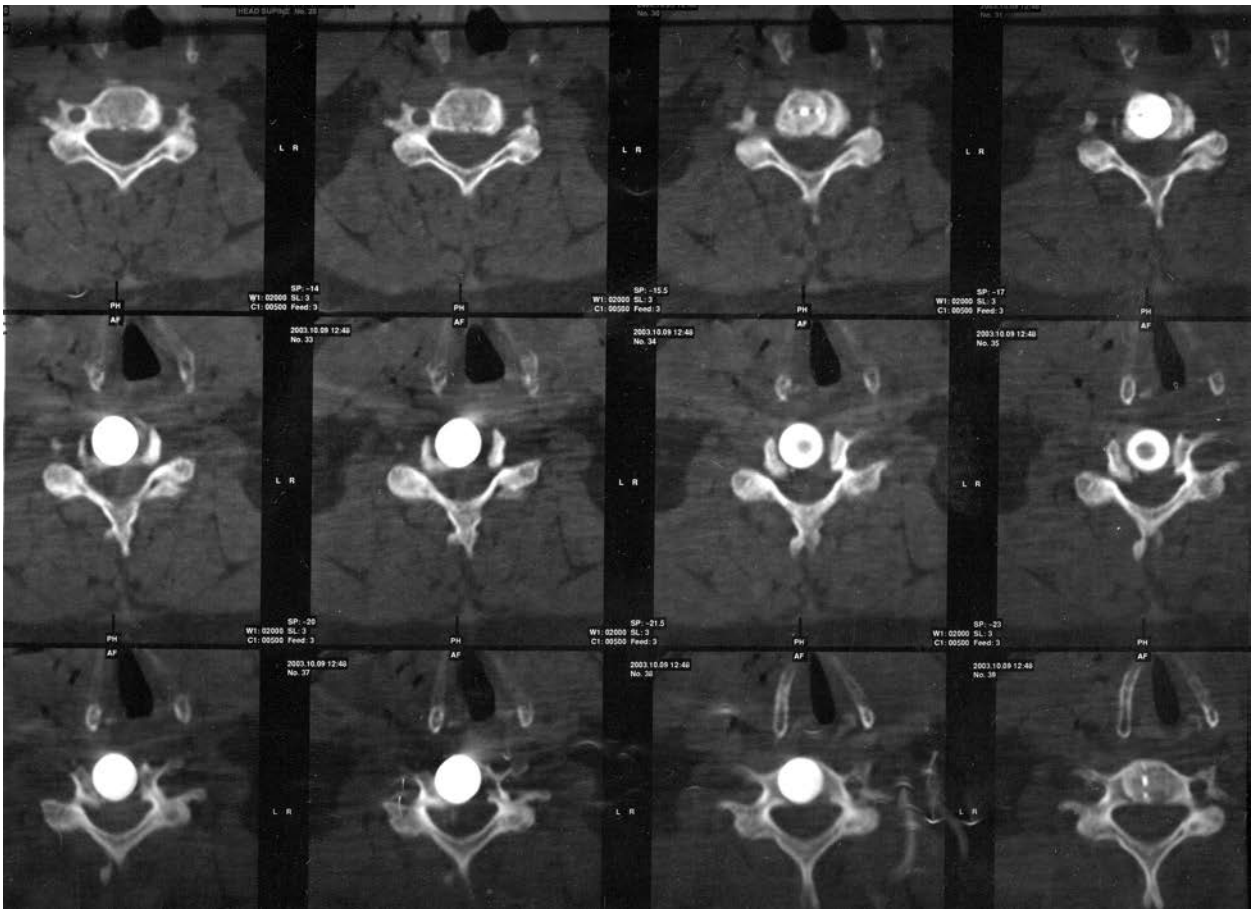


Рис. 9. Спіральна КТ, аксіальні зрізи

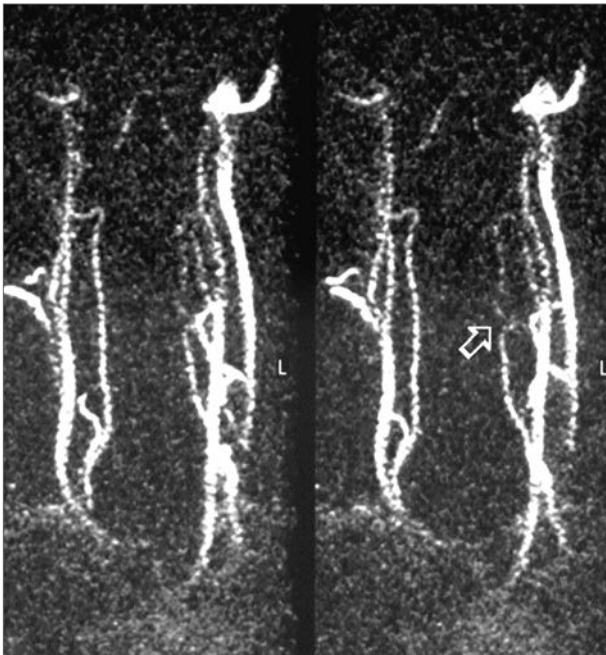


Рис. 10. МРТ-ангіографія. Компресію та зміщення хребтової артерії позначено стрілкою



Рис. 12. Спіральна КТ-ангіографія. Стрілкою позначено компресію та зміщення хребтової артерії

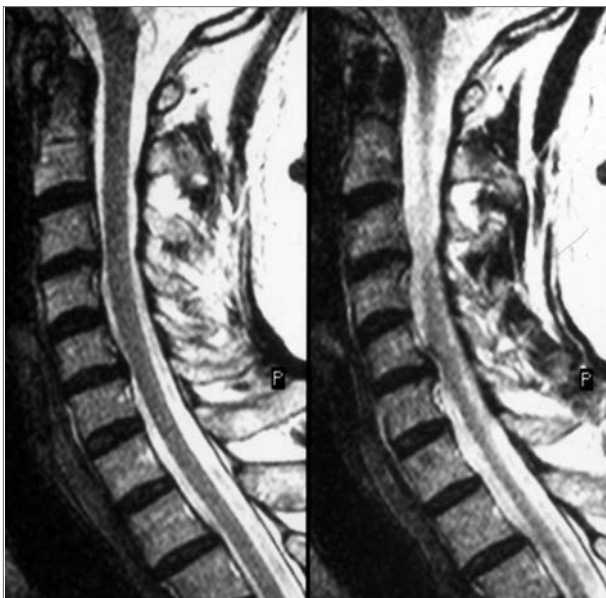


Рис. 11. МРТ, сагітальні зрізи. Кила диска C_5-C_6

хірургів [6]. Кількість хворих з килами дисків невпинно зростає. Звичайні мікродискектомії чи дискектомії у цих хворих не завжди дають задовільні клінічні результати [11]. Для хірургічної корекції таких станів необхідно застосовувати оперативні втручання, які забезпечують відновлення висоти дискового простору і міжхребцевих отворів, фізіологічної мобільності оперованих хребцевих сегментів, що запобігає формуванню перидуральних рубцевих процесів [2]. Методом, який задовольняє ці вимоги, є встановлення рухомих протезів міжхребцевих дисків [13], що поліпшує ефективність хірургічного лікування не тільки хворих із застарілими дегенеративними процесами дисків, а й хворих з

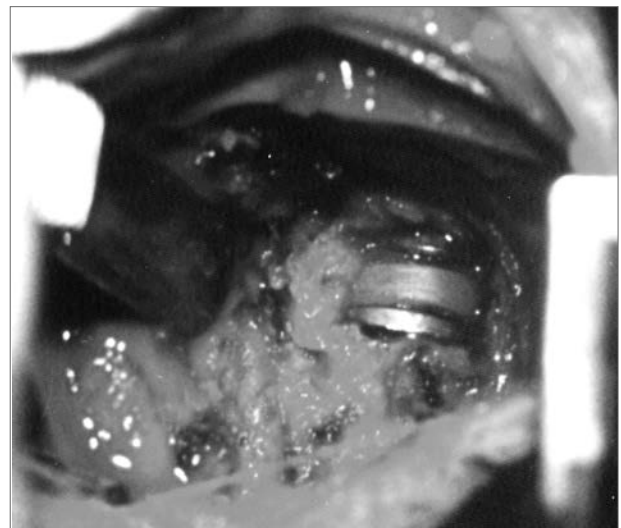


Рис. 13. Інтраопераційне фото встановленого протеза

«м'якими» килами, які недавно сформувалися [2, 7]. Це також підтверджують наші дослідження.

Встановлення рухомих протезів міжхребцевих дисків є новим напрямом розв'язання проблеми дегенеративних захворювань хребта на пізніх стадіях. Пошук шляхів розв'язання цієї проблеми триває [1, 8, 9, 14]. Порівняно з традиційною мікродискектомією з протезуванням дисків нерухожими протезами, цінність методу протезування дисків рухомими протезами полягає не тільки в поліпшенні неврологічних результатів лікування хворих із зазначеною патологією, а й у відновленні фізіологічної мобільності хребта, поверненні до трудової діяльності хворих, зменшенні частоти інвалідизації [14].

Великі серії досліджень з метою порівняння результатів втручання методами звичайної мікро-



Рис. 14. Бокова рентгенографія

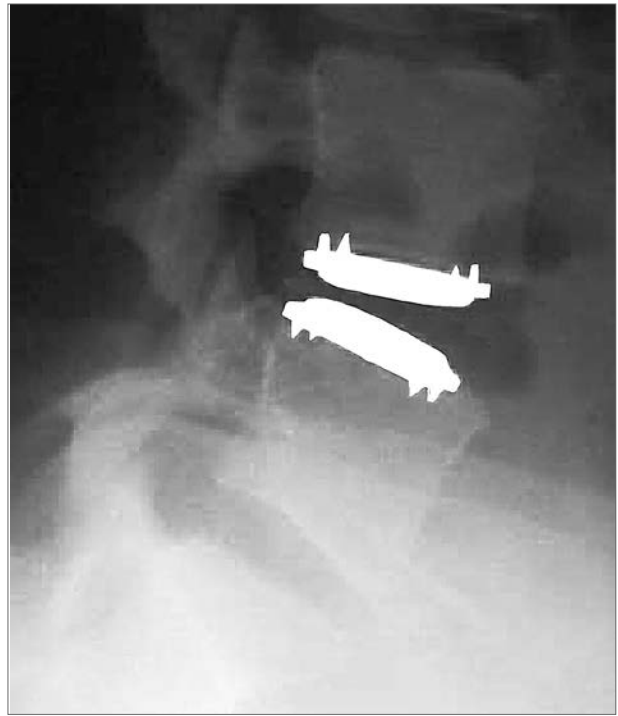


Рис. 16. Бічна рентгенографія після протезування диска L₄—L₅

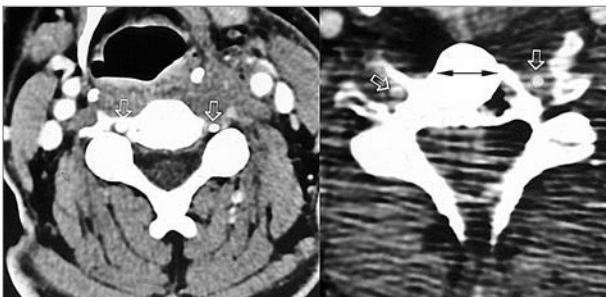


Рис. 15. Спіральна КТ-ангіографія після операції. Білою стрілкою позначена хребтова артерія, чорною стрілкою — протез диска

дискектомії, мікродискектомії з протезуванням дисків нерухомими протезами і мікродискектомії з протезуванням дисків рухомими протезами не проводилися. Оpubліковані лише результати початкових досліджень та клінічної оцінки методів динамічного протезування дисків. Так, К. Buttner-Janz та співавт. повідомляють про результати лікування 20 хворих, яким проведено імплантацію рухомих протезів дисків [2]. W.S. Zeegers та співавт. порівняли результати лікування 50 пацієнтів, яким було встановлено рухомі протези, і 300 хворих, яким виконано звичайну мікродискектомію [14]. У нашому дослідженні порівняння результатів лікування трьох груп хворих засвідчило, що функціональні результати лікування хворих, яким виконано протезування дисків рухомими протезами, кращі за результати у випадку проведення стандартної мікродискектомії чи її поєднання з протезуванням диска нерухомими протезами. Проте ці попередні дані потребують перевірки на великих серіях спостережень.

Хірургія протезування міжхребцевих дисків, незважаючи на отримані позитивні результати, потребує подальшого вдосконалення. Проблема протезування міжхребцевих дисків багатогранна [9]. По-перше, це розроблення адекватних показань щодо необхідності встановлення рухомих протезів міжхребцевих дисків залежно від типу патології, її клінічних та біомеханічних особливостей [7]. По-друге, це конструкції та технічно оптимальне виготовлення зразка рухомого протеза [9]. По-третє, це вдосконалення малоінвазивних мікрохірургічних методик протезування міжхребцевих дисків [12]. По-четверте, це розроблення відповідного інструментарію для виконання протезування міжхребцевих дисків.

Нами уточнена система показань та протипоказань протезування міжхребцевих дисків рухомими протезами. Розроблена конструкція таких протезів дає можливість отримати технічно оптимально виконані промислові зразки протезів. Подальших досліджень потребують відпрацювання малоінвазивних мікрохірургічних методик протезування міжхребцевих дисків та вдосконалення необхідного інструментарію.

Таким чином, мікродискектомія з протезуванням міжхребцевих дисків рухомими протезами дає змогу уникнути післяопераційної нестабільності хребта, відновити його фізіологічну мобільність, уникнути локального больового синдрому, що сприяє поліпшенню реабілітації хворих, їхньому поверненню до трудової діяльності. Розроблену методику можна рекомендувати для впровадження в широку клінічну практику.

Література

1. Bao Q.B., Yuan H.A. New technologies in spine: nucleus replacement // *Spine*.— 2002.— Vol. 27(11).— P. 1245—1247.
2. Buttner-Janz K., Hahn S., Schikora K., Link H.D. Basic principles of successful implantation of the SB Charite model LINK intervertebral disk endoprosthesis // *Orthopade*.— 2002.— Vol. 31 (5).— P. 441—453.
3. Das K., Couldwell W.T., Sava G., Taddonio R.F. Use of cylindrical titanium mesh and locking plates in anterior cervical fusion. Technical note Das // *J. Neurosurg*.— 2001.— Vol. 94 (suppl. 1).— P. 174—178.
4. Eck K.R., Bridwell K.H., Ungacta F.F. et al. Analysis of titanium mesh cages in adults with minimum two-year follow-up // *Spine*.— 2000.— Vol. 25 (18).— P. 2407—2415.
5. Goffin J., Casey A., Kehr P. et al. Preliminary clinical experience with the Bryan Cervical Disc Prosthesis // *Neurosurgery*.— 2002.— Vol. 51 (3).— P. 840—845.
6. Hoshijima K., Nightingale R.W., Yu J.R. et al. Strength and stability of posterior lumbar interbody fusion. Comparison of titanium fiber mesh implant and tricortical bone graft // *Spine*.— 1997.— Vol. 22 (11).— P. 1181—1188.
7. Huang R.C., Girardi F.P., Cammisa F.P. Jr., Wright T.M. The implications of constraint in lumbar total disc replacement // *J. Spinal Disord. Tech*.— 2003.— Vol. 16(4).— P. 412—417.
8. Klara P.M., Ray C.D. Artificial nucleus replacement: clinical experience // *Spine*.— 2002.— Vol. 27(12).— P. 1374—1377.
9. Kostuik J.P. Intervertebral disc replacement. Experimental study // *Clin. Orthop*.— 1997.— Vol. (337).— P. 27—41.
10. Leong J.C., Chow S.P., Yau A.C. Titanium-mesh block replacement of the intervertebral disk // *Clin. Orthop*.— 1994.— Vol. 300.— P. 52—63.
11. Lubbers T., Bentlage C., Sandvoss G. Anterior lumbar interbody fusion as a treatment for chronic refractory lower back pain in disc degeneration and spondylolisthesis using carbon cages — stand alone // *Zentralbl. Neurochir*.— 2002.— Bd. 63 (1).— S. 12—17.
12. Takahata M., Kotani Y., Abumi K. et al. Bone ingrowth fixation of artificial intervertebral disc consisting of bioceramic-coated three-dimensional fabric // *Spine*.— 2003.— Vol. 28 (7).— P. 637—644.
13. Wilke H.J., Kavanagh S., Neller S., Claes L. Effect of artificial disk nucleus implant on mobility and intervertebral disk high of an L4/5 segment after nucleotomy // *Orthopade*.— 2002.— Vol. 31(5).— P. 434—440.
14. Zeegers W.S., Bohnen L.M., Laaper M., Verhaegen M.J. Artificial disc replacement with the modular type SB Charite III: 2-year results in 50 prospectively studied patients // *Eur. Spine J*.— 1999.— Vol. 8 (3).— P. 210—217.

Е.І. СЛЫНЬКО, А.М. ХОНДА, О.М. КВАСНИЦКИЙ, В.М. ДЕРКАЧ

Возможности лечения межпозвонковых грыж путем протезирования дисков подвижными протезами

Цель — повысить эффективность хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков.

Материалы и методы. Оперативные вмешательства по поводу установления подвижных протезов межпозвонковых дисков выполнены у 11 больных с патологией поясничных дисков и у 7 — с патологией шейных.

Результаты. Разработана конструкция подвижных протезов межпозвонковых дисков, проведены биомеханические исследования на экспериментальных образцах протезов. Изучены топографо-анатомические соотношения, необходимые размеры протезов дисков. После оперативного вмешательства проведена клиническая оценка результатов лечения и изучены радиологические особенности установленных протезов дисков, их биомеханические свойства.

Выводы. Доказано, что методика микродискэктомии с протезированием межпозвонковых дисков подвижными протезами позволяет избежать послеоперационной нестабильности позвоночника, восстановить физиологическую мобильность оперированного позвоночного сегмента, уменьшить локальный болевой синдром, улучшить трудовую реабилитацию больных.

Ключевые слова: межпозвонковые диски, патология, подвижные протезы, протезирование.

E.I. SLYNKO, O.M. HONDA, O.M. KVASNYTSKIY, V.M. DERKACH

Possibilities of treatment of intervertebral hernias by prosthetics of disks by mobile prostheses

Purpose – increase efficiency of surgical treatment of intervertebral disks hernias.

Methods and subjects. The surgery treatment of an establishment of mobile prostheses of intervertebral disks was carried out in 11 patients with pathology of lumbar disks and in 7 patients with pathology of cervical disks.

Results. The design of mobile prostheses of intervertebral disks has been developed; the biomechanical researches on experimental samples of prostheses were carried out. The topographic peculiarities and necessary sizes of prostheses of disks have been investigated. After an operation the following examinations were carried out: a clinical estimation of results of treatment; the radiologic features of mobile prostheses of disks; biomechanical properties of the mobile prosthesis.

Conclusions. It has been proved, that the technique microdiscectomy with the subsequent prosthetic repair of intervertebral disks by mobile prostheses allows to avoid postoperative instability of a spine, to restore physiological mobility of operated spinal level, to reduce local pain, to raise results of a labor capacity of the patients.

Key words: intervertebral disks, pathology, mobile prostheses, prosthetics.



И.В. ЮРОВ

Городская больница № 9 МСЧ
Департамента морского флота, Мариуполь

Состояние церебральной гемодинамики у пациентов с хронической венозной энцефалопатией на фоне применения препарата Веноплант

Цель — изучить церебральную гемодинамику у пациентов с хронической венозной энцефалопатией на фоне применения препарата Веноплант.

Материалы и методы. Обследовано 53 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с признаками венозной энцефалопатии. Все пациенты в течение 3 месяцев получали препарат Веноплант-ретард (1 таблетка 2 раза в сутки). Всем пациентам мы провели клиничко-неврологическое и нейропсихологическое исследование, мониторинг артериального давления, электрокардиографию, рентгенографию черепа, компьютерную томографию головного мозга, исследование глазного дна, ультразвуковую доплерографию и реоэнцефалографию.

Результаты. На фоне приема Венопланта 87 % пациентов отметили уменьшение «утренней головной боли», вестибулоатаксии, 69 % — улучшение общего самочувствия. При исследовании неврологического статуса наблюдали стабильный регресс глазодвигательных нарушений: слабость конвергенции и аккомодации, горизонтального нистагма 1 ст. — у 59 % больных и нистагма 2 ст. — у 37 %. Через 3 месяца терапии, по результатам реоэнцефалографии, отмечена тенденция к улучшению венозного оттока в 67,5 % случаев при исследовании бассейна внутренней сонной артерии и в 97,3 % — бассейна позвоночной артерии ($p < 0,01$).

Выводы. Препарат Веноплант достоверно уменьшает выраженность цефалгического и вестибулоатактического синдромов у пациентов с венозной энцефалопатией, позитивно влияет на состояние церебральной гемодинамики, нормализуя тонус венул и улучшая венозный отток из полости черепа. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Веноплант для лечения больных с венозной энцефалопатией как в условиях неврологического стационара, так и амбулаторно.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, венозная энцефалопатия, церебральная гемодинамика.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения, составляя 30—50 % от общего количества случаев патологии сердечно-сосудистой системы [2—5, 8, 11]. Недостаточно разработанным является вопрос лечения венозной энцефалопатии (ВЭ) как одной из форм ЦВЗ. Под ВЭ понимают дистрофию мозга, развившуюся при некомпенсированной форме венозного застоя (Холоденко М.И., 1957). Выделяют первичную (дистоническую) ВЭ, связанную с нарушениями регуляторных механизмов вегетативной нервной системы, и вторичную (застойную циркуляторно-

гипоксическую) ВЭ, обусловленную затруднением венозного оттока из головного мозга из-за сердечной, легочной или сердечно-легочной недостаточности, сдавлением экстра- и интракраниальных вен патологическими процессами.

Цель работы — изучение влияния препарата Веноплант (таблетки пролонгированного действия, 263,2 мг стандартизированного экстракта конского каштана производства немецкой компании «Д-р Вильмар Швабе») на течение венозной энцефалопатии. Одной из задач было исследование влияния препарата на церебральную гемодинамику у пациентов с венозной энцефалопатией [1, 6, 7, 9, 10].

Матеріали и методи

Для рішення поставленої задачі в 2007 г. було проведено дослідження у больних (n = 53) в віці від 45 до 70 років з ознаками венозної енцефалопатії. В течение 3 місяців пацієнти отримували препарат Веноплант-ретард (1 таблетка 2 рази в сутки), адекватну гіпотензивну терапію (інгібітори ангіотензинпревращающего фермента), діуретики.

Всім пацієнтам ми проводили клініко-неврологічне і нейропсихологічне обстеження, моніторинг артеріального тиску, ЕКГ, рентгенографію черепа, комп'ютерну томографію головного мозку, дослідження очного дна. Для вивчення церебральної гемодинаміки ми використовували метод ультразвукової доплерографії (УЗДГ) з триплексним скануванням екстракраніальних відділів брахіоцефальних судів (SA 8000 Live «Medison») і метод реоенцефалографії («Регіна-2000»).

Для обробки отриманих результатів застосовували розрахункові і табличні критерії Фішера-Снедекора для 12 ступенів свободи вибірок, а також інтеграл ймовірності (функція Лапласа).

Результати и обговорення

Артеріальна гіпертензія була виявлена у 34 (64,2 %) больних, атеросклеротичне ураження екстракраніальних судів дуги аорти — у 42 (79,2 %). На фоні прийому Венопланта 87 % пацієнтів відзначили зменшення «утренньої головної болю», вестибулоатаксії, 69 % — покращення загального самопочуття. При дослідженні неврологічного

статуса спостерігали стабільний регрес глазо-двигательних порушень: слабкість конвергенції і аккомодации, горизонтального нистагма 1 ст. — у 59 % больних і нистагма 2 ст. — у 37 %.

При дослідженні очного дна у 97 % пацієнтів було виявлено розширення вен і картина венозного застою. При проведенні комп'ютерної томографії головного мозку зафіксована зовнішня гідроцефалія у 42 % обстежуваних, субатрофія кори мозку — у 20 % і мозжечка — у 27 %. При проведенні рентгенографії черепа у 84 % пацієнтів виявлено посилення судинистого рисунка і пальцевих вдавлень свода черепа. В ході проведення УЗДГ констатовано 44 випадки каротидної стенози, з них гемодинамічно значимих (> 70 %) — 30, гемодинамічно незначимих (< 70 %) — 14. Обнаружені атеросклеротичні бляшки гіпоэхогенної структури в 74 % випадків, утолщення комплексу інтима — медіа до 1,4—1,8 мм. У 93 % больних виявлено извитість і петлеобразний изгиб позвоночних артерій, у 31 % — извитість сонних артерій, у 41 % — гіпоплазія позвоночних артерій. УЗДГ з триплексним скануванням судів екстракраніального відділу дуги аорти дозволила виявити в 31,3 % випадків ураження каротидного басейна, в 37,7 % — вертебро-базиллярного; в 31 % — поєднане ураження. Відзначено значительне зменшення величини лінійної швидкості кровотоку практично у всіх обстежуваних больних, індекс периферического опору судів (RI) був високим (табл. 1).

При контрольному УЗДГ через 3 місяці терапії відзначено зменшення показателя RI на 24—28 % від вихідних значень (p < 0,05).

Таблиця 1

Показатели кровотока по экстракраниальным отделам дуги аорты (n = 53)

Показатель	Общая сонная артерия		Внутренняя сонная артерия		Наружная сонная артерия		Позвоночная артерия	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа	слева
ЛСК S, см/с	153,1 ± 25	138,1 ± 25	59,1 ± 17	57,2 ± 17	125,1 ± 18,1	115,1 ± 17,1	28,3 ± 1,7	29,8 ± 1,9
ЛСК D, см/с	64,1 ± 8	63,1 ± 8	25,1 ± 8	19,1 ± 8	67,2 ± 8,2	63,1 ± 7,5	12,1 ± 1,6	12,5 ± 1,5
RI	0,73 ± 0,03	0,79 ± 0,03	0,67 ± 0,07	0,63 ± 0,07	0,73 ± 0,03	0,65 ± 0,02	0,74 ± 0,03	0,63 ± 0,04

ЛСК — линейная скорость кровотока, S — систола, D — диастола.

Таблиця 2

Соотношение «пульсовое кровенаполнение — тонус артерий мозга» у пациентов с венозной энцефалопатией на фоне приема Венопланта (M ± m)

Тип соотношения	Основная группа (n = 53)		Контрольная группа (n = 37)
	Начало исследования	Конец исследования	
Нормоволемически-нормотонический	—	—	17 ± 0,05
Гиповолемически-гипотонический	31 ± 0,05	19 ± 0,05	1 ± 0,05
Нормоволемически-гипотонический	—	8 ± 0,05	10 ± 0,05
Гиповолемически-гипертонический	17 ± 0,05	8 ± 0,05	2 ± 0,05
Гиперволемически-гипотонический	5 ± 0,05	3 ± 0,05	3 ± 0,05
Гиперволемически-гипертонический	—	15 ± 0,05	4 ± 0,05

У пацієнтів с ВЭ при проведенні реоенцефалографії до назначення препарату при дослідванні басейна внутрішньої сонної артерії було фіксовано зниження тонууса венул в 47,3 % слухаях, затруднення венозного оттоку — в 55,7 %, басейна позвоночної артерії — відповідно в 97,5 і 98,2 % слухаях.

Через 3 місяця терапії отмечена тенденція к улущенню венозного оттоку в 67,5 % слухаях при дослідванні басейна внутрішньої сонної артерії і в 97,3 % — басейна позвоночної артерії ($p < 0,01$; табл. 2).

Выводы

Препарат Веноплант достовірно улущає вираженість цефалгіческого і вестибулоатактического синдромов у пацієнтів с венозною енцефалопатією, позитивно впливає на состояние церебральної гемодинаміки, нормалізує тонуус венул і улущає венозний отток из полости черепа. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Веноплант для лечения больных с венозною енцефалопатією как в условиях неврологического стационара, так і амбулаторно.

Литература

1. Бурцев Е. М. Дисциркуляторная энцефалопатия (классификация, клиничко-морфологические и электрофизиологические сопоставления, патогенез, лечение) // VII съезд неврологов.— Н. Новгород, 1995.— С. 182.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Г.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии.— М.: Медицина, 1997.— 287 с.
3. Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям.— М., 1999.— 671 с.
4. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 3 (7).— С. 9—13.
5. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга.— К.: Здоров'я, 1991.— 498 с.
6. Гайдар Б.В. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова.— 2000.— № 6.— С. 38—41.
7. Гайдар Б.В., Дуданов И.Н. и др. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражения ветвей дуги аорты.— Петрозаводск, 1994.— 105 с.
8. Дубенко Е.Г., Морозова О.Г. Хронические нарушения мозгового кровообращения // Харьков. мед. журн.— 1996.— № 1-2.— С. 16—18.
9. Иванов А.П. Система диагностики и лечения сосудистых энцефалопатий // Межд. мед. журн.— 2001.— № 2.— С. 87—91.
10. Камчатнов П.Р., Гордеева Т.Н., Кабанов А.А. и др. Клиничко-патогенетические особенности синдрома вертебрально-базиллярной недостаточности // Журн. неврол. и психиатрии им. Корсакова: Приложение «Инсульт».— 2001.— № 1.— С. 55—57.
11. Міщенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Крыженко Т.В. и др. Клиничко-патогенетические особенности хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения и программа реабилитации // Укр. вісн. психоневрол.— 2002.— Вип. 2 (31).— С. 63—65.

І.В. ЮРОВ

Стан церебральної гемодинаміки в пацієнтів з хронічною венозною енцефалопатією на тлі застосування препарату Веноплант

Мета — вивчити церебральну гемодинаміку в пацієнтів з хронічною венозною енцефалопатією на тлі застосування препарату Веноплант.

Матеріали і методи. Обстежено 53 пацієнти віком від 45 до 70 років з ознаками венозної енцефалопатії. Усі пацієнти протягом 3 місяців одержували препарат Веноплант-ретард (1 таблетка 2 рази на добу). Усім пацієнтам ми провели клінічно-неврологічне і нейропсихологічне дослідження, моніторинг артеріального тиску, електрокардіографію, рентгенографію черепа, комп'ютерну томографію головного мозку, дослідження очного дна, ультразвукову доплерографію і реоенцефалографію.

Результати. На тлі вживання Венопланту 87 % пацієнтів відзначили зменшення «ранкового головного болю», вестибулоатаксії, 69 % — поліпшення загального самопочуття. При дослідженні неврологічного статусу спостіргали стабільний регрес окорухових порушень: слабкість конвергенції і акомодатції, горизонтального ністагму 1 ст. — у 59 % хворих і ністагму 2 ст. — у 37 %. Через 3 місяці терапії, за результатами реоенцефалографії, відзначено тенденцію до поліпшення венозного відтоку в 67,5 % випадків при дослідженні басейну внутрішньої сонної артерії і у 97,3 % — басейну хребетної артерії ($p < 0,01$).

Висновки. Препарат Веноплант вірогідно зменшує вираженість цефалгічного і вестибулоатактичного синдромів у пацієнтів з венозною енцефалопатією, позитивно впливає на стан церебральної гемодинаміки, нормалізує тонуус венул і поліпшує венозний відтік з порожнини черепа. Отримані дані дозволяють рекомендувати препарат Веноплант для лікування хворих з венозною енцефалопатією як в умовах неврологічного стаціонару, так і амбулаторно.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, венозна енцефалопатія, церебральна гемодинаміка.

I.V. YUROV

Condition of cerebral hemodynamic in patients with chronic venous encephalopathy on the background of Venoplast application

Purpose – to study the cerebral hemodynamic in patients with chronic venous encephalopathy on the background of Venoplast application.

Methods and subjects. 53 patient aged from 40 till 70 years with venous encephalopathy were examined. All of them had been taking Venoplast within 3 months (1 dose twice daily). Clinical-neurological and neuropsychological examinations, monitoring of AP, electrocardiogram, cranial X-ray, computed cerebral tomography, eye fundus examination, rheoencephalography, ultrasound duplex dopplerography were carried out.

Results. On the background of Venoplast application 87 % patients had diminishing of morning headache and vestibulataxia, 69 % felt generally better. Under examination of neurological status the stable regress of eyes motions impairments was noticed: convergence and accommodation weakness, horizontal nystagmus of 1st st. – in 59 %, 2nd st. – in 37 %. In 3 months according to rheoencephalography data of Venoplast application, 67.5 % of patients had venous outflow improvement in the region of internal carotid artery, 97.3 % – in the region of spinal artery ($p < 0.01$).

Conclusions. Venoplast decreases cephalic and vestibulatactic syndromes, has positive influence on the cerebral hemodynamic, normalizes venal tone and improves venous outflow from the cranium. Obtained data allow to recommend Venoplast to treat patients with venous encephalopathy in in-patient and out-patient neurological departments.

Key words: arterial hypertension, venous encephalopathy, cerebral hemodynamic.



Е.А. СТАТИНОВА, Е.Б. ПРОКОПЕНКО,
А.Г. ДЖОДЖУА, С.В. СЕЛЕЗНЕВА

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

Лечение церебральной венозной дисциркуляции у больных хронической почечной недостаточностью

Методом реоэнцефалографии оценен тонус церебральных сосудов у больных дисциркуляторной энцефалопатией и хронической почечной недостаточностью. Выявлено доминирование гипертонического типа реоэнцефалограммы. Кроме нарушений в артериальной системе, обнаружены проявления венозной дисциркуляции в сосудах головного мозга. Для коррекции венозных нарушений был применен препарат Детралекс. Доказана его эффективность и хорошая переносимость у этого контингента больных.

Ключевые слова: венозная дисциркуляция, реоэнцефалография, хроническая почечная недостаточность.

Соматоневрологические синдромы — актуальная проблема современной медицины, которая требует скоординированных усилий врачей разных специальностей [1, 3]. Поражение центральной и периферической нервной системы у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) обусловлено вторичной артериальной гипертензией, прогрессирующим атеросклерозом, эндогенной интоксикацией [3]. Клинически неврологом диагностируются синдромы энцефалопатии, полиневропатии, миелопатии, вегетативной дисфункции, а также различное сочетание этих синдромов. Нарушения церебральной и системной гемодинамики обуславливают формирование синдрома дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у больных ХПН [6, 7]. Принципы лечения ДЭ заключаются в комплексном воздействии на причинные факторы развития болезни, коррекции хронической ишемии головного мозга, улучшении метаболических процессов на фоне оптимизации показателей системной гемодинамики. Нарушения мозгового кровообращения в артериальной и венозной системе требуют дифференцированного подхода к лечению [4,5].

Цель работы — изучить состояние венозного кровообращения в сосудах головного мозга и оценить эффективность применения препарата

Детралекс в лечении церебральной венозной дисциркуляции у больных ДЭ с ХПН.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили 50 больных ХПН в возрасте от 30 до 45 лет. Клиническое, инструментальное, лабораторное обследование до и после курса лечения проводили всем больным в условиях нефрологического, неврологического стационаров и отделения хронического гемодиализа Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения. Стадию ХПН определял нефролог. На основе клинико-неврологического осмотра, результатов реоэнцефалографического исследования (РЭГ) определяли степень ДЭ, а также наличие и характер нарушения церебральной венозной гемодинамики [2]. Тяжесть состояния оценивалась пациентами самостоятельно до и после курса лечения по пятибалльной шкале.

Для коррекции церебральной венозной дисфункции использовали препарат Детралекс по 2 таблетки в сутки в течение одного месяца.

Было проведено сравнение в двух группах пациентов. Пациенты, которые получали базисную терапию, составили 1-ю группу (20 человек). Во 2-ю группу (50 человек) вошли больные, которые, наряду с базисной терапией, получали препарат Дет-

ралекс. В качестве базисной терапии назначали Аскорути́н по 1 таблетке 3 раза в день, Энтеросгель по 1 ст. л. 3 раза в день в перерывах между приемом пищи, по показаниям — гипотензивные (эналаприл 5—10 мг в сутки), мочегонные (фуросемид 1 таблетка утром) препараты в сочетании с Аспаркамом по 1 таблетке 3 раза в день.

До начала лечения пациенты предъявляли жалобы на головную боль (94 %), головокружение (71 %), шум в голове (50 %), мелькание «мушек» перед глазами (70 %), повышенную утомляемость (88 %), раздражительность (71 %), нарушение сна (70 %), изменчивость фона настроения (73,5 %), тахикардию (70 %), неприятные ощущения или боль в области сердца (76,5 %), онемение конечностей (60 %), потливость (80 %). В неврологическом статусе наблюдали двухполушарную рассеянную неврологическую симптоматику в виде слабости конвергенции и отведения глазных яблок у 53 % больных, нистагма — у 20 %, сглаженности носогубной складки — у 80 % больных, девиации языка — у 20 %, положительных субкортикальных рефлексов с двух сторон — у 13 %, повышения сухожильных рефлексов с рук — у 60 %, с ног — у 100 %, патологических стопных рефлексов — у 80 % больных, патологических кистевых рефлексов — у 33 % больных. Расстройства чувствительности, координации, симптомов очагового поражения головного мозга не зафиксированы.

Оценка состояния церебральной гемодинамики в артериальной системе, по данным РЭГ, показала, что гипертонический тип реоэнцефалограммы имел место у 75 % больных, нормотонический тип — у 10 %, гипотонический — у 11 % и ангиодистонический тип — у 4 % больных. При оценке состояния венозной церебральной гемодинамики венозная дисциркуляция отмечена у 72 % больных. При визуальном анализе РЭГ венозная гипотония выявлена у 49 % пациентов, признаки умеренной венозной гипертонии — у 23 % больных. У 28 % больных признаков нарушения венозной дисциркуляции не было.

При цифровом анализе реоэнцефалограммы выявлено незначительное снижение пульсового кро-

венаполнения сосудов головного мозга, реографического индекса (РИ) до $(1,09 \pm 0,08)$ усл. ед., повышение диастолического индекса до $(64,6 \pm 6,3)$ %, дикротического индекса до $(66,0 \pm 5,9)$ %, времени реоподъема в среднем до $(0,17 \pm 0,01)$ с, снижение показателя состояния сосудистого тонуса — $(1,1 \pm 0,1)$ усл. ед. Значения модуля упругости было в пределах нормальных значений — $(20,5 \pm 3,6)$ %. Гиповолемия сосудов головного мозга (снижение РИ до 0,6—1,0 усл. ед.) была у 47 % больных, у 10 % наблюдалось компенсаторное повышение кровенаполнения церебральных сосудов (повышение РИ до 1,3—1,5 усл. ед.), у 43 % — адекватное кровенаполнение сосудов головного мозга (РИ — 1,1—1,2 усл. ед.). Дикротический индекс был повышен у 70,5 % больных (66—80 %), диастолический индекс — у 59 % (70—80 %), время реографического подъема — у 70,5 % ($0,15—0,25$ с), модуль упругости — у 18 % больных (25—50 %).

Полученные результаты свидетельствуют о повышении тонуса артериол, повышении периферического сопротивления сосудов головного мозга, снижении эластико-тонических свойств сосудистой стенки, нарушении венозного оттока. Таким образом, нарушения церебральной гемодинамики по результатам РЭГ у больных ДЭ с ХПН проявляются не только снижением пульсового кровенаполнения сосудов мозга, их гипертонусом, но и нарушением венозного кровообращения, преимущественно по типу венозной гипотонии.

Результаты и обсуждение

Диосмин — биофлавоноид, вещество растительного происхождения, которое по результатам многих исследований является в настоящее время эффективным в лечении клинических проявлений хронической венозной недостаточности (ХВН). Многочисленные клинические исследования подтвердили его способность повышать тонус, уменьшать растяжимость и увеличивать сократительную способность венозной стенки, уменьшать проницаемость капилляров, стимулировать лимфатический отток, уменьшать выраженность воспалительного процесса. Эти свойства позволяют

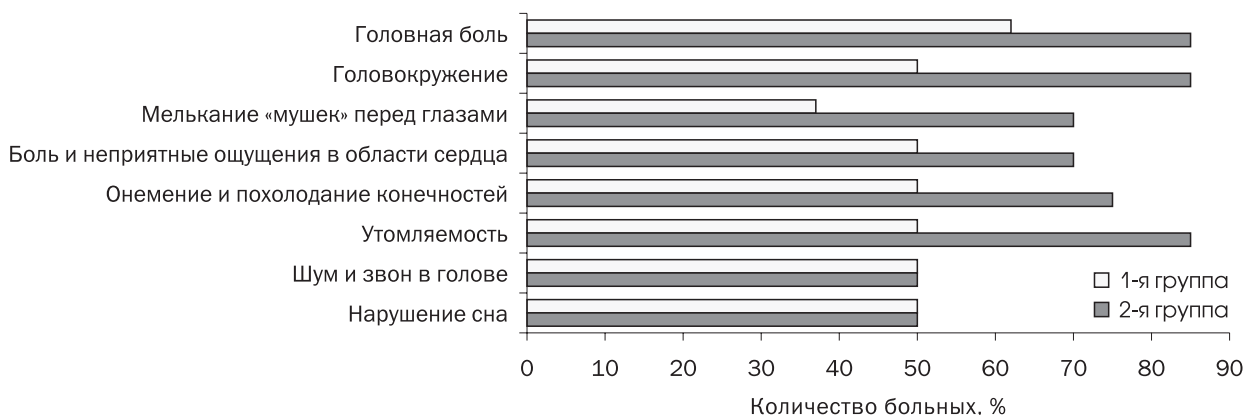


Рис. 1. Жалобы больных ДЭ с ХПН после курса лечения

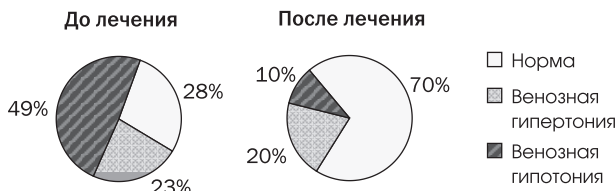


Рис. 2. Реоэнцефалографические признаки церебрального венозного кровообращения у больных ДЭ с ХПН

применять диосмин для профилактики и в качестве средства монотерапии на различных стадиях ХВН (Diosmin. Monograph. Altern Med Rev., 2004).

Согласно результатам субъективной оценки самочувствия после курса лечения у всех больных отмечена положительная динамика. Во 2-й группе, по сравнению с больными 1-й группы, большее количество больных отмечали уменьшение или отсутствие головной боли, головокружения, мелькания «мушек» перед глазами, болей или неприятных ощущений в области сердца, онемения и похолодания конечностей, утомляемости. Сравнительные результаты представлены на рис. 1. Шум и звон в

голове, нарушение сна, раздражительность, изменчивость настроения, сердцебиение и повышенная потливость в обеих группах больных уменьшались в равной степени.

Оценивая состояние венозной составляющей мозгового кровообращения по результатам РЭГ, мы наблюдали позитивную динамику после курса лечения у больных 2-й группы. После проведенного лечения у 39 % больных значительно уменьшились или исчезли реоэнцефалографические признаки венозной гипотонии. Венозная гипертония сохранялась у 10 % больных (рис. 2). Случаев аллергической реакции или индивидуальной непереносимости препарата за период лечения не отмечено.

Выводы

Таким образом, по результатам проведенных исследований мы пришли к выводу о том, что препарат Детралекс эффективен в комплексной терапии церебральной венозной гипотонии у больных ДЭ с ХПН. Минимальное количество побочных эффектов, хорошая переносимость и эффективность обосновывают выбор этого препарата для лечения венозной дисциркуляции у данного контингента больных.

Литература

1. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга.— М.: Медицина, 1989.— 224 с.
2. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Рук-во для врачей.— М.: Медицина, 1982.— 432 с.
3. Статинова Е.А., Прокопенко Е.Б., Селезнева С.В. Лечение дисциркуляторной энцефалопатии у больных с хронической почечной недостаточностью // Арх. клин. и эксперим. мед.— 2006.— Т. 15, № 1.— С. 42—43.
4. Яворская В.О. Судинні захворювання головного мозку: Посібник для сімейних лікарів.— Х.: Прапор, 2003.— 336 с.
5. Dawson S.L., Manktelow B.N., Robinson T.G. et al. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke // Stroke.— 2001.— Vol. 31.— P. 463—468.
6. Hebert R., Lindsay J., Verreault R. et al. Vascular dementia. Incidence and risk factors in the Canadian Study of Heart and Aging // Stroke.— 2001.— P. 1487—1493.
7. Shakhnovich V. A. Cerebral venous collateral circulation // Stroke.— 1996.— Vol. 27, N 4.— P. 796.

О.А. СТАТИНОВА, О.Б. ПРОКОПЕНКО, А.Г. ДЖОДЖУА, С.В. СЕЛЕЗНЬОВА

Лікування церебральної венозної дисциркуляції у хворих на хронічну ниркову недостатність

Методом реоенцефалографії оцінено тонус церебральних судин у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію і хронічну ниркову недостатність. Виявлено домінування гіпертонічного типу реоенцефалограми. Крім порушень в артеріальній системі, спостерігали прояви венозної дисциркуляції у судинах головного мозку. Для корекції венозних порушень було застосовано препарат Детралекс. Доведено його ефективність і добру переносність у цього контингенту хворих.

Ключові слова: венозна дисциркуляція, реоенцефалографія, хронічна ниркова недостатність.

E.A. STATINOVA, E.B. PROKOPENKO, A.G. DGODGUA, S.V. SELEZNYOVA

The treatment of cerebral venous discirculation in patients with chronic renal insufficiency

Tonus of the cerebral vessels has been estimated by the means of the method of rheoencephalography (REG) in patients with chronic renal insufficiency. Prevalence of hypertonic type of REG has been determined. In addition to the disturbances in the arterial system the phenomena of venous discirculation in the vessels of the brain were found out. The medication of detralelex has been applied to correct venous disturbance. It is effectiveness and tolerance has been confirmed in such kind of patients.

Key words: venous disturbance, rheoencephalography, chronic renal insufficiency.

О.И. МАСЛОВА

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Коррекция расстройств познавательной сферы у детей в период учебного года*

С наступлением зимы у многих детей дошкольного и младшего школьного возраста родители отмечают быструю утомляемость, снижение работоспособности, невнимательность, раздражительность, дети жалуются на головную боль. Эти нейропсихологические изменения особенно ярко проявляются весной и неизбежно сопровождаются снижением мотивации к познавательной (когнитивной) функции у детей. Эта проблема сильно беспокоит родителей и все чаще становится причиной обращения к педиатру.

О распространенности этой проблемы среди детей, ее значимости и современных возможностях коррекции рассказывает один из ведущих детских неврологов РФ д. м. н., профессор О.И. Маслова.

Нейропсихологические нарушения без органического поражения ЦНС выявляют у 30—56 % здоровых школьников. Удельный вес таких расстройств в общей структуре педиатрической патологии неуклонно растет. Связано это, в первую очередь, с высокими психоэмоциональными и интеллектуальными нагрузками при ограниченных адаптационно-компенсаторных возможностях организма ребенка. Не случайно постоянно ведется дискуссия о последствиях введения дополнительных занятий для школьников и изменений продолжительности школьных каникул на фоне высоких психогенных и информационных нагрузок, которые нередко превышают возможности ребенка.

В последние годы отмечается неуклонный рост количества детей, имеющих сложности с обучением. Изменения в познавательной (когнитивной) сфере у детей не могут не вызывать обеспокоенности как со стороны родителей, так и со стороны педиатров. Действительно, так называемые высшие когнитивные функции: восприятие, память, внимание, сенсомоторная деятельность, аналитико-синтетические процессы, являются основой психосоциального развития ребенка, его становления как полноценного члена общества и адекватной адаптации к окружающим условиям. Вместе с тем, психофизиологические особенности детей дошкольного и

школьного возраста на фоне астении в зимний и весенний периоды обучения и высоких психических нагрузок часто приводят к неусидчивости, вегетативным расстройствам (головная боль, головокружение, потливость и т.п.), нарушению восприятия предъявляемого материала, что затрудняет усвоение школьных знаний. И это, несомненно, серьезная проблема современной педиатрии.

Высокие нагрузки во время процесса обучения детей могут клинически проявляться в форме трех основных синдромов:

- дефицита внимания с гиперактивностью;
- психовегетативного;
- астеноневротического.

При синдроме дефицита внимания с гиперактивностью наблюдаются снижение когнитивной функции, неусидчивость, а также нарушения сна у детей.

Психовегетативный синдром характеризуется избыточным реагированием в стрессовой ситуации, которое проявляется соматовегетативными нарушениями (головная боль, головокружение, лабильность артериального давления, тахикардия, потливость, учащенное мочеиспускание) и эмоциональными расстройствами (тревожность, эмоциональная лабильность, обидчивость, раздражительность, запинки в речи, нарушения сна). Частота его встречаемости среди детей, проживающих в раз-

* Практика педиатра.— 2006, сентябрь.

личных регионах Российской Федерации, колеблется от 28 до 46 %.

Астеноневротический синдром проявляется слабостью, вялостью, сонливостью, неадекватной реакцией на внешние раздражители.

Чаще всего эти три синдрома сочетаются у детей и выражены в различной степени.

Для коррекции психоневрологических расстройств у детей могут применяться ноотропные препараты. Термин «ноотропы» был впервые предложен в 1972 г. К. Жиурджеа. Так он обозначил группу средств, обладающих активирующим влиянием на интегративные функции мозга, стимулирующих обучение, улучшающих память и умственную деятельность, повышающих устойчивость мозга к экстремальным воздействиям.

С другой стороны, постулат — лечение не должно быть тяжелее самой болезни — настраивает педиатров не спешить применять классические ноотропные препараты при пограничных психоневрологических расстройствах. Оптимальным решением в плане коррекции когнитивной функции у детей может считаться препарат Пантогам.

Пантогам (кальциевая соль гопантеновой кислоты) — препарат, который производит российская инновационная фармацевтическая компания «ПИК-Фарма».

Пантогам имеет некоторые отличия от традиционных ноотропных препаратов. Прежде всего, по химической структуре Пантогам является высшим гомологом витамина В₅ (пантотеновой кислоты) и естественным метаболитом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Благодаря этому он обладает мягким психостимулирующим и умеренным седативным эффектом, который отличает его от других ноотропов.

Ключевой особенностью гопантеновой кислоты, в отличие от ГАМК, является возможность проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать воздействие на ЦНС.

По современной классификации Пантогам относят к ноотропным препаратам смешанного типа с широким спектром клинического применения. Среди основных преимуществ Пантогама важно выделить следующие:

- сочетание мягкого психостимулирующего и умеренного седативного эффекта (в отличие от других ноотропных средств) позволяет активировать когнитивные функции у детей в течение дня, устраняет волнение и тревожность, нормализует сон, способствуя полноценному отдыху ребенка;

- наряду с нейрометаболическим действием (нормализация метаболизма ГАМК и энергетических процессов в ЦНС, улучшение кровоснабжения мозга) Пантогам обладает нейротрофическим (улучшает утилизацию глюкозы, стимулирует синтез белка и РНК в нервных клетках) и нейропротективным (повышает устойчивость мозга к гипоксии) эффектами;

- Пантогам обладает широким спектром показаний, при этом хорошо переносится детьми. В редких случаях нежелательных реакций при применении Пантогама для их устранения достаточно снижения дозы;

- Пантогам — ноотропный препарат, который может применяться у детей, страдающих эпилепсией и другими судорожными состояниями;

- наличие двух лекарственных форм — таблеток и 10 % сиропа, который особенно удобен для применения у дошкольников и детей младшего школьного возраста.

Высокая эффективность Пантогама при лечении психических заболеваний и коррекции когнитивных функций была доказана в течение более чем 25 лет его использования в клинической практике.

Одно из последних исследований, проведенных сотрудниками НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, убедительно показало эффективность Пантогама в коррекции когнитивных расстройств у детей младшего школьного возраста (О.И. Маслова и др. Вопросы современной педиатрии, 2004). В исследовании приняли участие 59 детей в возрасте 7—8 лет. Объем произвольного внимания до приема Пантогама был сужен на 30 %, показатели процессов запоминания снижены на 20—40 %.

Пантогам сироп 10 % продемонстрировал хорошую переносимость у 53 детей и удовлетворительную — у 3 (периодические боли в области живота в одном случае и кожные аллергические проявления у 3 детей). Все нежелательные реакции исчезали при снижении дозы препарата.

В результате применения Пантогама в форме 10 % сиропа у детей с синдромом дефицита внимания отмечено: ускорение сложной сенсомоторной реакции на звук на 25—45 %, на свет — на 20—32 %, на цвет — на 23—26 %, на слово — на 17—45 %; повышение показателей кратковременной зрительной памяти на 20—40 %, показателей распределения и переключения внимания на 30 %.

Повышение основных показателей когнитивных функций у детей было статистически достоверным и в полной мере подтвердило эффективность применения Пантогама в форме сиропа 10 %.

Другое исследование, проведенное специалистами Московского НИИ психиатрии МЗиСР РФ, показало выраженный эффект Пантогама в отношении основных проявлений психовегетативного синдрома у детей (Н.К. Сухотина и др. Вопросы психического здоровья детей и подростков, 2004). После курса применения Пантогама достоверно снизились проявления соматовегетативных проявлений: головная боль, головокружение, лабильность артериального давления, нарушение функции пищеварительного канала, потливость. Выраженность психоземональных нарушений: эмоциональной лабильности, тревожности, обидчивости, раздражительности и нарушения сна, также достоверно снижалась ($p < 0,001$).

Таким образом, психофизиологические особенности детей младшего школьного возраста на фоне астении в зимний и весенний период, а также высокие психические и информационные нагрузки часто приводят к нарушениям познавательных функций: восприятия, памяти, внимания, аналитико-синтетических процессов. Это проявляется нарушением восприятия преподаваемого материала, неусидчивостью, соматовегетативными и психоэмоциональными расстройствами, что, в конечном счете, приводит к затруднению усвоения школьных знаний.

Среди ноотропных препаратов рядом преимуществ при применении у детей обладает Пантогам.

Многочисленные исследования показали эффективность препарата Пантогам для коррекции пограничных психических расстройств у астенизированных детей. Учитывая распространенность нейрорпсихологических изменений среди детей подготовительных групп детских садов и школьников, особенно во второй половине учебного года, целесообразно проведение профилактической коррекции психосоматического здоровья и качества жизни ребенка. Прием Пантогама в профилактических целях расширяет адаптационные возможности ребенка путем нормализации соматовегетативных, когнитивных и эмоциональных компонентов психической деятельности.

Статья предоставлена ПП «Капитал»

Науково-практична конференція «Карпатські читання» (Ужгород, 25—28 червня 2008 р.)

Науково-практична конференція «Карпатські читання» (Ужгород) розпочалася 25 червня навчальним курсом Європейської федерації неврологічних товариств для лікарів і школою лекторської майстерності. Навчальний курс був присвячений проблемам епілепсії, хвороби Паркінсона і судинним захворюванням головного мозку. Необхідно було прослухати курс лекцій та скласти іспит на отримання свідоцтва про навчання на курсі. Школа лекторської майстерності працювала на базі малої групи, метою її проведення було ознайомити з методологічними основами про ведення дискусії, читання лекцій, виступів тощо.

Реєстрація учасників і відкриття конференції відбулися 26 червня у Закарпатському музичному театрі. На першому пленарному засіданні йшлося про організаційні питання боротьби з інсультом: досвід, досягнення, перспективи. Про стан неврологічної служби в Україні доповіла головний невролог країни професор Т.С. Міщенко. Президент ВГО Української асоціації боротьби з інсультом, голова Національної ради з питань охорони здоров'я України професор М.Є. Поліщук виступив з доповіддю «Роль громадських організацій у боротьбі з серцево-судинними захворюваннями». На першому засіданні Д. Борецьким був висвітлений досвід Угорщини в організації служби протиінсультної допомоги, представлено європейські програми післядипломної освіти з проблеми інсульту (Д.В. Домашенко).

27 червня фахівцем у галузі нейровізуалізаційних технологій З.З. Рожковою проведено майстер-клас на тему «Сучасні методи візуалізації: діагностика інсульту». Були розібрані основні теоретичні і практичні питання, які найчастіше трапляються в практиці лікаря-невролога: показання до застосування та інформаційні можливості методів комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, протипоказання до проведення цих досліджень, особливості зображень за різних умов реєстрації.

На другому пленарному засіданні йшлося про менеджмент інсульту. З доповіддю на цю тему вис-

тупила професор Харківської медичної академії післядипломної освіти В.О. Яворська. Вона розповіла про рівні надання допомоги інсультним хворим, значення протоколів та реєстру. На засіданні також було розглянуто важливі питання щодо інтенсивної терапії синдромів у хворих з інсультом і надання невідкладної допомоги в стаціонарі (проф. М.М. Пилипенко), нейрохірургічного лікування інсульту (проф. В.І. Смоланка), поєднання тромболізу та нейропротекції (проф. В.Й. Мамчур), оцінки порушень життєдіяльності в структурі реабілітаційного обстеження хворих після інсульту (А.В. Гребенюк).

Висвітлено роль у діагностиці інсульту спеціальних шкал, зокрема інсультної шкали національних інститутів здоров'я США (проф. Ю.В. Фломін), а також Європейські рекомендації з лікування та вторинної профілактики ішемічного інсульту (проф. В.І. Смоланка). Розглянуто питання первинної профілактики серцево-судинних захворювань (М.А. Тріщинська).

На третьому пленарному засіданні проведено семінар «Доказова медицина для неврологів». Надзвичайну зацікавленість викликала інформація про результати наймасштабнішого дослідження з вторинної профілактики інсульту — PRoFESS, з якою виступили професори Т.С. Міщенко та С.П. Московко. Доповідачі прокоментували хід і результати дослідження, його значення для практичної неврології.

Четверте пленарне засідання було присвячено сучасним питанням діагностики та лікування деменції, зокрема судинної (О.А. Левада), набутій когнітивній недостатності (І.А. Марценківський) та соціально-правовим аспектам деменції (В.А. Голік).

28 червня у рамках школи клінічних нейронаук було проведено засідання з проблеми розсіяного склерозу (РС). Воно розпочалося з майстер-класу з діагностики та диференційної діагностики РС (клінічні та радіологічні аспекти), проведеного професором Т.І. Негрич та З.З. Рожковою. Було розгляну-

то актуальні питання запалення і нейродегенерації в умовах демієлінізуючого процесу (проф. Н.П. Волошина), а також можливості нейропротекції для РС (С.П. Московко).

Завершилася конференція прийняттям резолюції та проведенням акції «Виміряй свій тиск — скажи інсульту «НІ» для мешканців м. Ужгород.

Науково-практична конференція у рамках Міжнародної школи для неврологів «Карпатські читан-

ня» проводиться вдруге. У цьому році вона привернула ще більшу увагу відомих вітчизняних та європейських фахівців і збрала понад 500 неврологів з України. Хочеться привітати організаторів — Всеукраїнську громадську організацію «Українська асоціація боротьби з інсультom» та Закарпатський обласний центр нейрохірургії та неврології — з успішним продовженням розпочатої традиції і побажати подальших успіхів.

Підготувала Л.І. Соколова

*Національний медичний університет
ім О.О. Богомольця*

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 Гельсінської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3–5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та нарядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати за адресою:

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

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