

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 3 (12)
2009

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку
фахових видань з медичних наук

Постанова Президії ВАК України
№ 1-05/9 від 08.11.2007 р.

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2009

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

П. Г. Костюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. І. Боброва (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

І. З. Самосюк (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

В. В. Кузнецов (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

Н. М. Грицай (Полтава)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

О. М. Дзюба (Київ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. М. Єфіменко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ
ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 1-ВР від 02.09.2009 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 1480 від 26.08.2003 р.

Ум. друк. арк. 11,39

Замовлення № 0309N

Наклад – 2000 прим.

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

Тел.: (044) 465-30-83,

278-46-69, 406-29-13

E-mail vitapol@i.com.ua

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 © друкуються на правах реклами

© Український неврологічний журнал, 2009 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2009

Передплатний індекс 96474

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 5 Роль аполіпопротеїну Eε4 у розвитку уражень нервової системи**
А.В. МУРАВСЬКИЙ, С.М. НОВИКОВА
Role of the apolipoprotein Eε4 in the development of the nervous system lesions
A.V. MURAVSKY, S.M. NOVIKOVA

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 11 Особливості перебігу гострого ішемічного інсульту за наявності метаболічного синдрому**
О.А. ВІРСТЮК, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК
The peculiarities of acute ischemic stroke clinical course at presence of metabolic syndrome
O.A. VIRSTYUK, R.D. GERASYMCHUK
- 16 Когнітивні розлади після гострого інфаркту мозку**
В.С. МЕЛЬНИК, К.В. КУЦ, П.В. ПОТАПОВИЧ
Cognitive impairments following acute cerebral infarction
V.S. MELNYK, K.V. KUTC, P.V. POTAPOVYCH
- 21 Оксид азоту ліквору як показник ендотеліальної дисфункції у хворих з інфарктом головного мозку**
В.С. ЛИЧКО, В.О. МАЛАХОВ
Nitric oxide of liquor as the indicator of endothelial dysfunction at patients with ischemic stroke
V.S. LYCHKO, V.A. MALAHOV
- 27 С-реактивний протеїн: зв'язок з трирічною частотою рецидивів у хворих на ішемічний інсульт на тлі артеріальної гіпертензії**
О.Л. МАРКУЛАН
C-reactive protein: correlation with triennial frequency relapses in patients with ischemic stroke against the background of arterial hypertension
O.L. MARKULAN
- 32 Взаимосвязь когнитивных нарушений и клинико-лабораторных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа**
Т.М. МЕЛЬНИК
Relations of cognitive impairments with clinical and instrumental parameters at the patients with diabetes mellitus type 2
T.M. MELNYK
- 36 Епідеміологія інсульту в Закарпатській області та когнітивні порушення у хворих у ранній постінсультний період**
О.Р. ПУЛИК
Stroke epidemiology in Transcarpathian Region and cognitive impairment in patients in the early phase of post stroke period
O.R. PULYK
- 41 Межполушарная асимметрия у больных с синкопальными состояниями**
Л.В. БЕРЕЗОВЧУК
Interhemispheric asymmetry in patients with syncopal state
L.V. BEREZOVCHUK
- 46 Дослідження показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, у хворих на розсіяний склероз**
Л.І. СОКОЛОВА, Г.В. ГУДЗЕНКО
Health related quality of life in patients with multiple sclerosis
L.I. SOKOLOVA, G.V. GUDZENKO

51 Клініко-лабораторна діагностика когнітивного дефіциту в гострий період черепно-мозкової травми легкого та середнього ступеня тяжкості

В.М. ШЕВАГА, О.Я. КУХЛЕНКО, Р.В. КУХЛЕНКО

Clinical and instrumental diagnostics of cognitive deficit in an acute period of traumatic brain injury of mild and moderate severity

V.M. SHEVAGA, O.Ya. KUHLENKO, R.V. KUHLENKO

55 Нейрохірургічне лікування травматичних пошкоджень краніовертебрального з'єднання

Є.І. СЛИНЬКО, О.М. ХОНДА, В.М. БУРИК

Neurosurgical treatment of traumatic lesions of craniovertebral junction

E.I. SLYNKO, O.M. HONDA, V.M. BURYK

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

65 Антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: на пути клиничко-фармакологического усовершенствования

С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Antidepressants as selective inhibitors of reverse serotonin capturing: on the way of clinical and pharmacological improvement

S.G. BURCHYNSKY

70 Клінічні вияви та діагностика крововиливів у шлуночкову систему

А.В. РЕГУШ

Clinical manifestations and diagnostics of hemorrhages into the ventricular system

A.V. REGUSH

ОГЛЯДИ

77 Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга

В.Г. КОСТИНСКИЙ

Experimental models of cerebral ischemic injury

V.G. KOSTYNSKY

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

85 Возможности пирасетама в ангионеврологии: механизмы действия и клиническое применение

С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Pyracetam possibilities in angioneurology: action mechanism and clinical application

S.G. BURCHYNSKY

92 Ультрафонофорез мазі Хондрасил у комплексному лікуванні хворих з остеохондрозом хребта

Є.Г. ПЕДАЧЕНКО, В.М. ЖДАНОВА, О.Ю. ГРАБАРЧУК

Ultraphonophoresis of Hondrasyl ointment in the complex treatment of patients with spinal column osteochondrosis

E.G. PEDACHENKO, V.M. ZHDANOVA, O.Yu. GRABARCHUK

95 Оголошення

96 До уваги передплатників

98 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



А.В. МУРАВСЬКИЙ¹, С.М. НОВИКОВА²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

² ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини АМН України», Київ

Роль аполіпопротеїну Eε4 у розвитку уражень нервової системи

Узагальнено відомості щодо біохімічної характеристики та фізіологічної ролі аполіпопротеїну E. Розглянуто вплив ApoEε4 на перебіг та наслідки уражень нервової системи, зокрема черепно-мозкових травм і хвороби Альцгеймера. Відзначено важливість проведення генетичного тестування для прогнозування можливості розвитку уражень нервової системи та призначення відповідних профілактичних заходів.

Ключові слова: аполіпопротеїн E, черепно-мозкова травма, хвороба Альцгеймера, генетичне тестування.

Одним із завдань сучасної неврології є вивчення уражень центральної нервової системи на рівні геномів, транскриптомів та протеомів. Важливим напрямом цих досліджень є аналіз ролі алельного поліморфізму генів. Розвиток полігенних захворювань зумовлений впливом багатьох незалежно діючих або взаємодіючих поліморфних генів [1, 5]. Тому для встановлення генетичної схильності до уражень нервової системи необхідно проаналізувати залежність захворювань та травм нервової системи від наявності алелів і генотипів різних генів. З впровадженням методів молекулярної генетики в практику медико-біологічних досліджень стало можливим вивчення ДНК генів за допомогою генетичних маркерів, особливо генів, що зумовлюють виникнення та розвиток уражень нервової системи [2, 4]. Одним із таких генів є ген аполіпопротеїну E людини.

Аполіпопротеїн E (ApoE, англ. Apolipoprotein E, APOE) — аполіпопротеїн плазми крові, який входить до складу хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності. Його ще визначають як білок, багатий на аргінін. Найвищий вміст ApoE виявлено в ліпопротеїнах дуже низької щільності — 13 % від загального вмісту білка [16].

Структура та функції аполіпопротеїну E

ApoE людини складається з 299 амінокислот, молекулярна маса — 34 кДа. Синтезується пере-

важно в печінці та мозку, причому ці два пули є незалежними один від одного, оскільки ApoE не може подолати бар'єр між кров'ю і спинномозковою рідиною. Основне місце синтезу ApoE — печінка, тут утворюється до 80 % цього білка. Нині мРНК ApoE виявлено практично в усіх органах і тканинах, включаючи мозок, наднирники, яєчники, селезінку, нирки [41]. В мозку ApoE синтезується астроцитами та мікроглією, а рецептори до нього експресуються нейронами. Катаболізм ApoE пов'язаний з печінкою і меншою мірою — з нирками.

Аполіпопротеїн E бере участь у транспорті холестерину, зокрема доставляє холестерин до місця мієлінізації. ApoE є одним з ключових білків метаболізму ліпопротеїнів і холестерину, бере участь в утворенні та секреції ліпопротеїнів, сприяючи їх перерозподілу між клітинами різних органів [35], а також у клітинному рості та диференціюванні, у репарації і регенерації пошкоджених тканин [1, 29]. ApoE захоплюється нейронами і впливає на їхню функцію.

Активність ApoE залежить від алельного стану його гена. Існують три основні ізоформи аполіпопротеїну E — ApoE2, ApoE3, ApoE4.

Ген ApoE людини локалізується в хромосомі 19q13.2 [53] і характеризується поліморфізмом. У людини зустрічаються три алелі гена ApoE: ε2, ε3, ε4, які розрізняються за амінокислотними залишками в двох позиціях білка і точковими мутаціями. Ізоформи ApoE, які відповідають алелям гена, ма-

ють різну ефективність зв'язування з ліпопротеїновим рецептором низької щільності. Певні алелі АпоЕ викликають схильність до тих чи інших захворювань, а виявлення таких алелів (зокрема ε4) застосовують у діагностиці захворювань.

Алель ε2 пов'язаний з гіперліпопротеїнемією III типу та підвищеним ризиком атеросклерозу, алель ε4 — з підвищеним рівнем холестерину в крові [34] і затримкою регенерації нейронів, що є головним генетичним фактором ризику хвороби Альцгеймера. За наявності алеля ε4 спостерігається зниження антиоксидантної клітинної активності та метаболізму глюкози в мозку [49]. Повна відсутність аполіпопротеїну Е призводить до накопичення ліпопротеїнів проміжної щільності і залишкових компонентів хіломікронів та до розвитку атеросклерозу в людей молодого віку.

Виділяють шість основних генотипів АпоЕ: три гомозиготних (ε4/ε4, ε3/ε3, ε2/ε2) і три гетерозиготних (ε4/ε3, ε4/ε2, ε3/ε2). Алелі ε2, ε3 і ε4 успадковуються за домінантним типом і зустрічаються в середньому з частотою 7 % (ε2), 78 % (ε3) і 15 % (ε4) [32]. Поширеність алелів є різною залежно від популяції. Так, частота алеля ε3 коливається від 77 % у кавказького населення [16] до 88 % у сингапурських індусів [61]. Поширеність алеля ε2 є найменшою в японців і найбільшою — у французів. Алель ε4 найрідше зустрічається серед китайців (6 %), найчастіше — у фінів (23 %). Близько 24—30 % здорових представників білої раси мають хоча б один алель ε4, а близько 2 % — гомозиготні за цим геном. Частота алеля ε4 коливається в популяціях Росії та сусідніх країн від 5 до 20 % [1].

Зв'язок АпоЕε4 із захворюваннями

Аполіпопротеїн Еε4 є фактором ризику атеросклерозу з підвищеним вмістом ліпопротеїнів низької щільності в крові [9]. Однак не у всіх людей з генотипом ε4 розвивається виражена гіперліпопротеїнемія. Ймовірно, існують й інші фактори (гормональні, середовищні, харчові), що компенсують функціональні дефекти генотипу ε4. Присутність у плазмі крові АпоЕε4 асоціюється з підвищенням рівня холестерину, зростанням ризику хвороби Альцгеймера, атеросклерозу та інфаркту міокарда [6, 43]. У хворих з гострим інфарктом міокарда частота виявлення АпоЕε4 є вищою, а АпоЕε2 — нижчою порівняно з контрольною групою. Це свідчить про те, що АпоЕε4 є позитивним, а АпоЕε2 — негативним фактором ризику атерогенезу.

Доведено зв'язок АпоЕε4 з нейродегенеративною патологією при хворобі Альцгеймера [10]. З підвищеною частотою алель АпоЕε4 виявляють також у хворих на кортико-базальну дегенерацію, хворобу Піка та прогресуючий над'ядерний параліч [50]. При деменції з тільцями Леві у носіїв АпоЕε4 виявлено вищу щільність тілець Леві порівняно з хворими, які мали інші алелі гена АпоЕ

[37]. Суперечливими є дані про зв'язок АпоЕε4 з хворобою Паркінсона [2], але такий зв'язок був описаний [33]. Показано також виражений вплив АпоЕ на інтенсивність перебігу нейродегенеративного процесу [55].

При вивченні патогенезу бокового аміотрофічного склерозу (БАС) як ген-кандидат розглядали ген аполіпопротеїну Е [36]. Виявлено асоціацію поліморфізму гена АпоЕ з клінічними особливостями захворювання БАС [4]. Встановлено, що частота носійства алеля АпоЕε2 є вищою в молодшій віковій групі, для якої характерний сприятливіший перебіг БАС (спінальна форма захворювання), і навпаки, шанс носійства алеля АпоЕε4 є вищим у старшій віковій групі, де частіше трапляється швидкопрогресуюча бульбарна форма захворювання.

Встановлено зв'язок між наявністю алельного гена ε4 у людей і такими захворюваннями та розладами, як: порушення уваги [21], когнітивні розлади [34, 46, 52], зміни в білій мозковій речовині [51], порушення мозкового кровообігу [17], тяжкі вторинні ішемічні ураження головного мозку [54], інтракраніальні аневризми [5], серцево-судинні захворювання [1], захворювання жовчного міхура [8]; спонтанні субарахноїдальні крововиливи [24], ранні та пізні функціональні розлади після перенесених черепно-мозкових травм (ЧМТ) (особливо важкого та середнього ступеня тяжкості) [12, 14], більш швидке прогресування інвалідизації у хворих з розсіяним склерозом [20], погіршення результатів лікування після операцій на серці [6].

АпоЕ в нервовій системі

АпоЕ виявляють у спинномозковій рідині, тканинах центральної та периферійної нервової системи, що свідчить про синтез і секрецію АпоЕ нервовими клітинами. Вміст АпоЕ у спинномозковій рідині людини становить 2,7 % від його кількості в плазмі крові. В мозку існує власна автономна система транспорту ліпідів, пов'язана з АпоЕ, яка підтримує холестериновий гомеостаз у клітинах нервової системи. В тканинах мозку людини міститься досить багато АпоЕ-мРНК (30 % від кількості у печінці), що дало підстави пов'язати це із синтезом аполіпопротеїну Е в мозку [41].

Імуноцитохімічними методами ідентифіковані клітини, що синтезують АпоЕ: всі астроцити, включаючи глію Бергмана, клітини Мюллера та пітуїцити. В апараті Гольджи цих клітин за допомогою специфічних антитіл виявлено АпоЕ, що свідчить про його синтез астроцитами, які здатні метаболізувати ліпопротеїни, що містять АпоЕ як ліганд. На поверхні цих клітин виявлено високоспецифічні В, Е-рецептори. Апо Е є одним з компонентів нейрофібрилярних клубків і сенільних бляшок, які утворюються при хворобі Альцгеймера.

За допомогою біохімічних, імуноцитохімічних, ультраструктурних досліджень виявлено вищий

вміст ApoE3 порівняно з ApoE4 в нейрональних клітинах, причому як у тілах клітин, так і в їхніх дендритах, деполімеризацію мікротрубочкового апарату, інгібування росту дендритів під впливом ApoE4. Ізоформа ApoE4 пригнічує ріст нервових закінчень у культурі тканин спинномозкових гангліїв.

Черепно-мозкова травма та ApoE4

Останніми роками накопичено епідеміологічні дані про ЧМТ як фактор ризику розвитку хвороби Альцгеймера та інших видів деменції [19, 48], однак також є дані про відсутність такої асоціації [40]. При обстеженні ветеранів Другої світової війни виявлено, що ЧМТ середньої тяжкості і тяжка, отримана в юності, яка супроводжувалася тривалою втратою свідомості або посттравматичною амнезією, була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку хвороби Альцгеймера і деменції в старшому віці. Ризик зростає зі збільшенням тяжкості ЧМТ, доведено наявність асоціації між хворобою Альцгеймера і ЧМТ у чоловіків з ApoE4-алельним геном [60]. Встановлено, що тяжка ЧМТ частіше є фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера у хворих з наявністю ApoE4-алельного гена [27]. ЧМТ знижує поріг для виявлення клінічних проявів деменції, зокрема хвороби Альцгеймера [56]. Механізми, за допомогою яких ЧМТ може призвести до формування хвороби Альцгеймера, досі невідомі.

За даними літератури [12, 13, 14, 22] можна дійти висновку про існування генетичної схильності до несприятливих результатів після перенесених ЧМТ за наявності у пацієнтів гена. Виявлено [38], що пацієнти з одним ApoE4-алельним геном мали приблизно у 10 разів більше шансів щодо розвитку хвороби Альцгеймера після перенесеної ЧМТ, ніж ті, у кого цього гена не виявлено. ApoE4-генотип асоціюється з вираженішими неврологічними розладами після перенесених повторних ЧМТ у боксерів [28]. Виявлено зв'язок [54] між ApoE4-алельним геном, тяжкістю ЧМТ та супутніми ішемічними ураженнями головного мозку. Зафіксовано підвищену кількість смертних випадків унаслідок перенесених ЧМТ у осіб з ApoE4-генотипом [45].

Результати досліджень, в яких порівнювали неврологічний стан при перенесеній ЧМТ у людей з ApoE4-генотипом і без нього свідчать, що у пацієнтів з перенесеною ЧМТ за наявності ApoE4 клінічний перебіг в перші 6 місяців після травми був несприятливим більш ніж удвічі частіше, ніж за відсутності цього генотипу [59]. У хворих з наявністю ApoE4 виявлено тенденцію до незадовільних результатів лікування у віддалений період ЧМТ [42]. Носії ApoE4 рідше уникають вторинного пошкодження і мають менше можливостей для відновлення пошкоджених функцій після перенесеної ЧМТ. Для пацієнтів з ApoE4-генотипом також виявлена більша ймовірність гірших результатів за шкалою Ком Глазго, а також більша кількість випадків пе-

ребування в коматозному стані понад 7 днів [22]. Таким чином, наявність ApoE4-генотипу є фактором ризику гірших результатів лікування після перенесених ЧМТ.

В інших дослідженнях [18, 42, 44] наведено докази відсутності зв'язку між ApoE4-генотипом та несприятливими результатами нейропсихологічних обстежень при перенесеній ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості [11, 23]. З понад 340 здорових осіб молодого віку ApoE4-алельний ген частіше виявляли у людей з кращою пам'яттю [47]. Показано, що серед 366 обстежених, які мали ε4-алельний ген, рівень освіти був вищим, ніж у тих, у кого ідентифіковано ε2-алельний ген [25]. Наявність у людини ε4-алельного гена корелювала з підвищеною «психічною життєздатністю» (активніші, енергійніші), чутливістю та «позитивною емоційністю» (щасливіші і доброзичливі) серед 1577 випадково обраних здорових дітей та підлітків [30].

При дослідженні ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості не виявлено зв'язку між наявністю ApoE4-алельного гена та поведінковими порушеннями [11], перебігом і наслідками струсів головного мозку [32]. Відзначено [58], що ізольовані легкі ЧМТ не збільшують ризик розвитку деменції, але легкі ЧМТ у поєднанні з наявністю ApoE4-гена приблизно в 5 разів підвищують ризик розвитку деменції.

Наявність ApoE4-алельного гена не пов'язана з тяжкістю перебігу отриманої ЧМТ, але асоціюється з погіршенням відновлення хворих протягом 6 місяців після отриманої травми [63]. Результати досліджень [7, 11, 18, 62] свідчать про те, що ApoE4-алельний ген не впливає на тяжкість перебігу ЧМТ у момент заподіяння травми, але існує зв'язок між ApoE4-алельним геном та несприятливими результатами лікування після перенесеної ЧМТ. У більшості людей з наявністю ApoE4-генотипу і ЧМТ в анамнезі не було свідчень абсолютного зниження когнітивних функцій через 3 роки після отриманої травми [26].

Досліджено зв'язок між травматичною енцефалопатією внаслідок пов'язаних зі спортом ЧМТ і наявністю ApoE4-генотипу [15]. Травматична енцефалопатія є серйозним ускладненням контактних видів спорту, де учасники отримують повторні удари різної сили в голову. Дослідження 30 боксерів засвідчило, що ті з них, хто мав ApoE4-ген, характеризувалися високою схильністю до розвитку неврологічних дисфункцій порівняно з тими, у кого цього гена не виявлено [28]. У цьому дослідженні також встановлено, що всі боксери, з вираженими неврологічними порушеннями мали ApoE4-алельний ген. Однак автори не виявили взаємозв'язку між наявністю ApoE4-алельного гена і частотою струсів головного мозку. В небоксерській популяції, представники якої в анамнезі перенесли ЧМТ, показано асоціацію між наявністю цього гена і

високим ризиком розвитку травматичної енцефалопатії [59].

Зв'язок між АпоЕε4-геном і травматичною енцефалопатією не є загально визнаним. У більшості досліджень задіяно відносно невелику кількість пацієнтів з легкими ЧМТ, отриманими під час занять спортом, і це є одним з основних критичних зауважень. Крім того, дослідники оцінювали когнітивні порушення впродовж короткого періоду. В інших дослідженнях ролі АпоЕε4-алельного гена при ЧМТ легкого або середнього ступеня тяжкості, в яких детальніше оцінено результати нейропсихологічного обстеження, не виявлено взаємозв'язку між наявністю АпоЕε4-алельного гена і несприятливими результатами лікування [11].

У цілому наявність АпоЕε4-генотипу при ЧМТ свідчить про те, що ε4-алельний ген модулює тяжкість перебігу і характер наслідків ЧМТ, а також нейрональні процеси росту і відновлення [31].

АпоЕε4 та хвороба Альцгеймера

Виявлення алеля ε4 використовують у діагностиці хвороби Альцгеймера. Існують вагомі докази того, що у людей з ε4-алельним геном є більша ймовірність розвитку хвороби Альцгеймера [10]. Так, АпоЕε4-алельний ген значно частіше зустрічався у пацієнтів з хворобою Альцгеймера (30—50 %), ніж у осіб такого самого віку в контрольній популяції (10—15 %) [57]. Дані про зв'язок наявності АпоЕε4-генотипу з хворобою Альцгеймера підтверджені багатьма науковцями. Про це зокрема повідомляється в метааналізі [19], де виявлено такий зв'язок у осіб європейського, афро-американського, іспано-американського та японського походження.

Алель ε4 визначають як фактор ризику хвороби Альцгеймера в більшості популяцій [57]. Особи, які мають алель ε4, приблизно в 4 рази частіше страждають на хворобу Альцгеймера, ніж ті, у кого її не виявляють. Крім того, за наявності АпоЕε4 гена можна очікувати розвиток цього захворювання в більш ранньому віці. Механізм впливу генотипу АпоЕε4 на розвиток хвороби Альцгеймера остаточно невідомий [41].

Підтверджена асоціація хвороби Альцгеймера з алелем ε4 гена АпоЕ, незалежно від наявності або відсутності в анамнезі сімейної форми хвороби Альцгеймера [49]. У носіїв генотипу ε4/ε4 ризик захворіти на хворобу Альцгеймера становить понад 90 %, тоді як у носіїв ε3/ε4 або ε2/ε4 генотипу — менш ніж 20—50 % [3, 19]. У людей, які страждають на спорадичну або сімейну форму хвороби Альцгеймера, частіше виявляють алель

АпоЕε4, тому його вважають значущим фактором ризику цього захворювання.

Пропонують використовувати визначення генотипів за АпоЕ в диференційній діагностиці деменції, адже приблизно дві третини випадків пізньої деменції зумовлені хворобою Альцгеймера. Генотипування за АпоЕ може сприяти розшифруванню нейробіологічних механізмів хвороби Альцгеймера, а також використовуватися як критерій формування груп хворих для клінічних досліджень. Результати генотипування, поряд з іншими показниками, наприклад, вмістом бета-амілоїдного білка або тау-білка в спинномозковій рідині, можна використовувати як досить чутливий і специфічний діагностичний комплекс.

Наявність АпоЕε4-алельного гена не є ні обов'язковим, ні достатнім фактором для розвитку хвороби Альцгеймера, що й спонукає до пошуку інших генетичних факторів, які можуть впливати на ризик розвитку цього захворювання [39]. Одним з недоліків генетичного тестування є неможливість спрогнозувати у пацієнтів час початку захворювання.

Нині АпоЕε4 є єдиним біохімічним маркером хвороби Альцгеймера. На нашу думку, перспективним є прогностичне використання генотипування за АпоЕε4 у безсимптомних випадках для встановлення ризику розвитку деменції та хвороби Альцгеймера, особливо в осіб, які в анамнезі перенесли часті ЧМТ, зокрема спортсменів контактних видів спорту, таких як бокс.

Дані про наявність АпоЕε4-алельного гена у людини мають важливе значення для первинної профілактики ЧМТ. Особи, які мають ризик отримання ЧМТ, повинні пройти ретельне неврологічне обстеження, бути уважними щодо своєї професійної та побутової діяльності [41]. Проведення генетичного тестування (визначення АпоЕε4-алельного гена) дає змогу спрогнозувати можливість розвитку ускладнень з боку нервової системи після перенесених ЧМТ. Оскільки зв'язок між наявністю АпоЕε4-алельного гена і перебігом та наслідками перенесених ЧМТ, особливо пов'язаних із заняттями спортом, ще остаточно не підтверджено, це питання становить великий інтерес не тільки з медичної точки зору, а й з етичної та правової і є предметом подальшого вивчення та обговорення.

Таким чином, доведено зв'язок АпоЕ, зокрема алеля ε4, із захворюваннями та травмами нервової системи. Проведення генетичного тестування дає змогу спрогнозувати можливість розвитку уражень нервової системи, зокрема хвороби Альцгеймера і наслідків перенесених ЧМТ, та вжити відповідних профілактичних заходів.

Література

1. Боринская С.А., Кальина Н.Р., Санина Е.Д. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е (АРОЕ) в популяциях России и сопредельных стран // Генетика.— 2007.— Т. 43, № 10.— С. 1434—1440.
2. Загорская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д. и др. Модифицирующий эффект гена аполипопротеина Е при болезни Паркинсона // Мед. генетика.— 2003.— № 7.— С. 320—323.
3. Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний // Нервы.— 2008.— № 1.— С. 2—6.
4. Кутакова Е.В., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. и др. Роль аполипопротеина Е у больных боковым амиотрофическим склерозом (клинико-генетическое исследование) // Журн. неврол. и психиатрии.— 2009.— Т. 109, № 2.— С. 51—54.
5. Лебедева Е.Р., Сакович В.П., Хусаинова Р.И. и др. Исследование полиморфных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента и аполипопротеина Е у больных с интракраниальными аневризмами // Журн. неврол. и психиатрии.— 2007.— Т. 107, № 10.— С. 52—57.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены // Трудный пациент.— 2008.— № 4.— С.10—15.
7. Ariza M., Pueyo R., Matarin M.D.M. et al. Influence of APOE polymorphism on cognitive and behavioural outcome in moderate and severe traumatic brain injury // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2006.— Vol. 77.— P. 1191—1193.
8. Boland L.L., Folsom A.R., Boerwinkle E., Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Study Investigators. Apolipoprotein E genotype and gallbladder disease risk in a large population-based cohort // Ann. Epidemiol.— 2006.— Vol. 16.— P. 763—769.
9. Brichtova E., Kozak L. Apolipoprotein E genotype and traumatic brain injury in children-association with neurological outcome // Childs Nerv Syst.— 2008.— Vol. 24.— P. 349—356.
10. Chai C.K. The genetics of Alzheimer's disease // Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.— 2007.— Vol. 22.— P. 37—41.
11. Chamelian L., Reis M., Feinstein A. Six-month recovery from mild to moderate traumatic brain injury: the role of APOE-ε4 allele // Brain.— 2004.— Vol. 127.— P. 2621—2628.
12. Chiang M.F., Chang J.G., Hu C.J. et al. Association between apolipoprotein E genotype and outcome of traumatic brain injury // Acta Neurochir.— 2003.— Vol. 145.— P. 649—654.
13. Collie A., Maruff P., Falsetti M. APOE influences on neuropsychological function after mild head injury: within-person comparisons // Neurology.— 2004.— Vol. 63.— P. 2460.
14. Crawford D.R., Suzuki T., Sesay J. et al. Analysis of gene expression following oxidative stress // Methods Mol. Biol.— 2002.— Vol. 196.— P. 155—162.
15. Dale G.E., Leigh P.N., Luthert P. et al. Neurofibrillary tangles in dementia pugilistica are ubiquitinated // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1991.— Vol. 54.— P. 116—118.
16. Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis // Arteriosclerosis.— 1988.— Vol. 8.— P. 1—21.
17. De Barros E.M.K.P., Rodrigues C.J., De Barros T.E.P. et al. Presence of apolipoprotein E ε4 allele in cerebral palsy // J. Pediatr. Orthop.— 2000. Vol. 20.— P. 786—789.
18. Diaz-Arrastia R., Gong Y., Fair S. et al. Increased risk of late post-traumatic seizures associated with inheritance of APOE epsilon4 allele // Arch. Neurol.— 2003.— Vol. 60.— P. 818—822.
19. Farrer L., Cupples L., Haines J. et al. Effects of age, gender and ethnicity on the association of apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease // JAMA.— 1997.— Vol. 278.— P. 1349—1356.
20. Fazekas F., Strasser-Fuchs S., Kollegger H. et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis // Neurol.— 2001.— Vol. 57.— P. 853—857.
21. Ferguson S.C., Deary I.J., Perros P. et al. Apolipoprotein-E influences aspects of intellectual ability in type 1 diabetes // Diabetes.— 2003.— Vol. 52.— P. 145—148.
22. Friedman G., Froom P., Sazbon L. et al. ApoE-ε4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury // Neurol.— 1999.— Vol. 52.— P. 244—248.
23. Han S.D., Drake A.I., Cessante L.M. et al. Apolipoprotein E and traumatic brain injury in a military population: evidence of a neuropsychological compensatory mechanism? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2007.— Vol. 78.— P. 1103—1108.
24. Houlden H., Greenwood R. Apolipoprotein E4 and traumatic brain injury // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2006.— Vol. 77.— P. 1106—1107.
25. Hubacek J.A., Pitha J., Skodova Z. et al. A possible role of apolipoprotein E polymorphism in predisposition to higher education // Neuropsychobiology.— 2001.— Vol. 43.— P. 200—203.
26. Isoniemi H., Tenovuuo O., Portin R. et al. Outcome of traumatic brain injury after three decades — relationship to ApoE genotype // J. Neurotrauma.— 2006.— Vol. 23.— P. 1600—1608.
27. Jellinger K.A., Paulus W., Wrocklage C. et al. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer disease. Comparison of two retrospective autopsy cohorts with evaluation of ApoE genotype // BMC Neurology.— 2001.— Vol. 1.— P. 3.
28. Jordan B.D., Relkin N.R., Ravdin L.D. et al. Apolipoprotein E epsilon-4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing // JAMA.— 1997.— Vol. 278.— P. 136—140.
29. Jordan B.D. Genetic influences on outcome following traumatic brain injury // Neurochem. Res.— 2007.— Vol. 32.— P. 905—915.
30. Keltikangas-Jarvinen L., Raikonen K., Lehtimäki T. Dependence between apolipoprotein E phenotypes and temperament in children, adolescents, and young adults // Psychosom. Med.— 1993.— Vol. 55.— P. 155—163.
31. Kleim J.A., Chan S., Pringle E. et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex // Nat. Neurosci.— 2006.— Vol. 9.— P. 735—737.
32. Kristman V.L., Tator C.H., Kreiger N. et al. Does the apolipoprotein ε4 allele predispose varsity athletes to concussion? A prospective cohort study // Clin. J. Sport. Med.— 2008.— Vol. 18.— P. 322—328.
33. Kruger R., Viera-Saecker A., Kuhn W. et al. Increased susceptibility to sporadic Parkinson disease by a certain combined synuclein/apolipoprotein E genotype // Ann. Neurol.— 1999.— Vol. 45.— P. 611—617.
34. Liu F., Pardo L.M., Schuur M. et al. The apolipoprotein E gene and its age-specific effects on cognitive function // Neurobiol. Aging.— 2008.— Vol. 11.— P. 1510—1517.
35. Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein (apo) E4 and Alzheimer's disease: unique conformational and biophysical properties of apoE4 can modulate neuropathology // Acta Neurol. Scand.— Suppl.— 2006.— Vol. 185.— P. 8—14.
36. Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.— 2006.— Vol. 103.— P. 5644—5651.
37. Mann D.M., Brown S.M., Owen F. et al. Amyloid beta protein (A beta) deposition in dementia with Lewy bodies: predominance of A beta 42 (43) and paucity of A beta 40 compared with sporadic Alzheimer's disease // Neuropathol Appl Neurobiol.— 1998.— Vol. 24.— P. 187—194.
38. Mayeux R., Ottoman R., Maestre G. et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-ε4 in patients with Alzheimer's disease // Neurology.— 1995.— Vol. 45.— P. 555—557.
39. McCullagh C.D., Craig D., McLroy S.P. et al. Risk factors for dementia // Advances in psychiatric treatment.— 2001.— Vol. 7.— P. 24—31.
40. Mehta K.M., Ott A., Kalmijn S. et al. Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: The Rotterdam Study // Neurology.— 1999.— Vol. 53.— P. 1959—1962.
41. Miele V.J., Bailes J.E., Martin N.A. Participation in contact or collision sports in athletes with epilepsy, genetic risk factors, structural brain lesions, or history of craniotomy // Neurosurg. Focus.— 2006.— Vol. 21.— P. 9—17.
42. Millar K., Nicoll J.A.R., Thornhill S. et al. Long-term neuropsychological outcome after head injury: relation to APOE genotype // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2003.— Vol. 74.— P. 1047—1052.
43. Mustafina O.E., Shagisultanova E.I., Tuktarova I.A. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and the risk of myocardial infarction // Mol. Biol. (Mosk).— 2002.— Vol. 36.— P. 978—984.
44. Nathoo N., Chetty R., Van Dellen J.R. et al. Apolipoprotein E polymorphism and outcome after closed traumatic brain injury: influence of ethnic and regional differences // J. Neurosurg.— 2003.— Vol. 98.— P. 302—306.
45. Nicoll J.A.R. Apolipoprotein E and head injury // Neuropathol. Appl. Neurobiol.— 1995.— Vol. 21.— P. 10—15.
46. Packard C.J., Westendorp R.G., Stott D.J. et al. Association between apolipoprotein E4 and cognitive decline in elderly adults // J. Am. Geriatr. Soc.— 2007.— Vol. 55.— P. 1777—1785.
47. Pappasotiropoulos A., Wollmer M.A., Henke K. et al. Better memory in young ApoE4 carriers // Neurobiol. Aging.— 2004.— Vol. 25.— P. 490—495.
48. Ramakers I.H., Visser P.J., Aalten P. et al. The association between APOE genotype and memory dysfunction in subjects with mild cog-

- nitive impairment is related to age and Alzheimer pathology // *Dement Geriatr Cogn Disord.*— 2008.— Vol. 26.— P. 101—108.
49. Roses A.D. Apolipoprotein E, a gene with complex biological interaction in aging brain // *Neurobiol. Disease.*— 1997.— Vol. 4.— P. 170—186.
 50. Schneider J., Gearing M., Robbins R. et al. Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders // *Ann. Neurol.*— 1995.— Vol. 38.— P. 131—135.
 51. Shaw P., Lerch J.P., Pruessner J.C. et al. Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study // *Lancet. Neurol.*— 2007.— Vol. 6.— P. 494—500.
 52. Small B.J., Rosnick C.B., Fratiglioni L. et al. Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis // *Psychol. Aging.*— 2004.— Vol. 19.— P. 592—600.
 53. Small G.W., Siddarth P., Burggren A.C. et al. Influence of cognitive status, age, and APOE-4 genetic risk on brain FDDNP positron-emission tomography imaging in persons without dementia // *Arch. Gen. Psychiatry.*— 2009.— Vol. 66.— P. 81—87.
 54. Smith C., Graham D.I., Murray L.S. et al. Association of APOE e4 and cerebrovascular pathology in traumatic brain injury // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2006.— Vol. 77.— P. 363—366.
 55. Sporis D., Sertic J., Henigsberg N. et al. Association of refractory complex partial seizures with a polymorphism of ApoE genotype // *J. Cell. Mol. Med.*— 2005.— Vol. 9.— P. 698—703.
 56. Starkstein S.E., Jorge R. Dementia after traumatic brain injury // *Int. Psychogeriatr.*— 2005.— Vol. 17.— P. 93—107.
 57. Strittmatter W., Saunders A., Schmechel D. et al. Apolipoprotein E: High avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease // *Proc. Natl. Acad. Sci.*— 1993.— Vol. 90.— P. 1977—1981.
 58. Sundstrom A., Nilsson L.G., Cruets M. et al. Increased risk of dementia following mild head injury for carriers but not for non-carriers of the APOE e4 allele // *International Psychogeriatrics.*— 2006.— P. 1—7.
 59. Teasdale G., Nicoll J., Murray G. et al. Association of apoE polymorphism with outcome after head injury // *Lancet.*— 1997.— Vol. 350.— P. 1069—1071.
 60. Teasdale G.M., Murray G.D., Nicoll J.A.R. The association between APOE epsilon4, age and outcome after head injury: a prospective cohort study // *Brain.*— 2005.— Vol. 128.— P. 2556—2561.
 61. Utermann G. Apolipoprotein polymorphism and multifactorial hyperlipidaemia // *J. Inherit Metab. Dis.*— 1988.— Vol. 11.— P. 74—86.
 62. Willemse-van Son A.H., Ribbers G.M., Hop W.C. et al. Association between apolipoprotein4 and long-term outcome after traumatic brain injury // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2007.— Vol. 10.— P. 1030—1035.
 63. Zhou W., Xu D., Peng X. et al. Meta-analysis of APOE4 allele and outcome after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.*— 2008.— Vol. 25.— P. 279—290.

A.B. МУРАВСКИЙ, С.Н. НОВИКОВА

Роль аполипопротеина Eε4 в развитии поражений нервной системы

Обобщены сведения о биохимической характеристике и физиологической роли аполипопротеина E. Рассмотрено влияние ApoEε4 на течение и последствия поражений нервной системы, в том числе черепно-мозговых травм и болезни Альцгеймера. Отмечена важность проведения генетического тестирования для прогнозирования возможности развития поражений нервной системы и назначения соответствующих профилактических мероприятий.

Ключевые слова: аполипопротеин E, черепно-мозговая травма, болезнь Альцгеймера, генетическое тестирование.

A.V. MURAVSKY, S.M. NOVIKOVA

Role of the apolipoprotein Eε4 in the development of the nervous system lesions

The information on the biochemical characteristics and physiological role of apolipoprotein E is summarized. The influence APOEε4 on the course and effects of the nervous system lesions is considered, including brain injury and Alzheimer disease. The importance of conducting genetic testing to predict the possible development of nervous system lesions and the necessity of preventive administration of appropriate measures is noted.

Key words: apolipoprotein E, brain injury, Alzheimer disease, genetic testing.



О.А. ВІРСТЮК², Р.Д. ГЕРАСИМЧУК¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²Центральна міська клінічна лікарня м. Івано-Франківська

Особливості перебігу гострого ішемічного інсульту за наявності метаболічного синдрому

Мета — вивчення клініко-патогенетичних особливостей гострого ішемічного інсульту за наявності у хворих метаболічного синдрому та інсулінорезистентності.

Матеріали і методи. Обстежено 82 хворих на гострий ішемічний інсульт віком від 40 до 84 років: 36 — без метаболічного синдрому і 46 — з його виявами. Оцінювали ступінь порушення неврологічних, когнітивних функцій та інвалідизації. Визначали антропометричні показники, індекс інсулінорезистентності, показники вуглеводного, ліпідного обміну, тромбоцитарної ланки гемостазу, системи пероксидації ліпідів — антиоксидантного захисту і метаболічної інтоксикації.

Результати. Наявність у хворих на гострий ішемічний інсульт метаболічного синдрому та інсулінорезистентності супроводжується тяжчим перебігом захворювання, вираженішими порушеннями ліпідного спектра крові, активацією тромбоцитарної ланки гемостазу, змінами в системі пероксидації ліпідів — антиоксидантного захисту і вищим ступенем метаболічної інтоксикації.

Висновки. За наявності метаболічного синдрому та інсулінорезистентності гострий ішемічний інсульт перебігає тяжче.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, метаболічний синдром, інсулінорезистентність.

Гострі порушення мозкового кровообігу є однією з основних причин інвалідизації та смертності у світі [2]. В Україні частота випадків захворювання на гострі порушення мозкового кровообігу становить 100—120 тис. щорічно. За прогнозами експертів ВООЗ, до 2015 р. буде втрачено до 50 млн людино-років здорового життя, з них майже 90 % припаде на країни із середнім та низьким рівнем доходів [4].

Згідно з даними ВООЗ (2003), майже 1,7 млрд мешканців планети (приблизно кожен четвертий житель) мають надмірну масу тіла. Прогнози щодо ожиріння дуже невтішні: вважають, що до 2025 р. від ожиріння потерпають майже 40 % чоловіків та 50 % жінок [1, 3, 5, 10].

Встановлено, що ожиріння та інсулінорезистентність супроводжуються дефіцитом оксиду азоту і спричиняють розвиток ендотеліальної дисфункції. В експериментальних дослідженнях виявлено, що

гіперінсулінемія впливає на рівень артеріального тиску шляхом збільшення реабсорбції натрію, активації симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, підвищення вмісту внутрішньоклітинного кальцію [4, 10, 11].

Порушення толерантності до вуглеводів та інсулінорезистентність віднесено до важливих факторів ризику серцево-судинних ускладнень, зокрема кардіоваскулярних та цереброваскулярних порушень [4]. Збільшення індексу маси тіла за абдомінальним типом асоціюється з гіперкоагуляцією й порушенням фібринолізом [12]. Таким чином, ожиріння визначено як чинник серцево-судинного ризику, частково опосередкованого протромботичним станом [6]. Проте, у хворих на гострий ішемічний інсульт (ГІІ) такі дослідження не проводили.

Дослідженнями останніх років встановлено, що в основі патогенезу ушкодження тканини мозку на тлі церебральної ішемії лежить каскад складних

патохімічних реакцій, які призводять до розвитку інфаркту мозку. Високотоксичні сполуки (дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід та інші, що утворюються при активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ)) спричиняють ушкодження мембран та клітинних структур і разом з енергодефіцитом та метаболічним ацидозом, які виникають при цьому, призводять до некрозу мозкової тканини [7—9].

Проте клініко-патогенетичні особливості перебігу ГІІ за наявності метаболічного синдрому (МС) вивчені недостатньо.

Мета дослідження — вивчення клініко-патогенетичних особливостей ГІІ за наявності у хворих МС та інсулінорезистентності.

Матеріали і методи

Обстежено 82 хворих на ГІІ (34 чоловіки та 48 жінок) віком від 40 до 84 років. Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку. Хворі на ГІІ були госпіталізовані в перші 24 год після його виникнення. Діагноз ГІІ встановлювали за даними неврологічного обстеження, спіральної комп'ютерної томографії. Критеріями включення пацієнтів до груп дослідження були вік понад 35 років; дані нейровізуалізації, що підтверджували діагноз; вихідний рівень неврологічного дефіциту 8—22 бали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США). Основною причиною захворювання була артеріальна гіпертензія в поєднанні з атеросклерозом судин. Функціональний стан магістральних судин голови та інтракраніальних артерій досліджували методом ультразвукової та транскраніальної доплерографії.

Ступінь порушення неврологічних функцій визначали в балах за шкалами: оригінальною шкалою (Гусев Є.І., Скворцова В.І., 1991), NIHSS (Adams Н.Р., Biller J., 1989), Orgogozo, (1986), індексом Бартеля; ступінь інвалідизації — за модифікованою шкалою Ренкіна; ступінь порушення когнітивних функцій — за шкалою MMSE.

Хворих розподілено на дві групи: I група — 36 хворих на ГІІ без ознак МС, II група — 46 хворих на ГІІ з ознаками МС. Групи були рандомізовані за віком і статтю. МС діагностували згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (2005).

Проводили визначення антропометричних характеристик з оцінкою індексу маси тіла (ІМТ). Для з'ясування типу ожиріння розраховували співвідношення обводу талії до обводу стегон. У II групу включали хворих на ГІІ з ожирінням (ІМТ \geq 30,0 кг/м²) за абдомінальним типом.

Для контролю вуглеводного обміну натще визначали концентрацію глюкози глюкозооксидазним методом, проводили глюкозотолерантний тест. Рівень інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням реактивів «DRG Diagnostics» (Німеччина). Індекс інсулінорезистентності (НОМА) розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін натще (мкМО/мл)} : 22,5.$$

Для оцінки ліпідного спектра крові визначали вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) з використанням стандартних тест-систем фірми «Вітал Diagnostикс СПб» (Росія) ферментативним методом на автоаналізаторі. Точність визначення була перевірена та підтверджена за допомогою контрольних сироваток (Roche Diagnostics, Німеччина). Вміст ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) і дуже низької густини (ЛПДНГ) розраховували послідовно за формулою W.T. Friedwald.

Для оцінки тромбоцитарної ланки гемостазу підраховували загальну кількість кров'яних пластинок, вивчали функціональний стан тромбоцитів шляхом оцінки адгезії на приладі «Picoscel-PS-4» виробництва фірми «Medicor» (Угорщина), агрегаційної здатності, ретракції кров'яного згустка та агрегескрина-тесту. Агрегацію тромбоцитів визначали за принципом Борна за допомогою методу світлорозсіювання, який передбачає графічну реєстрацію зміни оптичної щільності розчину. Для індукції агрегації використовували аденозиндифосфат (АДФ, «Sigma», США) у кінцевій концентрації 25 мкмоль/л. Реєстрували: ступінь агрегації (%) — максимальний рівень світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; час агрегації (с) — час досягнення максимального ступеня агрегації і час початку дезагрегації (с). Агрегескрина-тест визначали як час утворення макроагрегатів у багатій на тромбоцити плазмі при додаванні до неї універсального індуктора агрегації («Технологія-стандарт», Барнаул, Росія).

Інтенсивність ПОЛ визначали спектрофотометричним методом за вмістом у сироватці крові малонового діальдегіду і ДК. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за активністю церулоплазміну в сироватці крові та насиченістю трансферину залізом, які визначали за методикою Г.О. Бабенко. Рівень метаболічної інтоксикації оцінювали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП). Вміст пептидних (СМП₂₅₄) та нуклеотидних (СМП₂₈₀) залишків у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за методикою Н.І. Габріелян.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням програми «Statistica». Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Також проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона r .

Результати та обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що перебіг ГІІ був тяжчим у хворих з МС порівняно з хворими без МС. Так, за шкалою NIHSS неврологічні порушення легкого ступеня виявлено у 9 (25,0 %) хворих I групи і у 4 (8,7 %) — II,

середнього — відповідно у 19 (52,8 %) і 27 (58,7 %), тяжкого — у 7 (19,4 %) і 12 (26,1 %), вкрай тяжкого — у 1 (2,8 %) і 3 (6,5 %).

У хворих II групи спостерігали вираженіші порушення рухових, чутливих, координаційних, мовних та психічних функцій (табл. 1). Зокрема, рухові порушення виявлено у 28 (77,8 %) хворих I групи і у 42 (91,3 %) — II, чутливі — відповідно у 22 (61,1 %) і 34 (73,9 %), координаційні — у 30 (83,3 %) і 43 (93,5 %), мовні у вигляді моторної, сенсорної чи змішаної афазії — у 8 (22,2 %) і 17 (36,9 %), когнітивні — у 25 (69,4 %) і 40 (86,9 %). За результатами оцінки показників модифікованої шкали Ренкіна легкий ступінь інвалідизації виявлено — у 10 (27,8 %) хворих I групи і у 9 (19,6 %) — II, середній — відповідно у 16 (44,5 %) і 18 (39,1 %), помірно тяжкий — у 7 (19,4 %) і 12 (26,1 %), тяжкий — у 3 (8,3 %) і 7 (15,2 %).

У хворих на ПІ з МС вираженість порушень неврологічних функцій за шкалою В.І. Скворцова, Є.І. Гусєва була більшою на 11,0 %, за шкалою NIHSS — на 13,9 %, за шкалою Orgogozo — на 12,4 % (усі $p < 0,05$).

Повсякдення життєва активність згідно з індексом Бартеля була вищою у хворих I групи порівняно з пацієнтами II групи на 11,8 % ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 1

Оцінка неврологічного статусу та когнітивних функцій у хворих на гострий ішемічний інсульт залежно від наявності метаболічного синдрому ($M \pm m$), бали

Шкала	I група (n = 36)	II група (n = 40)
В.І. Скворцова, Є.І. Гусєва	36,1 ± 1,4	32,8 ± 1,6*
NIHSS	11,5 ± 0,7	12,4 ± 0,9*
Orgogozo	66,9 ± 3,1	59,5 ± 3,7*
Бартеля	70,3 ± 2,7	62,8 ± 3,8*
MMSE	18,4 ± 1,6	16,8 ± 3,7*

* Вірогідність різниці між групами ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 2

Показники ліпідного профілю крові у хворих на гострий ішемічний інсульт залежно від наявності метаболічного синдрому ($M \pm m$), ммоль/л

Показник	Здорові (n = 20)	I група (n = 22)	II група (n = 26)
ЗХС	4,52 ± 0,20	5,03 ± 0,39*	5,74 ± 0,43**
ТГ	1,02 ± 0,08	1,58 ± 0,14*	2,25 ± 0,21**
ЛПВГ	1,58 ± 0,12	1,42 ± 0,13*	1,18 ± 0,11**
ЛПНГ	2,49 ± 0,18	2,85 ± 0,25*	3,57 ± 0,32**
ЛПДНГ	0,49 ± 0,03	0,72 ± 0,05*	0,95 ± 0,07**

* Вірогідність різниці щодо здорових ($p < 0,05$);

** вірогідність різниці щодо I групи ($p < 0,05$).

Порушення когнітивних функцій за шкалою MMSE були вираженішими у хворих II групи — на 8,9 % ($p < 0,05$).

Виявлено зміни ліпідного спектра крові у хворих на ПІ, які були вираженішими у хворих з діагностованим МС (табл. 2).

Оцінка стану інсулінорезистентності та продукції інсуліну у хворих на ПІ свідчила про те, що показники НОМА та інсуліну були значно вищими у хворих на ПІ на тлі МС ((4,38 ± 0,39) і (17,20 ± 1,26) мкОд/мл відповідно) порівняно з хворими без МС ((2,26 ± 0,19) і (7,75 ± 0,81) мкОд/мл) та здоровими ((1,27 ± 0,06) і (5,53 ± 0,26) мкОд/мл) (усі $p < 0,05$).

Аналіз показників тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ПІ у вихідному стані виявив, що у пацієнтів обох груп була збільшена адгезія тромбоцитів, вищими були показники ступеня агрегації, ретракції кров'яного згустка, меншими — час агрегації тромбоцитів, скорочувався час початку дезагрегації, показник агрегоскрин-тесту у плазмі крові (усі $p < 0,05$) порівняно зі здоровими особами (табл. 3).

Порівнявши показники I та II групи, виявили що зміни були більш вираженими у хворих на ПІ з МС. Так, показник адгезії тромбоцитів перевищував такий у хворих I групи на 13,8 %, ступеня агрегації тромбоцитів — на 14,3 %, ретракції кров'яного згустка — на 11,9 %, тоді як показник агрегоскрин-тесту був меншим на 17,3 % (усі $p < 0,05$). Загальна кількість тромбоцитів залишалася такою самою ($p > 0,05$). Отже, у хворих на ПІ обох груп відзначено активацію тромбоцитарної ланки гемостазу, яка була вираженішою за наявності МС.

Вивчення показників системи ПОЛ — АОЗ засвідчило вираженішу активацію показників пероксидації ліпідів у хворих II групи порівняно з хворими I групи ($p < 0,05$), що супроводжувалося більш вираженим напруженням системи АОЗ: збільшенням активності церулоплазміну і зменшенням насиченості трансферину залізом (усі $p < 0,05$). Такі зміни в системі ПОЛ — АОЗ призводили до більш вираженого зростання показників метаболічної інтоксикації у хворих II групи: вміст СМП₂₅₄ та СМП₂₈₀

Т а б л и ц я 3

Показники тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на гострий ішемічний інсульт залежно від наявності метаболічного синдрому (M ± m)

Показник	Здорові (n = 10)	I група (n = 20)	II група (n = 24)
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	227,52 ± 17,60	239,73 ± 20,38	241,32 ± 26,76
Адгезія тромбоцитів, %	36,05 ± 2,34	57,19 ± 4,25*	65,09 ± 5,14**
Ступінь агрегації тромбоцитів, %	55,18 ± 3,62	66,32 ± 4,29*	75,83 ± 5,90**
Час агрегації тромбоцитів, с	368,50 ± 20,57	332,45 ± 27,53*	310,36 ± 25,82*
Час початку дезагрегації, с	475,26 ± 22,63	524,19 ± 30,05*	558,27 ± 31,15*
Ретракція кров'яного згустка, %	52,03 ± 2,86	65,27 ± 4,83*	73,05 ± 5,93**
Агрескрин-тест, %	17,35 ± 1,04	12,63 ± 1,09*	10,45 ± 0,85**

* Вірогідність різниці щодо здорових (p < 0,05);

вірогідність різниці щодо I групи (p < 0,05).

Т а б л и ц я 4

Показники системи ПОЛ—АОЗ у хворих на гострий ішемічний інсульт залежно від наявності метаболічного синдрому (M ± m)

Показник	Здорові (n = 20)	I група (n = 36)	II група (n = 40)
Малоновий діальдегід, ммоль/л	65,42 ± 3,15	81,36 ± 5,27 *	95,52 ± 5,83**
ДК, ум. од.	1,38 ± 0,07	1,77 ± 0,14*	2,15 ± 0,17**
Церулоплазмін, ум. од.	25,74 ± 1,03	35,48 ± 2,61*	44,90 ± 3,82**
Трансферин, ум. од.	0,162 ± 0,01	0,143 ± 0,013*	0,121 ± 0,012**
СМП ₂₅₄ , ум. од.	0,206 ± 0,009	0,280 ± 0,022*	0,315 ± 0,028**
СМП ₂₈₀ , ум. од.	0,286 ± 0,02	0,332 ± 0,03*	0,347 ± 0,03**

* Вірогідність різниці щодо здорових (p < 0,05);

вірогідність різниці щодо I групи (p < 0,05).

збільшився на 52,9 % і 21,3 % відповідно проти 35,9 і 16,1 % у хворих I групи (усі p < 0,05) (табл. 4).

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що перебіг ГІІ був тяжчим у хворих з МС порівняно з хворими без МС, що виявлялося вираженішим дефіцитом неврологічного статусу, порушенням рухових, чутливих, координаційних, мовних та психічних функцій; тяжчим ступенем інвалідизації. Такі зміни неврологічного статусу у хворих на ГІІ на тлі МС супроводжувалися вираженішими порушеннями ліпідного

спектра крові, активацією тромбоцитарної ланки гемостазу, змінами в системі ПОЛ—АОЗ і вищим ступенем метаболічної інтоксикації.

Висновки

Наявність МС та інсулінорезистентності у хворих на ГІІ супроводжується тяжчим перебігом захворювання, вираженішими порушеннями ліпідного спектра крові, активацією тромбоцитарної ланки гемостазу, змінами в системі ПОЛ—АОЗ і вищим ступенем метаболічної інтоксикації.

Література

1. Безсмертна Г.В. Метаболічні фактори ризику у хворих з ішемічним інсультом // Укр. мед. часопис.— 2005.— № 4.— С. 79—82.
2. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К.: Наукова думка, 2006.— 286 с.
3. Мамедов М.Н. Значимість метаболічного синдрому в клінічній практиці: діагностичні основи і шляхи медикаментозної корекції // Междунар. ендокринол. журн.— 2007.— № 2 (8)— С. 23—27.
4. Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2005.— Т. 13, вип. 1.— С. 23—27.
5. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарний діабет і цереброваскулярні захворювання // Міжнар. неврол. журн.— 2005.— № 4.— С. 29—34.
6. Томашевська О.Я. Клініко-лабораторні показники в пацієнтів із метаболічним синдромом залежно від рівня загального холестеролу в крові // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 2 (58)— С. 55—71.
7. Шевага В.М., Білобрин М.С., Кульматицький А.В., Ординська Х.М. Вплив нейровітану на рівень генетично обумовленої гіпергомоцистеїнемії, ліпідів крові та ендогенної інтоксикації при ішемічному інсульті // Міжнар. неврол. журн.— 2008.— № 6 (22)— С. 28—33.
8. Шкробот С.І., Салій З.В. Оцінка синдрому ендогенної інтоксикації в гострий період ішемічного інсульту // Вісн. наук. досліджень.— 2003.— № 2.— С. 112—113.

9. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Phospholipase A₂, hydroxyl radicals, and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia // *Antioxid. Redox Signal.*— 2003.— N 5 (5).— P. 647—654.
10. Fujiwara T., Saitoh S., Takagi S. et al. Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia // *Hypertens. Res.*— 2005.— Vol. 28 (8).— P. 665—670.
11. Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint the european association for the study of diabets // *Diabets Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 177.
12. Rosito G.A., D'Agostino R.B., Massaro J. et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study // *Thromb. Haemost.*— 2004.— Vol. 91.— P. 683—689.

О.А. ВИРСТЮК, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Особенности течения острого ишемического инсульта при наличии метаболического синдрома

Цель — изучение клинко-патогенетических особенностей острого ишемического инсульта при наличии у больных метаболического синдрома и инсулинорезистентности.

Материалы и методы. Обследованы 82 больных острым ишемическим инсультом в возрасте от 40 до 84 лет: 36 — без метаболического синдрома и 46 — с его проявлениями. Оценивали степень нарушения неврологических, когнитивных функций и инвалидизации. Определяли антропометрические показатели, индекс инсулинорезистентности, показатели углеводного, липидного обмена, тромбоцитарного звена гемостаза, системы пероксидации липидов — антиоксидантной защиты и метаболической интоксикации.

Результаты. Наличие у больных острым ишемическим инсультом метаболического синдрома и инсулинорезистентности сопровождается более тяжелым течением заболевания, более выраженными нарушениями липидного спектра крови, активацией тромбоцитарного звена гемостаза, изменениями в системе пероксидации липидов — антиоксидантной защиты и более высокой степенью метаболической интоксикации.

Выводы. При наличии метаболического синдрома и инсулинорезистентности острый ишемический инсульт имеет более тяжелое течение.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

O.A.VIRSTYUK, R.D.GERASYMCHUK

The peculiarities of acute ischemic stroke clinical course at presence of metabolic syndrome

Purpose: to study clinical-pathogenetic peculiarities of acute ischemic stroke at the presence of metabolic syndrome and insulin resistance.

Methods and subjects. 82 acute ischemic stroke patients aged from 40 to 84 years were examined: 36 patients were without a metabolic syndrome and 46 patients were with its manifestations. The dysfunction degree of neurological, cognitive functions and physical inability was estimated. Anthropometric indexes, index of insulin resistance, indexes of carbohydrate, lipid exchange, thrombocytes hemostasis, lipids peroxidation – antioxidation systems and metabolic intoxication were determined.

Results. Presence of acute ischemic stroke patients with metabolic syndrome and insulin resistance is accompanied by severe disease clinical course, marked violations of lipid spectrum of blood, activation of thrombocytes hemostasis, changes in the system of lipids peroxidation – antioxidation systems and by the high degree of metabolic intoxication.

Conclusions. Metabolic syndrome and insulin resistance is accompanied by severe acute ischemic stroke clinical course.

Key words: acute ischemic stroke, metabolic syndrome, insulin resistance.



В.С. МЕЛЬНИК, К.В. КУЦ, П.В. ПОТАПОВИЧ

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Когнітивні розлади після гострого інфаркту мозку

Мета — визначити частоту та вираженість когнітивних розладів у гострий період інфаркту мозку.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 67 пацієнтів (30 чоловіків та 37 жінок) віком від 46 до 83 років у гострий період інфаркту мозку. Оцінку вищих психічних функцій проводили на 7-му добу захворювання скринінговим методом за шкалою MMSE, також використовували проби запам'ятовування 8 чисел та 10 слів. Для виявлення постінсультної депресії використовували шкалу Гамільтона.

Результати. На 7-му добу захворювання згідно з тестом MMSE постінсультну деменцію зареєстровано у 14 (20,9 %) пацієнтів: легку ($20,8 \pm 0,6$ бала) — у 6, помірну ($16,4 \pm 1,6$ бала) — у 5 та виражену ($10,7 \pm 0,7$ бала) — у 3. Ще у 23 (34,3 %) осіб зареєстрували зниження когнітивних функцій. Порушення когнітивних функцій (зниження когнітивних функцій та постінсультна деменція) достовірно переважали у пацієнтів з інфарктом мозку в лівому каротидному басейні ($p < 0,05$): когнітивне зниження виявлено у 13 (43,3 %), а післяінсультну деменцію — у 8 (26,7 %) пацієнтів. У 43,3 % пацієнтів зареєстровано постінсультну депресію, яка негативно впливає на когнітивні функції.

Висновки. У 55,2 % хворих на гострий інфаркт мозку зареєстровано зниження когнітивних функцій, яке досягає ступеня деменції у 20,9 % випадків. Когнітивні порушення переважно спостерігали у чоловіків та пацієнтів з лівопівкульним ураженням. Зміни когнітивних функцій після гострого інфаркту мозку потребують подальшого вивчення для розробки диференційованих методів їхньої корекції.

Ключові слова: ішемічний інсульт, когнітивне зниження, деменція.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) та деменція є найпоширенішими захворюваннями в старіючих суспільствах, а ЦВЗ є другою за частотою причиною смерті серед європейців та головним чинником виникнення тривалої недієздатності, яка в 30 % закінчується інвалідністю [30]. Деменцію реєструють у 1 % осіб віком від 65 до 69 років, з віком цей показник збільшується, досягаючи 60 % в осіб віком 95 років [14]. Епідеміологічні дослідження підтверджують наявність взаємозв'язку між ЦВЗ та деменцією. Однак серед пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт мозку, нерідко реєструють зниження когнітивних функцій, яке не досягає ступеня судинної деменції. J. Bowler та V. Nachinski, з огляду на те, що більшість досліджень постінсультного зниження когнітивних функцій сфокусовані на деменції, обмежили діагноз «судинна деменція» та запропонували термін «помірні судинні когнітивні порушення» (ПСКП), до яких відносять зниження будь-яких пізнавальних функцій, пов'язане з ЦВЗ [15].

У 20—30 % хворих на ішемічний інсульт реєструють ПСКП та постінсультну деменцію, які збільшують ризик несприятливих наслідків інфаркту мозку [10—12, 29, 33, 34] та летальності [10—12, 37—39].

Аналіз літератури засвідчив, що даних про динаміку (негативну чи позитивну) когнітивних функцій після інфаркту мозку недостатньо [12]. Пошук маркерів когнітивного зниження необхідний для поліпшення профілактики та лікування.

У низці досліджень показано, що знижені когнітивні функції можуть відновлюватися протягом тривалого часу [7, 12, 36, 40], частота відновлення суттєво відрізнялася залежно від вихідного стану пацієнтів. Відновлення — від судинної деменції до ПСКП — зареєстровано у невеликих дослідженнях [19, 24].

Нині існують переконливі дані, що інфаркт мозку в 5 разів збільшує ризик швидкого розвитку деменції [38, 39], а ризик розвитку деменції протягом першого року після виникнення інфаркту мозку в 9 разів вище, ніж у загальній популяції [23]. В

опублікованому огляді D. Leys та співавт. [25] наведено результати досліджень, які свідчать, що мозковий інсульт значно збільшує ризик розвитку деменції: від 13,6 до 32 % упродовж 3 міс — 1 року після інсульту, а через 3 роки частота вперше виявленої деменції становить 24 % та через 5 років — 33,3 % [9, 11, 16, 18, 31].

Це може бути зумовлено різними причинами. По-перше, інсульт може бути провідною причиною деменції, яку класифікують як судинна (мультиінфарктна) деменція [9, 17—19, 37—39]; по-друге, інсульт може прискорити розвиток деменції або хвороби Альцгеймера [17—19, 35]; по-третє, інсульт та деменція можуть провокуватися спільними факторами, такими як аполіпопротеїн ε4-аллель [17—19, 21]; по-четверте, судинні ураження білої речовини головного мозку та дегенеративні зміни при хворобі Альцгеймера можуть справляти сукупний ефект на розвиток деменції [32].

Мета роботи — визначити частоту та вираженість когнітивних розладів у гострий період інфаркту мозку.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 67 пацієнтів (30 чоловіків та 37 жінок) в гострий період інфаркту мозку. В дослідження включали лише пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу, яке вперше розвинулося, та без порушення когнітивних функцій в анамнезі (зі слів рідних). Середній вік пацієнтів становив $(65,1 \pm 1,6)$ року (від 46 до 83 років).

Дослідження вищих психічних функцій проводили на 7-му добу захворювання скринінговим методом за допомогою шкали MMSE, яка складається з низки субтестів, що дають змогу оцінити стан коротко- та довготривалої пам'яті, мовну функцію, гнозис та праксис. Ця методика є досить простою та зручною для використання в повсякденній практиці. Ми трактували оцінку за MMSE 30—26 балів як «когнітивні функції не порушені», 25—23 бали — як когнітивне зниження, 22—20 балів — як легку постінсультну деменцію, менше ніж 19 балів — як помірну постінсультну деменцію, менше ніж 12 балів — як виражену постінсультну деменцію.

Також використовували проби запам'ятовування 8 чисел та 10 слів. Пробу на запам'ятовування 8 чисел застосовують для дослідження короткочасної зорової пам'яті 8 чисел (в інтервалі від 1 до 25), які написані довільно та показані пацієнту. Експозиція — 20 с. Потім обстежений відтворює усно числа у такій самій послідовності. Якщо йому це не вдається з першого разу, числа показують повторно доти, доки не будуть названі всі числа. Реєструють порядковий номер пред'явлення, після якого було відтворено весь ряд чисел [3].

Пробу на запам'ятовування 10 слів застосовують для дослідження слухової пам'яті. Дослідник за-

читує вголос 10 односкладових слів — іменників, які пацієнт має повторити. Застосовують 10 пред'явлень, кожний раз у спеціальному бланку фіксують кількість відтворених слів. Потім вираховують показник короткочасної пам'яті (кількість слів, відтворених після першого зачитування), показник продуктивного запам'ятовування (загальна кількість слів, які запам'ятав обстежений після всіх пред'явлень) [3]. Для виявлення постінсультної депресії використовували шкалу Гамільтона, за якою вираховують загальну кількість балів за 21 пунктом. Якщо сума балів становить від 7 до 16, то це відповідає легкій депресії, від 17 до 27 — депресії середньої тяжкості, понад 27 балів — тяжкій депресії.

Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на час госпіталізації та 14-у добу захворювання за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США): 0 балів — нормальний стан, 34 бали — коматозний. Сума балів 3—8 свідчить про неврологічні порушення легкого ступеня, 9—12 — середнього ступеня тяжкості, 13—15 — тяжкі порушення, понад 15 — вкрай тяжкий стан хворого [1].

Результати та обговорення

Серед обстежених у 53 (79,1 %) пацієнтів діагностовано інфаркт мозку півкульної локалізації: у 28 (41,8 %) — у басейні лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА), у 23 (34,3 %) — правої середньої мозкової артерії (ПСМА), у 2 (3 %) — лівої передньої мозкової артерії (ЛПМА). Інфаркт в судинах вертебро-базиллярного басейну діагностували у 14 (20,9 %) пацієнтів.

Вихідний рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у середньому становив $(12,5 \pm 1,7)$ бала: у 33 (49,2 %) — тяжкий ($(14,3 \pm 0,6)$ бала), у 25 (37,3 %) — середньої тяжкості ($(11,4 \pm 1,7)$ бала), у 9 (13,5 %) — легкий ($(7,2 \pm 0,6)$ бала).

На 7-му добу захворювання згідно з результатами тесту MMSE постінсультну деменцію зареєстровано у 14 (20,9 %) пацієнтів: легку ($(20,8 \pm 0,6)$ бала) — у 6, помірну ($(16,4 \pm 1,6)$ бала) — у 5 та виражену ($(10,7 \pm 0,7)$ бала) — у 3. Ще у 23 (34,3 %) осіб зареєстрували зниження когнітивних функцій. Цікавим, на нашу думку, є той факт, що частота та вираженість постінсультної деменції та зниження когнітивних функцій суттєво відрізнялися залежно від статі (рис. 1). Переважання порушення когнітивних функцій в осіб чоловічої статі може бути пов'язано з тим, що більшість чоловіків мають шкідливі звички, які негативно впливають на центральну нервову систему, а також з тим, що ця категорія пацієнтів має низький вихідний рівень когнітивних функцій.

Порушення когнітивних функцій (зниження когнітивних функцій та постінсультна деменція) достовірно переважали у пацієнтів з інфарктом мозку в лівому каротидному басейні ($p < 0,05$): когнітивне

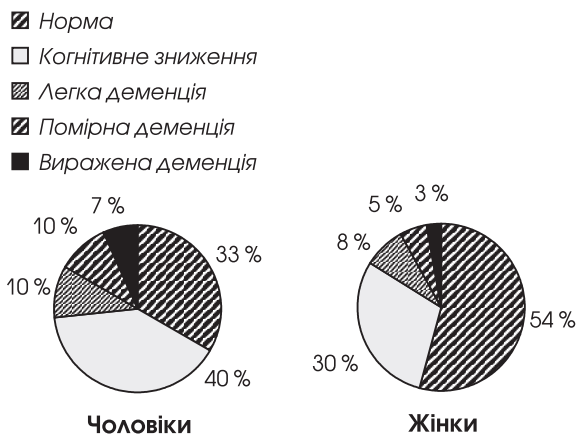


Рис. 1. Порухення когнітивних функцій у чоловіків та жінок

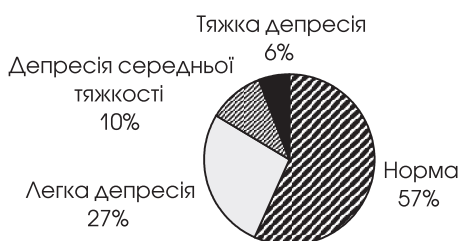


Рис. 2. Емоційний фон хворих на інфаркт головного мозку за шкалою Гамільтона

зниження — у 13 (43,3%), а післяінсультна деменція — у 8 (26,7%) пацієнтів. Відповідні порушення когнітивних функцій у разі правопівкульного інфаркту мозку виявлені у 6 (26,0%) та 4 (17,4%) пацієнтів, а у разі локалізації вогнища ішемічного ураження у вертебро-базиллярному басейні — у 4 (28,6%) та 2 (14,3%) хворих. Отримані результати узгоджуються з даними D. Desmond та співавт. (2000), які афазію та інсульт у лівому каротидному басейні розглядають як чинники ризику постінсультної деменції [10, 11]. Однак цей взаємозв'язок, можливо, пов'язаний з помилково діагностованою деменцією, яка може нівелюватися після регресу домінуючого афатичного синдрому. С. Ballard та співавт. (2003) показали, що виражені мовні дефекти через 3 міс після інсульту пов'язані з відстроченою деменцією [7].

Показники короточасної зорової та слухової пам'яті на 7-му добу захворювання достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від вихідного рівня неврологічного дефіциту. Так, у пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS показник зорової пам'яті — «проба 8 чисел» становив ($5,9 \pm 0,9$) повторення, а показник короточасної слухової пам'яті — «проба 10 слів» — ($69,0 \pm 1,5$) слова; у хворих з неврологічним дефіцитом середньої тяжкості — відповідно ($3,5 \pm 0,5$) повторення та ($79,3 \pm 1,3$) слова; у хворих з легким неврологічним дефіцитом — ($2,3 \pm 1,1$) повторення та ($87,4 \pm 1,2$) слова.

Цікавим є той факт, що поліпшення когнітивних функцій (аж до регресу деменції) у хворих з депресією може бути пов'язане з поліпшенням настрою внаслідок лікування, тому що депресія погіршує виконання багатьох тестів з дослідження когнітивних функцій. Однак необхідно пам'ятати, що окремі прояви лобної дисфункції можуть імітувати депресію за відсутності істинного зниження тла настрою, що спостерігають при порушенні зв'язків між цингулярною звивиною та лімбічною системою. Відомо також нестійкість зовнішнього афекту, пов'язаного з надлишковою рухливістю довільної уваги та зниженням критики внаслідок дисфункції орбітофронтальної кори [1, 3].

За допомогою шкали Гамільтона виявлено постінсультну депресію у 29 (43,3%) пацієнтів (19 жінок та 10 чоловіків): у 18 — легку, у 7 — середньої тяжкості та у 4 — тяжку (рис. 2).

Провідну роль у формуванні когнітивної недостатності відіграє ураження глибинних відділів білої речовини головного мозку та базальних гангліїв [3], що призводить до порушення зв'язків між лобними частками та підкірковими гангліями (феномен розрізнення) та до виникнення вторинної дисфункції лобних часток. Останні мають важливе значення для когнітивної діяльності, забезпечують регуляцію довільної діяльності: формування мотивації, вибір мети, побудову програми та контроль за її виконанням [4]. Дорзолатеральна лобна кора разом з її зв'язками зі стріарним комплексом забезпечують переключення уваги, що необхідно для зміни алгоритму діяльності. Орбітофронтальні відділи беруть участь у пригніченні не відповідних меті покликів, забезпечуючи стійкість уваги та адекватність поведінкових реакцій. Крім того, орбітофронтальна лобна кора має тісний взаємозв'язок з гіпокампом, забезпечуючи стійкість уваги у мнестичній діяльності [3, 5].

Дисфункція лобних часток головного мозку призводить до формування дизрегуляторного синдрому: збереження операційних механізмів пам'яті, сприйняття, рухових та мовних навиків при порушенні програмування діяльності. Виникає патологічна інертність, пов'язана з недостатнім переключенням уваги, або, навпаки, надлишкова імпульсивність унаслідок нестійкості довільної уваги [4].

Стратегічно важливими для когнітивної діяльності є асоціативні ділянки лобної та тім'яно-скронево-потиличної кори головного мозку, а також структури гіпокампового кола. Описано випадки розвитку постінсультної деменції, пов'язаної з поодиноким великовогнищевим інфарктом мозку стратегічної локалізації [6].

У пацієнтів з ураженням лобних часток нерідко реєструють депресивні симптоми [5], пов'язані з вторинною дисфункцією лобних часток. Зв'язок дорзолатеральної лобної кори зі стріарним ком-

плексом забезпечує формування позитивного емоційного підкріплення при досягненні мети діяльності, у випадку ураження виникає хронічна недостатність позитивного підкріплення, що призводить до розвитку депресії [6].

Судинна деменція та ПСКП, своєю чергою, можуть бути не лише наслідком гострих порушень мозкового кровообігу, а й провідними чинниками їх розвитку та несприятливого перебігу. У низці досліджень показано, що у пацієнтів з гострими цереброваскулярними хворобами та деменцією зареєстровано підвищений рівень летальності [7, 20, 22, 27, 30], пацієнти без інсульту з тяжким зниженням пізнавальних функцій мають високий ризик розвитку мозкового інсульту [13], а у хворих на інсульт з деменцією доведено тривалий високий ризик розвитку повторного інсульту порівняно з пацієнтами з інсультом без деменції [28]. В лонгітудинальних дослідженнях показано, що лакунарні інфаркти є важливим чинником ризику розвитку когнітивного зниження, а пацієнти з низьким балом короткого пізнавального тесту мали достовірно вищий ризик розвитку клінічного інсульту [13].

Наведені факти можна пояснити тим, що: по-перше, хворі з деменцією після інсульту зазвичай мають тяжче цереброваскулярне захворювання порівняно з пацієнтами без когнітивних порушень, зокрема більший загальний об'єм інфаркту мозку та більшу кількість несприятливих судинних факторів. Таким чином, у деяких пацієнтів деменція може заміщувати інші фактори, які підвищують ризик інсульту та смерті. По-друге, пацієнти з деменцією мають більші труднощі з дотриманням режиму ліку-

вання, що зменшує ефективність профілактики інсульту та підвищення ризику інсульту та смерті.

Результати досліджень свідчать, що точна діагностика деменції необхідна для виділення в окрему групу пацієнтів з високим ризиком несприятливих наслідків та вжиття невідкладних лікарських заходів. Для ефективної профілактики розвитку деменції у пацієнтів з ЦВЗ необхідно з'ясувати на підставі клінічних даних, чи посилює розвиток інсульту основний процес деменції, який повільно перебігає, чи він є безпосередньою причиною деменції. В останньому випадку нейропротективна терапія після розвитку мозкового інсульту має вирішальне значення, а у випадку посилення нейродегенеративного захворювання очікуваний ефект такої терапії буде набагато меншим. Для повного розуміння впливу інсульту на розвиток постінсультної деменції необхідно враховувати вихідний (до інсульту) рівень когнітивних функцій.

Висновки

За нашими даними, у 55,2 % хворих на гострий інфаркт мозку зареєстровано зниження когнітивних функцій, що досягає ступеня деменції у 20,9 % випадків. Когнітивні порушення переважно спостерігали у чоловіків та пацієнтів з лівопівкульним ураженням. У 43,3 % пацієнтів зареєстровано постінсультну депресію, яка негативно впливає на когнітивні функції.

Зміни когнітивних функцій після гострого інфаркту мозку потребують подальшого вивчення для розроблення диференційованих методів їхньої корекції.

Література

- Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи.— К.: Наукова думка, 1999.— 250 с.
- Дамулін І.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн.— 1999.— Т. 3, № 4.— С. 4—11.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей.— М., 2005.— 71 с.
- Лурия А.Р. Основы нейропсихологии.— М.: Изд-во МГУ, 1973.— 373 с.
- Пилипонич А.А., Захаров В.В., Дамулін І.В. Лобная дисфункция при сосудистой деменции // Клин. геронтол.— 2001.— Т. 5, № 6.— С. 35—41.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Дамулін І.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн.— 1999.— Т. 3, № 4.— С. 4—11.
- Ballard C., Rowan E., Stephens S. et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors 75 years of age // Stroke.— 2003.— 34.— P. 2440—2444.
- Barclay L.L., Zerilcov A., Blass J.P. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias // Neurology.— 1985.— Vol. 35.— P. 834—840.
- Censori B., Manara O., Agostinis C. et al. Dementia after first stroke // Stroke.— 1996.— Vol. 27.— P. 1205—1210.
- Desmond D.W., Moroney J.T., Bagiella E. et al. Dementia as a predictor of adverse outcomes following stroke: an evaluation of diagnostic methods // Stroke.— 1998.— Vol. 29.— P. 69—74.
- Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // Neurology.— 2000.— Vol. 54.— P. 1124—1131.
- Desmond D.W., Moroney J.T., Sano M., Stern Y. Recovery of cognitive function after stroke // Stroke.— 1996.— 27.— P. 1798—1803.
- Ferrucci L., Guralnik I.M., Salive M.E. et al. Cognitive impairment and risk of stroke in the older population // J. Am. Geriatr. Soc.— 1996.— Vol. 44.— P. 237—241.
- Fratiglioni L., De Ronchi D., Aguero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia // Drugs Aging.— 1999.— Vol. 15.— P. 365—375.
- Hachinski V., Bowler J.V. Vascular dementia // Neurology.— 1993.— Vol. 43.— P. 2159—2160.
- Henon H., Durieu I., Guerouaou D. et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline // Neurology.— 2001.— Vol. 57.— P. 1216—1222.
- Henon H., Durieu I., Lucas C. et al. Dementia in stroke // Neurology.— 1996.— Vol. 47.— P. 852—853.
- Henon H., Pasquier F., Durieu I. Preexisting dementia in stroke patients: baseline frequency, associated factors, and outcome // Stroke.— 1997.— Vol. 28.— P. 2429—2436.
- Hershey L.A., Modic M.T., Jaffe D.F., Greenough P.G. Natural history of the vascular dementias: a prospective study of seven cases // Can. J. Neurol. Sci.— 1986.— Vol. 13 (suppl. 4)— P. 559—565.
- Hofman A., Grobbee D.E., de Jong P.T., van den Ouweland F.A. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study // Eur. J. Epidemiol.— 1991.— Vol. 7.— P. 403—422.
- Kalmijn S., Feskens E.J., Launer L.J., Kromhout D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein E4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men // Stroke.— 1996.— Vol. 27.— P. 2230—2235.
- Katzman R., Hill L.R., Yu E.S.H. et al. The malignancy of dementia: predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a popu-

- lation survey of Shanghai, China // Arch. Neurol.— 1994.— Vol. 51.— P. 1220—1225.
23. Kohonen E., Whisnant J.P., O'Fallon W.M. et al. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960—1984) // Neurology.— 1996.— Vol. 46.— P. 154—159.
 24. Krolak-Salmon P., Croisile B., Houzard C. et al. Total recovery after bilateral paramedian thalamic infarct // Eur. Neurol.— 2000.— Vol. 44.— P. 216—218.
 25. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet.— Neurol.— 2005.— Vol. 4.— P. 752—759.
 26. McGonigal G., Mcquade C.A., Thomas B.M., Whalley L.J. Survival in presenile Alzheimer's and multi-infarct dementias // Neuroepidemiol.— 1992.— Vol. 11.— P. 121—126.
 27. Molsa P.K., Marttila R.J., Rinne U.K. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia // Acta Neurol. Scand.— 1995.— Vol. 91.— P. 159—164.
 28. Moroney J.T., Bagiella E., Tatemichi T.K. et al. Dementia after stroke increases the risk of long-term stroke recurrence // Neurology.— 1997.— Vol. 48.— P. 1317—1325.
 29. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990—2020.— P. global burden of disease study // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 1498—1504.
 30. Nielsen H., Lolk A., Pedersen I. et al. The accuracy of early diagnosis and predictors of death in Alzheimer's disease and vascular dementia: a follow-up study // Acta Psychiatr. Scand.— 1991.— Vol. 84.— P. 277—282.
 31. Ott A., Bretelet M.M., van Harskamp F. et al. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study // Am. J. Epidemiol.— 1998.— Vol. 147.— P. 574—580.
 32. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // Neurology.— 1997.— Vol. 244.— P. 135—142.
 33. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R., Kaste M. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort // Stroke.— 1997.— Vol. 28.— P. 785—792.
 34. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical determinants of poststroke dementia // Stroke.— 1998.— Vol. 29.— P. 75—81.
 35. Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study // JAMA.— 1997.— Vol. 277.— P. 813—817.
 36. Schmidt R., Mechtler L., Kinkel P.R. et al. Cognitive impairment after acute supratentorial stroke: a 6-month follow-up clinical and computed tomographic study // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.— 1993.— Vol. 243.— P. 11—15.
 37. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Mayeux R. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort // Neurology.— 1992.— Vol. 42.— P. 1185—1193.
 38. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Paik M. et al. Clinical determinants of dementia related to stroke // Ann Neurol.— 1993.— Vol. 33.— P. 568—575.
 39. Tatemichi T.K., Paik M., Bagiella E. et al. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival // Stroke.— 1994.— Vol. 25.— P. 1915—1919.
 40. Tham W., Auchus A.P., Thong M. et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients // J. Neurol. Sci.— 2002.— Vol. 203—204.— P. 49—52.

V.S. МЕЛЬНИК, К.В. КУЦ, П.В. ПОТАПОВИЧ

Когнитивные расстройства после острого инфаркта мозга

Цель — определить частоту и выраженность когнитивных расстройств в острый период инфаркта мозга.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинично-неврологическое обследование 67 пациентов (30 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 46 до 83 лет в острый период инфаркта мозга. Оценку высших психических функций проводили на 7-е сутки заболевания скрининговым методом по шкале MMSE, также использовали пробы запоминания 8 чисел и 10 слов. Для выявления постинсультной депрессии использовали шкалу Гамильтона.

Результаты. На 7-е сутки заболевания в соответствии с тестом MMSE постинсультная деменция зарегистрирована у 14 (20,9 %) пациентов: легкая ((20,8 ± 0,6) балла) — у 6, умеренная ((16,4 ± 1,6) балла) — у 5 и выраженная ((10,7 ± 0,7) балла) — у 3. Еще у 23 (34,3 %) лиц зарегистрировали снижение когнитивных функций. Нарушения когнитивных функций (снижение когнитивных функций и постинсультная деменция) достоверно преобладали у пациентов с инфарктом мозга в левом каротидном бассейне ($p < 0,05$): когнитивное снижение выявлено у 13 (43,3 %), а постинсультная деменция — у 8 (26,7 %) пациентов. У 43,3 % пациентов зарегистрирована постинсультная депрессия, которая отрицательно влияет на когнитивные функции.

Выводы. У 55,2 % больных с острым инфарктом мозга зарегистрировано снижение когнитивных функций, которое достигает степени деменции в 20,9 % случаев. Когнитивные нарушения преимущественно наблюдали у мужчин и пациентов с левополушарным поражением. Динамика когнитивных функций после острого инфаркта мозга требует дальнейшего изучения для разработки дифференцированных методов их коррекции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, когнитивное снижение, деменция.

V.S. MELNYK, K.V. KUTC, P.V. POTAPOVYCH

Cognitive impairments following acute cerebral infarction

Purpose: to determine the frequency and intensity of cognitive impairments in cerebral infarction acute period.

Methods and subjects. 67 patients (30 male and 37 female) aged from 46–83 in cerebral infarction acute period were examined. Estimation of higher mental functions was carried out on the 7-th day by screening method according to MMSE scale, memory tests for 8 numbers and 10 words was carried out. Hamilton's scale was applied to determine the post stroke dimension.

Results. The post stroke dimension was observed in 14 (20.9 %) patients: slight in 6 (20.8 ± 0.6), moderate – in 5 (16.4 ± 1.6) and marked in 3 (10.7 ± 0.7) patients. 23 (34.3 %) patients demonstrated declination of cognitive functions. Cognitive impairments prevailed among patients with cerebral infarction in the left carotid region ($p < 0.05$: cognitive declination was observed in 13 (43.3 %) patients, poststroke dimension – in 8 (26.7 %) patients. 43.3 % patients demonstrated poststroke dimension that affects cognitive functions.

Conclusions. 55.2 % patients with acute cerebral infarction demonstrated declination of cognitive functions that is observed in 20.9 % cases. Cognitive impairments were observed mainly in male patients and patients with left hemispheric violations. Cognitive functions dynamic following acute cerebral infarction needs studying to develop differential methods of its correction.

Key words: ischemic stroke, cognitive declination, dimension.



В.С. ЛИЧКО¹, В.О. МАЛАХОВ²

¹КУ «Сумська міська клінічна лікарня № 4»

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Оксид азоту ліквору як показник ендотеліальної дисфункції у хворих з інфарктом головного мозку

Мета — вивчити особливості функціональних змін ендотелію церебральних судин (за рівнем метаболітів оксиду азоту в лікворі) у хворих в гострий період інфаркту головного мозку (ІМ) та вплив на них цитидин-5-дифосфохоліну (ЦДФ-холіну).

Матеріали і методи. У 121 хворого з ІМ під час медикаментозної корекції у динаміці досліджено рівень метаболітів оксиду азоту в цереброспінальній рідині (ЦСР).

Результати. У хворих з ІМ у 1-шу добу захворювання встановлено збільшення концентрації метаболітів оксиду азоту в ЦСР більш ніж удвічі порівняно з контролем. Виявлено позитивний ендотеліопротекторний ефект ЦДФ-холіну, який полягав у стабілізації рівня метаболітів оксиду азоту в ЦСР на 10-ту добу захворювання, що свідчить про корекцію ендотеліальної дисфункції. Вікові особливості полягають в ослабленні синтетичних можливостей церебрального ендотелію у хворих старшої вікової групи.

Висновки. Зміни в системі оксиду азоту в гострий період ІМ залежать від клінічних особливостей захворювання та віку, що потрібно враховувати в лікуванні.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, цереброспінальна рідина.

Проблема гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) є однією з провідних. Висока медико-соціальна значущість інсульту пояснюється його значною часткою в структурі захворюваності, смертності та інвалідності [1, 2, 8, 9].

Останніми десятиліттями з'явилися роботи, що свідчать про динамічний характер структурно-функціональних змін у мозковій тканині внаслідок гострої ішемії, а також механізмів їх трансформації в інфаркт мозку (ІМ) [3, 4, 10]. Проте низка питань, що стосуються патогенезу ішемічного інсульту, вивчена недостатньо. Одним з таких питань є структурно-функціональні зміни судинного ендотелію у вигляді ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Каскад патофізіологічних реакцій, які виникають вже в перші хвилини розвитку гострої церебральної ішемії, призводить до вивільнення медіаторів запалення, прозапальних цитокінів, високоактивних вільних радикалів, які негативно впливають на міжклітинні структури, клітинні мембрани та

судинну стінку. При цьому відбувається пошкодження базальної судинної мембрани, щільних між-ендотеліальних контактів та ендотелію церебральних судин [5, 6, 13, 20].

Згідно із сучасними уявленнями, ендотелій є моношаром клітин внутрішньої оболонки кровоносних судин [8]. В останні десятиріччя значно розширилися уявлення про ендотелій як про активно функціонуючу та складну метаболічну систему.

Ендотелій бере участь у різних процесах за фізіологічних умов та за різних патологічних станів: ендотеліоцити продукують чинники вазодилатації та вазоконстрикції, беруть участь у процесах гемостазу, атеросклерозу, запалення, судинного ремоделювання, імунопатологічних і вільнорадикальних реакціях [4, 5, 8, 10, 21].

При гострій церебральній ішемії відбуваються послідовні процеси мікроциркуляторно-клітинного каскаду. На різних стадіях церебральний ендотелій зазнає істотних змін: структурні пошкоджен-

ня (розриви, зморщення та коагуляційний некроз) і функціональна перебудова (продукція молекул адгезії, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), активація тромбоцитів, тромбоксану, вазоконстрикторів та ін., дисбаланс у системі вазорегуляції), набуває гемостатичних прокоагуляційних властивостей, збільшується проникність його базальної мембрани і трансендотеліальних контактів для нейтрофілів та рідини на тлі інгібування абсорбції. Згадані процеси призводять до розвитку ЕД, проникнення токсичних речовин із судинного русла в мозкову тканину на тлі оксидантних та прокоагулянтних реакцій, що спричиняє загибель життєво важливих нейронів з формуванням інфарктного вогнища [4, 6, 14, 16, 17].

Однією з головних ланок ЕД є система синтезу основного ендотеліального вазотонічного чинника — оксиду азоту (NO) [5, 7, 8, 11, 12, 19]. Оксид азоту, що утворюється з L-аргініну за участю ферменту NO-синтази (NOS) активує гуанілатциклазу в гладеньком'язових клітинах, яка стимулює синтез циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і таким чином забезпечує вазодилатацію [20]. Ефекти NO залежать від його концентрації, місця продукції, ступеня дифузії крізь судинну стінку, генерації речовин з наявністю NO, здатності взаємодіяти з кисневими радикалами та рівня інактивації. Є два рівні секреції NO:

1. Базальна секреція NO у фізіологічних умовах підтримує тонус судин у стані спокою та забезпечує неадгезивність ендотелію щодо формених елементів крові.

2. Секреція NO, що стимулює вазодилатацію у відповідь на приплив крові (стимулами є ацетилхолін, брадикінін, гіпоксія, механічна деформація, напруга зсуву).

Вважають, що порушення синтезу фізіологічних концентрацій NO відіграє важливу роль у механізмах ініціації та прогресування ЕД. Виявлено зниження концентрації маркерів синтезу NO — нітриту (NO_2) та нітрату (NO_3) — в плазмі крові хворих з початковими виявами недостатності кровопостачання мозку та в гострий період ІМ, а при прогресуванні циркуляторних розладів головного мозку відзначено зростання рівня нітриту при дисциркуляторній енцефалопатії I стадії із зрушенням рівноваги в системі оксиду азоту — ендотеліну-1 у бік останнього [4, 8, 18, 19].

У сучасній вітчизняній та іноземній літературі практично відсутні відомості щодо змін в системі NO в цереброспінальній рідині (ЦСР), яка найбільше відображує патофізіологічні процеси в нервовій тканині. Таким чином, вивчення ролі ЕД за даними системи NO в ЦСР у механізмі розвитку ішемічного інсульту дасть змогу розширити уявлення про його патогенез і сприятиме побудові програм медикаментозного лікування.

Мета дослідження — вивчення особливостей функціональних змін ендотелію церебральних су-

дин (за рівнем метаболітів NO в лікворі) у хворих в гострий період інфаркту головного мозку та впливу на них цитидин-5-дифосфохоліну (ЦДФ-холіну).

Матеріали і методи

Проведено комплексне обстеження 121 хворого із першим ІМ. Чоловіків було 69 (57 %), жінок — 52 (43 %). Середній вік пацієнтів становив ($64,4 \pm 0,9$) року. Як контрольну групу обстежено 20 осіб (11 чоловіків та 9 жінок, середній вік — ($58,3 \pm 0,7$) року) із ортопедичною патологією без ураження ЦНС, системних захворювань та порушень терморегуляції, яким проводили перидуральну анестезію. Особи контрольної групи були порівнянні за розподілом статей та віком з хворими з ІМ.

Враховуючи активну роль ендотеліальних механізмів у патогенезі гострої судинної патології головного мозку, доцільно призначати препарати із ангіопротекторними властивостями. З цією метою в лікувальній схемі хворих з ІМ нами застосовано розчин ЦДФ-холіну, який має протинабряковий, мембранотропний, ендотеліотропний, нейрорегенеративний, протизапальний, нейропротекторний, антиоксидантний ефекти і здатний модифікувати продукцію NO-сполук ендотелієм [2, 8, 9, 13, 15].

Залежно від призначеної медикаментозної терапії всі хворі з ІМ були випадковим чином до початку лікування розподілені на дві групи: 1-ша ($n = 61$) — базисна недиференційована терапія + диференційована із призначенням антитромботичних засобів: прямих антикоагулянтів (Клексан, Фраксипарин) та антиагрегантів (Аспірин, клопідогрель); 2-га ($n = 60$) — базисна недиференційована терапія + диференційована із призначенням антитромботичних засобів: прямих антикоагулянтів (Клексан, Фраксипарин) та антиагрегантів (Аспірин, клопідогрель) + 1000 мг розчину ЦДФ-холіну внутрішньовенно струменево двічі на добу 10 діб, потім перорально по 2 мл тричі на добу протягом 20 діб.

Оцінку тяжкості стану хворих проводили з урахуванням рівня свідомості, загальнономозкової симптоматики та вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS) і шкалою Глазго. На підставі цього хворих розподілено на дві клінічні підгрупи:

А ($n = 79$) — із середнім ступенем тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група — ($11,24 \pm 0,29$) бала, 2-га — ($11,63 \pm 0,38$) бала);

Б ($n = 42$) — у тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS: 1-ша група — ($23,65 \pm 0,45$) бала, 2-га — ($24,17 \pm 0,35$) бала).

Параклінічні методи обстеження включали лабораторно-біохімічні (клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідний спектр крові, коагулограма), інструментальні (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки, офтальмоскопія, люмбальна пункція з вимірюванням лікворного тиску у 1-шу

та на 10-ту добу) методи. Для верифікації діагнозу «інфаркт головного мозку», визначення розмірів вогнища інфаркту та наявності мас-ефектів проводили комп'ютерну томографію головного мозку на томографі «Siemens Somatom Emotion 6».

Про рівень NO у ЦСР судили за рівнем його кінцевого стабільного метаболіту — нітриту (NO₂) і суми кінцевих метаболітів NO (нітрати + нітрити). Метод дослідження концентрації нітриту в ЦСР заснований на фотокалориметричному визначенні оптичної густини забарвленого комплексу нітриту із реактивом Гріса (1 % розчин сульфонаміду та 0,1 % розчин N-1-нафтилетилен-діамінхлориду).

Для уточнення ролі ендотеліязалежних механізмів у патогенезі ІМ досліджена реактивність NO-системи ендотелію церебральних судин в динаміці спостереження. Розраховували індекс NO-реактивності ендотелію (NO-IPE, %) за формулою:

$$\text{NO-IPE} = (\Sigma_{\text{NO}_{10}} - \Sigma_{\text{NO}_1}) / \Sigma_{\text{NO}_1} \cdot 100 \%,$$

де Σ_{NO_1} — сумарний рівень стабільних метаболітів NO у 1-шу добу захворювання, мкмоль/л; $\Sigma_{\text{NO}_{10}}$ — сумарний рівень стабільних метаболітів NO на 10-ту добу захворювання, мкмоль/л.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням «Statistica 8.0 for Windows».

Результати та обговорення

Виявлено 46 (38 %) випадків ІМ, зумовлених атеросклеротичним ураженням магістральних артерій голови, з них 26 (21,5 %) осіб із середнім ступенем тяжкості стану. Кардіоемболічний підтип ІМ встановлено у 32 (26,3 %) хворих, лакунарний — у 8 (6,8 %). В 35 (28,9 %) випадках причини та механізми розвитку ІМ залишилися нез'ясованими.

Характерною ознакою ІМ є переважання вогнищевих неврологічних симптомів над загально-мозковими, що підтвердило наше дослідження.

11 (9,1 %) хворих скаржилися на різного характеру цефалгії. Нудоту, блювоту як загально-мозковий симптоми відзначено у 27 (22,3 %) хворих. Скарги на шум у вухах, голові пред'являли 18 (14,9 %).

На 1-шу добу захворювання ясну свідомість відзначено у 92 (76 %), заглушення — у 18 (14,9 %),

сопор — у 9 (7,4 %), мозкову кому — у 2 (1,7 %) хворих.

Аналіз динаміки скарг хворих з ІМ засвідчив, що статистично достовірно регресували ($p < 0,05$) такі ознаки, як шум у вухах та голові (з 14,9 до 6,6 % в 1-й групі та з 14,8 до 3,5 % — в 2-й), нудота й блювота (з 22,3 до 4,3 % в 1-й групі та з 22,1 до 1,2 % — в 2-й), порушення сну (з 31,8 до 11,6 % в 1-й групі та з 33,8 до 5,6 % — в 2-й).

Порівняння ефективності застосованих методів лікування в обох групах виявило, що додаткове призначення ЦДФ-холіну достовірно поліпшувало динаміку регресу чутливих порушень (зі 100,0 % в обох групах на початку лікування до 84,6 % — в 1-й групі та 68,3 % — в 2-й), рухових розладів (з 67,0 % в обох групах до 65,4 та 46,8 % відповідно), центрального парезу під'язикового нерва (з 67 % в обох групах до 53,8 та 48,8 % відповідно).

Аналіз динаміки неврологічних порушень виявив статистично достовірну різницю між групами спостереження за середнім балом на 10-ту добу захворювання. При цьому в обох групах прослідковувалася тенденція до загального поліпшення стану: зниження сумарного клінічного бала в 1-й групі з $(16,11 \pm 0,54)$ до $(13,28 \pm 0,86)$ бала, а в 2-й — з $(16,63 \pm 0,38)$ до $(11,17 \pm 1,52)$ бала, тобто у хворих, які додатково отримували розчин ЦДФ-холіну, регрес неврологічної симптоматики в ході лікування був більш значним.

На 21-шу добу захворювання в обох групах середній клінічний бал продовжував знижуватися, однак у 2-й групі він був практично вдвічі нижчий, ніж у 1-й (табл. 1).

На 10-ту добу виявлено достовірне зниження середнього бала за ступенем тяжкості ІМ в підгрупах А обох груп, що свідчить про поліпшення клінічної картини у хворих із середнім ступенем тяжкості та відсутність достовірного регресу симптоматики у хворих у тяжкому стані.

Таким чином, проведене комплексне клініко-неврологічне обстеження хворих з ІМ у динаміці захворювання виявило вираженішу позитивну динаміку клінічної картини у хворих з ІМ, які отримували додатково ЦДФ-холін. Це, можливо, поясню-

Т а б л и ц я 1

Зміни сумарного бала за шкалою NIHSS у динаміці терапії у хворих з різним ступенем тяжкості (M ± m)

Група	Строк дослідження, доба	Підгрупа А	Підгрупа Б
	1-ша	11,24 ± 0,29	23,65 ± 0,45
	10-та	9,12 ± 0,76	18,57 ± 0,41
	21-ша	5,73 ± 0,76	10,44 ± 0,79
	1-ша	11,63 ± 0,38	24,17 ± 0,35
	10-та	8,21 ± 0,32	16,88 ± 0,39
	21-ша	2,89 ± 0,32	6,68 ± 0,87

ється багатофакторною корекцією деяких патофізіологічних процесів, зокрема впливом на ЕД та стабілізацією структур гематоенцефалічного бар'єру.

Однією з головних ланок ЕД є система синтезу одного з основних ендотеліальних вазотонічних чинників — NO [8, 18, 19].

Рівень NO₂ у хворих обох груп у 1-шу добу захворювання перевищував контрольні значення більше ніж удвічі, а на 10-ту добу спостереження рівень NO₂ критично знизився в обох групах нижче за контрольне значення. Водночас вміст NO₂ в 2-й групі спостереження зберігався на рівні, наближеному до контрольного. Це може свідчити про сприятливішу відповідь ендотелію шляхом продукції судинорозширювального агента — NO в 2-й групі хворих (табл. 2).

Для детальнішої оцінки стану NO-системи ендотелію у хворих з ІМ досліджено вміст NO₂ залежно від ступеня тяжкості захворювання. У групі хворих із середнім ступенем тяжкості у 1-шу добу захворювання рівень NO₂ у ЦСР максимально наближений до контрольного; в динаміці простежено його зниження ($p < 0,05$). У групі тяжких хворих відзначено підвищення концентрацій NO₂: у 1-й групі у 1-шу добу його вміст значно перевищував контроль ($p < 0,05$), а на 10-ту — знижувався достовірно нижче за контрольні значення; у 2-й групі цей показник початково був підвищеним з тенденцією до зниження в динаміці.

Таким чином, можна виділити групу хворих з найбільш грубими змінами в NO-системі — це хворі з тяжким ступенем ІМ, що свідчить про початко-

ву гіперстимуляцію продукції NO та зниження інактивації NO при тяжких церебральних катастрофах.

Вивчено особливості стану NO-системи у хворих з ІМ залежно від статі і віку. У пацієнтів з ІМ віком 40—59 років концентрація NO₂ у ЦСР характеризувалася достовірно вищими значеннями порівняно з групою хворих 60—79 років і контрольною групою як у чоловіків, так і у жінок. Це можна пояснити компенсаторною активацією ендотеліального синтезу NO в умовах зростаючих вимог до вазорегуляції на тлі супутніх судинних чинників ризику.

Не виявлено статистично значущих відмінностей між чоловіками та жінками за вмістом NO₂ у вікових групах. У процесі аналізу динаміки вмісту NO₂ в 2-й групі хворих з ІМ встановлено тенденцію до зниження цього показника після лікування в усіх вікових групах ($p > 0,05$). 1-ша група мала схожу динаміку, проте після лікування тут спостерігали статистично достовірні відмінності порівняно з 2-ю групою у жінок усіх вікових груп, а також істотне зниження NO₂ в осіб віком 60—79 років обох статей у динаміці спостереження з наближенням до контрольного показника (табл. 3).

Таким чином, розподіл хворих за статтю та віком дав змогу виявити відмінності за вмістом стабільного метаболіту NO у хворих з ІМ: вираженішу динаміку змін у системі NO з наближенням до контрольного значення в осіб віком 40—59 років і у 2-й групі.

Виявлено виразну різницю в NO-реактивності ендотелію між 1-ю та 2-ю групами хворих. Це виражалось NO-гіпореактивністю у хворих 1-ї групи ((14,57 ± 1,32) % порівняно з контролем — (17,6 ± 0,44) %), а додавання до лікувальної схеми розчину ЦДФ-холіну стимулювало ендотелій до продукції NO.

NO-гіпореактивністю відрізняються жінки віком понад 60 років 1-ї групи — (8,86 ± 1,99) %. Крім того, виявлено переважання NO-реактивності в 1-й групі у жінок порівняно з чоловіками до 60 років, тоді як в осіб віком понад 60 років ці відмінності нівелиювалися.

Проведено аналіз залежності показника NO-ІРЕ від ступеня тяжкості хворих з ІМ. Вищі значення цього показника спостерігали в підгрупах А і Б

Т а б л и ц я 2

Динаміка вмісту нітриту в ЦСР (M ± m), мкмоль/л

Група	1-ша доба	10-та доба
1-ша	4,02 ± 0,18*	1,36 ± 0,12*
2-га	4,01 ± 0,20*	1,65 ± 0,09
Контрольна	1,86 ± 0,06	

* Різниця щодо контролю достовірна ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 3

Динаміка вмісту нітриту в ЦСР залежно від віку та статі (M ± m), мкмоль/л

Група хворих	Строк дослідження, доба	Чоловіки		Жінки	
		40—59 років	60—79 років	40—59 років	60—79 років
1-ша	1-ша	3,81 ± 0,240	3,66 ± 0,17	3,99 ± 0,23	3,78 ± 0,33
	10-та	1,34 ± 0,54	1,21 ± 0,15	1,56 ± 0,14	1,38 ± 0,31
2-га	1-ша	3,89 ± 0,31	3,52 ± 0,22	3,96 ± 0,18	3,77 ± 0,29
	10-та	1,58 ± 0,44	1,47 ± 0,26	1,63 ± 0,51	1,56 ± 0,34
Контрольна		1,86 ± 0,05			

2-ї групи, тоді як гіпореактивність NO-системи за рівнем кінцевих метаболітів NO виявилася відмітною ознакою хворих 1-ї групи обох підгруп.

Досліджено також вплив ступеня тяжкості ІМ на вираженість змін в ендотеліальній NO-системі та рівень її реакції у відповідь на зміни, що відбуваються в судинному руслі. Так, при внутрішньогруповому аналізі показника NO-IPE виявлено такі особливості: при середньотяжкому стані хворих відзначена NO-гіперреактивність із тенденцією до зниження в 1-й групі і до зростання — в 2-й на 10-ту добу захворювання. Із підвищенням сумарного клінічного бала в 1-й групі тривало зниження NO-IPE до критичного рівня ($6,05 \pm 2,31$ %), що свідчить про практично повне виснаження NO-системи у хворих з ІМ у тяжкому стані. Хворі 2-ї групи також відрізнялися прогресуванням змін NO-IPE із зростанням ступеня тяжкості ІМ, ці зміни мали характер тенденції ($p > 0,05$), що свідчило про сприятливішу динаміку вазорегулюючої функції ендотелію та її меншу чутливість до ушкоджуючої дії під впливом терапії у хворих 2-ї групи.

Аналіз кореляційних зв'язків між рівнем нітриду та нітритів + нітратів при ІМ виявив позитивні зв'язки між цими показниками як в 1-й групі ($r = +0,77$; $p < 0,05$), так і в 2-й ($r = +0,88$; $p < 0,05$); у динаміці лікування характер зв'язків не змінювався. Виявлено достовірну кореляцію сумарного рівня стабільних метаболітів NO в ЦСР та віку хво-

рих з ІМ у дебюті захворювання ($r = -0,63$; $p < 0,01$).

Виявлені зміни в системі NO у хворих з ІМ залежали від віку, статі, періоду захворювання, ступеня тяжкості стану, наявності супутньої АГ, що свідчить про ендотеліозалежні механізми патогенезу інфаркту головного мозку. Загальна закономірність полягала в зменшенні концентрації NO в ЦСР у динаміці лікування. Додаткове включення в лікувальний комплекс розчину ЦДФ-холіну позитивно впливає на вазорегулюючу активність ендотелію.

Висновки

Встановлено, що у хворих в гострий період ІМ відбувається різке підвищення в ЦСР рівня стабільного метаболіту NO — нітриду, максимально виражене у хворих у вкрай тяжкому стані.

Вікові особливості полягають в ослабленні синтетичних можливостей церебрального ендотелію у хворих старшої вікової групи.

Максимальне підвищення рівня нітриду в ЦСР спостерігали у хворих з початково тяжким ступенем захворювання, що може свідчити про значне напруження NO-системи у цих хворих.

При порівнянні ефективності застосованих схем лікування виявлено, що додаткове призначення розчину ЦДФ-холіну сприяло вираженішому регресу неврологічного дефіциту та корекції ЕД (за рівнем метаболітів NO у лікворі хворих у гострий період ІМ).

Література

1. Андріюк Л.В. Інсульт. Вибрані питання діагностики, ускладнень, лікування, реабілітації.— Львів, 2009.— 64 с.
2. Беневоляская Н.Г., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. и др. Нейропротекторная терапия в ангионеврологии // *Международ. неврол. журн.*— 2008.— № 5 (21).— С. 79—83.
3. Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Остапчук Т.С. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії // *Практ. ангіол.*— 2005.— № 1 (01).— С. 26—30.
4. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии.— Харьков: Тарбут Лаам, 2007.— 136 с.
5. Гавриш А.С. Морфология дисфункции сосудистого эндотелия при хроническом стрессе и атерогенез // *Укр. кардіол. журн.*— 2005.— № 1.— С. 91—95.
6. Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Нитроксидпродуцирующая и вазомоторная функция сосудистого эндотелия и их взаимосвязь с показателями кардиогемодинамики при артериальной гипертензии климатического периода // *Кардиол.*— 2003.— № 1.— С. 76—77.
7. Горбачев В.И., Ковалев В.В. Роль оксида азота в патогенезе поражения центральной нервной системы // *Журн. невропатол. и психиатр.*— 2002.— Прилож. Инсульт.— Вып. 7.— С. 9—16.
8. Завгородняя А.Н., Малахов В.А. Ключевые патогенетические механизмы церебрального ишемического инсульта: эндотелиальные и свободнорадикальные маркеры // *Эксперимент. і клін. мед.*— 2007.— № 1.— С. 142—145.
9. Зозуля І.С. Нейропротекторная терапия цераксоном у гострому періоді ішемічного інсульту // *Международ. неврол. журн.*— 2008.— № 5 (21).— С. 47—50.
10. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // *Международ. мед. журн.*— 2003.— № 1.— С. 130—134.
11. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин-оксид азота // *Патол. физиол.*— 1996.— № 1.— С. 34—39.
12. Монастырский В.О., Малахов В.А., Джанелидзе Т.Т. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система // *Международ. неврол. журн.*— 2008.— № 3 (19).— С. 14—18.
13. Підгірний Я.М. Церебральна дисфункція як компонент синдрому поліорганної недостатності (її значимість та лікування) // *Международ. неврол. журн.*— 2008.— № 1 (17).— С. 22—26.
14. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления // *Вестн. ДВО РАН.*— 2006.— № 6.— С. 75—80.
15. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // *Neurochemical Research.*— 2005.— Vol. 30.— P. 15—23.
16. Battinelli E., Loscalzo J. Nitric oxide induces apoptosis in megakaryocytic cell lines // *Blood.*— 2000.— Vol. 95.— P. 3451—3459.
17. Bredt D.S. Nitric oxide signaling in brain: Potentiating the gain with YC-1 // *Mol. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 63.— P. 1206—1208.
18. Farrell A.J., Blake D.R. Nitric oxide // *Ann. Rheum. Dis.*— 1996.— Vol. 55.— P. 7—20.
19. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.*— 1991.— Vol. 43.— P. 109—142.
20. Pretnar-Oblak J., Zaletel M., Zvan B. et al. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarctions // *Cerebrovasc. Dis.*— 2006.— Vol. 21 (3).— P. 180—186.
21. Tomomi G., Masataka M. Nitric oxide an endoplasmic reticulum stress // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.*— 2006.— Vol. 26.— P. 1439.

В.С. ЛЫЧКО, В.А. МАЛАХОВ

Оксид азота ликвора как показатель эндотелиальной дисфункции у больных с инфарктом головного мозга

Цель — изучить особенности функциональных изменений эндотелия церебральных сосудов (по уровню метаболитов оксида азота в ликворе) у больных в острый период инфаркта головного мозга (ИМ) и влияние на них цитидин-5-дифосфохолина (ЦДФ-холина).

Материалы и методы. У 121 больного с ИМ во время медикаментозной коррекции в динамике исследован уровень метаболитов оксида азота в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Результаты. У больных с ИМ в 1-е сутки заболевания установлено увеличение концентраций метаболитов оксида азота в ЦСЖ более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Обнаружен положительный эндотелиопротекторный эффект ЦДФ-холина, который заключался в стабилизации уровня метаболитов оксида азота в ЦСЖ на 10-е сутки заболевания, что свидетельствует о коррекции эндотелиальной дисфункции. Возрастные особенности заключаются в ослаблении синтетических возможностей церебрального эндотелия у больных старшей возрастной группы.

Выводы. Изменения в системе оксида азота в острый период ИМ зависят от клинических особенностей заболевания и возраста, что нужно учитывать в лечении.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксид азота, цереброспинальная жидкость.

V.S. LYCHKO, V.A. MALAHOV

Nitric oxide of liquor as the indicator of endothelial dysfunction at patients with ischemic stroke

Purpose: to study the functional changes of cerebral endothelium (by data to liquors nitric oxide metabolites) at patients with the ischemic stroke (IS) and citidine-5-diphosphocholine (CDP-choline) influence on it.

Methods and subjects. At 121 patients with IS in dynamics of medicamentous correction level of nitric oxygen metabolites in cerebrospinal fluid (CSF) was investigated.

Results. During research the increase in concentration nitric oxygen metabolites in CSF more, than twice in comparison with the control on 1-st day of disease was determined. Positive endothelioprotective effect of CDP-choline was found out, which was expressed in the form of stabilization of levels nitric oxygen metabolites in CSF on 10-th day of disease. Age features are characterized by easing of synthetic possibilities of cerebral endothelium.

Conclusions. Changes of parameters to nitric oxide system in the acute ischemic stroke depend on clinical features of disease and age. It is necessary to consider in treatment.

Key words: endothelial dysfunction, nitric oxygen, cerebrospinal fluid.



О.Л. МАРКУЛАН

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

С-реактивний протеїн: зв'язок з трирічною частотою рецидивів у хворих на ішемічний інсульт на тлі артеріальної гіпертензії

Мета — дослідити вплив артеріальної гіпертензії (АГ) та прихильності до лікування на трирічні наслідки атеротромботичного інсульту з урахуванням рівня С-реактивного протеїну (С-РП).

Матеріали і методи. Обстежено 151 хворого з первинним інсультом атеротромботичного генезу протягом 3 років. Проведено клініко-неврологічне та інструментальне обстеження, загальний та біохімічний аналіз крові, коагулограму, магнітно-резонансну томографію, спіральну комп'ютерну томографію головного мозку, дуплексне сканування мозкових судин, ехокардіоскопію, ультразвукове дослідження судин серця. Визначали рівень С-РП у сироватці крові.

Результати. На АГ страждали 60,9 % хворих. Визначено, що трирічна частота повторного ішемічного інсульту та фатальних наслідків після первинного мозкового інсульту (МІ) суттєво більша у хворих на АГ порівняно з тими, хто її не мав. Частота повторного інсульту у хворих із супутньою АГ на тлі прийому гіпотензивних засобів була достовірно меншою порівняно з хворими, які не лікували АГ. У хворих, які отримували гіпотензивну терапію, виявлено суттєві відмінності у вмісті С-РП залежно від того, чи відбувся у них рецидив. Так, у разі рецидиву достовірно більше було хворих з високим вмістом С-РП (тобто у межах третього терциля) порівняно з такими за відсутності МІ.

Висновки. Ефективність антигіпертензивної терапії щодо вторинної профілактики інсульту зменшується у разі високого (в межах третього терциля) вмісту С-РП, що обґрунтовує доцільність оцінки вмісту С-РП у хворих в гострий період МІ для визначення групи ризику повторного інсульту з метою інтенсифікації терапії протизапального спрямування.

Ключові слова: атеротромботичний підтип, повторний інсульт, С-реактивний протеїн, антигіпертензивна терапія, артеріальна гіпертензія.

В Україні частота захворювання на мозковий інсульт (МІ) у 2007 р., за даними офіційної статистики, становила 278,2 випадку на 100 тис. населення (в абсолютних цифрах це понад 105 тис. нових випадків інсульту за рік) [10].

Наслідки МІ залишаються незадовільними через високий рівень смертності від нього, який в Україні становить 91,3 випадку на 100 тис. населення [4], значний рівень інвалідизації, високий ризик повторного інсульту, який коливається від 1,7 до 4 % у перші 30 днів після первинного та від 6 до 13 % у перший рік [11, 12]. Повторні інсульти частіше призводять до інвалідності та смерті, ніж первинні

[2, 3, 6]. 39 % усіх смертей від судинних захворювань протягом першого року після перенесеного первинного інсульту були викликані повторними інсультами [8]. Смертність при рецидиві інсульту протягом 30 днів сягає 41 %, що значно більше порівняно з летальністю у разі первинного (22 %) [10].

Вважають, що нормалізація артеріального тиску (АТ) є найефективнішим напрямом вторинної профілактики МІ. Задовільних результатів досягнуто при зниженні АТ у середньому на 10/5 мм рт. ст., за даними HOPE [14] та PROGRESS [13]. Доведено ефективність індопаміду, комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) пе-

риндоприлу та індопаміду, блокатора рецепторів ангіотензину II епросартану у вторинній профілактиці. Проте вплив контролю артеріальної гіпертензії (АГ) на зменшення ризику повторних інсультів досі є дискусійним питанням [5, 9]. Неоднозначність оцінки впливу АГ, а тим більше контрольованої АГ на ризик повторного ішемічного інсульту ускладнюється різними чинниками. Хоча АГ вважають майже універсальним (для всіх підтипів) модифікованим чинником ризику рецидиву інсульту, проте не слід забувати і про інші чинники, зокрема нетрадиційні, які почали обговорювати останніми роками, — гіпергомоцистеїнемія, підвищення вмісту маркерів запалення тощо. Поєднання АГ з підвищеним вмістом деяких з них, зокрема С-реактивного протеїну (С-РП), можливо, впливає на ефективність її корекції, а отже, на ризик виникнення повторного інсульту.

У літературі є дані про недостатню ефективність антитромботичної терапії щодо профілактики інсульту в разі підвищеного вмісту С-РП [7].

Мета роботи — дослідити вплив артеріальної гіпертензії та дотримання антигіпертензивної терапії на трирічні наслідки атеротромботичного інсульту з урахуванням рівня С-реактивного протеїну.

Матеріали і методи

У дослідження включено 151 хворого з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту, які лікувалися у відділеннях неврології та цереброваскулярної патології ЦМКЛ, а також МКЛ № 4 в період 2003—2005 рр. та перебували під наглядом протягом трьох років після виписування із стаціонару. Серед них було 55,6 % чоловіків та 44,4 % жінок. Середній вік становив ($65,36 \pm 10,58$) року. Діагноз атеротромботичного МІ встановлювали за наявності інфаркту мозку розміром понад 15 мм (середнього чи великого розміру) за даними комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії на тлі атеросклерозу мозкових артерій зі стенозом магістральних судин голови та шиї понад 50 % (за даними ультразвукового дуплексного сканування) та за відсутності джерела емболів у серці.

Наявність АГ констатували у разі підвищення АТ до 160/90 мм рт. ст. та вище.

За прихильністю до антигіпертензивної терапії хворих розподілили на тих, хто регулярно приймав антигіпертензивні препарати після першого інсульту, і тих, хто їх приймав нерегулярно чи не приймав зовсім. Основними препаратами, які вживали хворі, були комбінації інгібіторів АПФ із сечогінними препаратами (63 %), бета-адреноблокаторів з тіазидними діуретиками (16 %), антагоністів кальцію та діуретиків (9 %), інші комбінації препаратів (7 %), сартани (5 %).

Рівень С-РП визначали за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу за принципом «сендвіча». Використовували набір реакти-

вів для кількісного імуноферментного аналізу «CRP-EIA KIT» виробництва «DAI» (США). Кров для імунологічних досліджень забирали з кубітальної вени. Для серологічного визначення рівня маркерів запалення зразки цільної крові центрифугували при 3000 g протягом 5 хв, сироватку заморожували та зберігали за температури -70°C .

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми статистичного аналізу SPSS 13 for Windows з використанням дискриптивної статистики, непараметричних методів аналізу даних (за Манном-Уїтні, χ^2 -тест), оцінки функції виживання (визначення трирічної кумулятивної частоти рецидивів та смерті) за методом Каплана-Мейєра і Log-rank-тесту для порівняння кумулятивних частот [1].

Результати та обговорення

У першу добу легкий ступінь неврологічного дефіциту виявлено у 29 (19,2 %) хворих, середньої тяжкості — у 60 (39,7 %), тяжкий дефіцит — у 62 (41,1 %). На 21-шу добу структура хворих за тяжкістю неврологічного дефіциту достовірно змінилася: збільшилася кількість хворих з легким неврологічним дефіцитом (67, або 48,6 %) та зменшилася — з тяжким дефіцитом (7, або 5,1 %) (рис. 1).

Середній бал за шкалою NIHSS у 1-шу добу становив ($11,93 \pm 0,26$) бала, на 21-шу — ($8,75 \pm 0,23$) бала ($p < 0,05$).

На АГ страждали 92 (60,9 %) хворих, у 59 (39,1 %) АГ не виявлено.

Не спостерігали достовірної різниці у частоті АГ між чоловіками та жінками (59,5 і 62,7 % відповідно).

Вплив АГ на трирічну кумулятивну смертність та частоту рецидивів наведено на діаграмах Каплана-Мейєра (рис. 2).

З даних рис. 2 видно, що наявність супутньої АГ суттєво підвищує трирічну частоту повторного інсульту (до 28,4 %) порівняно з тими, хто її не мав (12,0 %; $p = 0,013$), та смерті (відповідно 38,3 та 13,7 %; $p = 0,002$). Найбільшу різницю за цими показниками між групами хворих зафіксовано у перші 30 діб.

З 92 хворих, в яких виявили АГ, 59 (64,1 %) лікувалися з цього приводу, а 33 (35,9 %) не дотримувалися антигіпертензивної терапії.

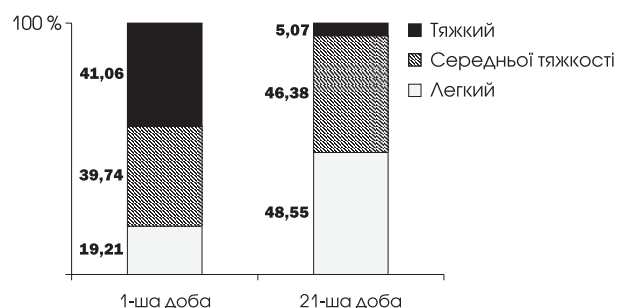


Рис. 1. Розподіл хворих за тяжкістю МІ на 1-шу і 21-шу добу захворювання

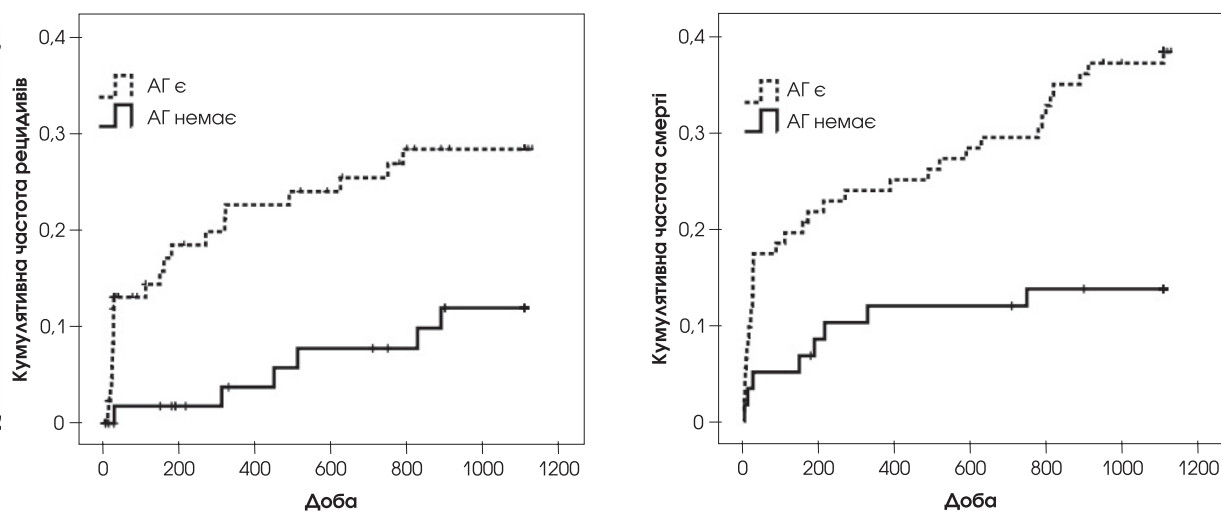


Рис. 2. Кумулятивні частоти повторного інсульту та смерті у хворих з атеротромботичним підтипом МІ із супутньою АГ та без неї

Як свідчать результати аналізу, лікування АГ не виключало розвитку повторного інсульту. Так, у хворих, які мали супутню АГ і приймали антигіпертензивну терапію, кумулятивна частота рецидивів через три роки становила 16,9 %, але вона була достовірно меншою порівняно з хворими, які не лікували АГ, — 36,4 % ($p = 0,043$). Водночас частота повторних інсультів серед хворих, які дотримувалися антигіпертензивної терапії, була досить високою — 16,9 %, що лише у 2,15 разу менше порівняно з хворими, які її не дотримувалися.

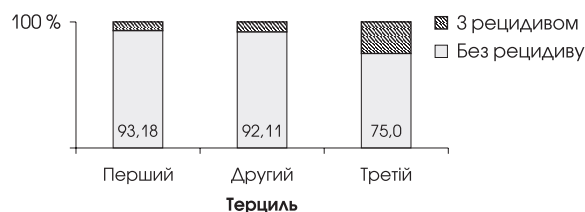


Рис. 3. Співвідношення хворих з рецидивом інсульту і без нього залежно від терциля значень С-РП

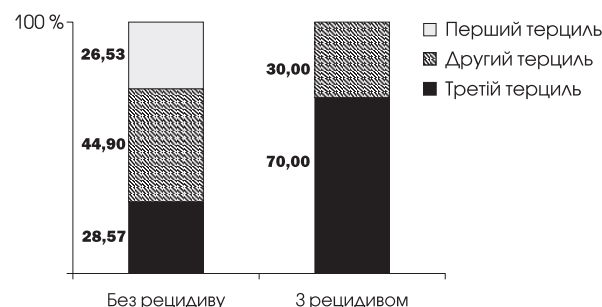


Рис. 4. Розподіл хворих, які дотримувалися антигіпертензивної терапії, за вмістом С-РП у разі рецидиву інсульту і без такого

З огляду на те, що високий вміст С-РП є чинником ризику повторних судинних подій, ми дослідили зв'язок між вираженістю запалення та частотою рецидивів інсульту, а також, чи існує відмінність у рівні С-РП у хворих з рецидивами і без них на тлі гіпотензивної терапії.

Вміст С-РП був у межах від 4,1 до 48,3 мг/мл, у середньому — $(11,64 \pm 0,51)$ мг/мл. Оскільки у більшості випадків після МІ (82 %) спостерігали підвищення вмісту С-РП із значними індивідуальними коливаннями, ми проаналізували залежність частоти рецидиву повторного інсульту від концентрації маркера запалення, використовуючи поділ на терцилі.

Залежно від вмісту С-РП хворі були розподілені на три групи: з низьким вмістом, середнім та високим згідно з першим, другим та третім терцилем діапазону концентрацій С-РП. Перший терциль значень С-РП був у межах від 4,1 до 8,3 мг/мл, другий — від 8,4 до 12,8 мг/мл і третій терциль — від 12,9 до 48,3 мг/мл.

При аналізі співвідношення хворих з рецидивом і без такого у різних терцилях значень С-РП виявилось, що частка хворих з рецидивом збільшувалася із підвищенням рівня С-РП і при значеннях С-РП у межах третього терциля становила 25,0 % ($p = 0,025$) (рис. 3).

За вмістом С-РП хворі із супутньою АГ достовірно не відрізнялися від хворих без такої — відповідно $(11,99 \pm 0,70)$ і $(11,08 \pm 0,76)$ мг/мл ($p = 0,391$).

Виявилось, що хворі із супутньою АГ, які дотримувалися антигіпертензивної терапії, та ті, які не приймали лікування, не відрізнялися за рівнем С-РП ($12,28 \pm 0,87$) і $(11,94 \pm 1,19)$ мг/мл відповідно, $p = 0,592$). Водночас у хворих, які отримували гіпотензивну терапію, було виявлено суттєві відмінності у вмісті С-РП залежно від того, чи відбувся у них рецидив (рис. 4).

Так, у разі рецидиву достовірно більше було хворих з високим вмістом С-РП (у межах третього

терція) порівняно з хворими за відсутності повторного МІ (70,0 порівняно з 28,57 %). У жодному випадку рецидиву не виявлено значень С-РП у межах першого терцилю ($p = 0,029$).

Отримані дані свідчать, що високий вихідний рівень С-РП може впливати на виникнення рецидиву інсульту у хворих із супутньою АГ, незалежно від того, чи приймали вони гіпотензивну терапію.

Висновки

У хворих на АГ з атеротромботичним підтипом мозкового інсульту трирічна кумулятивна частота повторного інсульту є достовірно більшою, ніж у хворих без АГ (28,4 порівняно з 12,0 %, $p = 0,013$).

Дотримання антигіпертензивної терапії сприяє достовірному зменшенню трирічної кумулятивної частоти рецидивів (з 36,4 до 16,9 %, $p = 0,043$).

Показник кумулятивної частоти повторного інсульту залежить від рівня С-РП і є найбільшим у хворих із вмістом С-РП у межах третього терциля значень (25,0 %).

Ефективність антигіпертензивної терапії щодо вторинної профілактики інсульту зменшується у разі високого (в межах третього терциля) вмісту С-РП, що обґрунтовує доцільність оцінки вмісту С-РП у хворих в гострий період МІ для визначення групи ризику повторного інсульту з метою інтенсифікації терапії протизапального спрямування.

Література

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика.— М.: Мед. информ. агентство.— 2007.— 475 с.
2. Віничук С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // Мистецтво лікування.— 2004.— № 5.— С. 15.
3. Зогуля І.С., Боброва В.І. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в невропатології // Укр. неврол. журнал.— 2006.— № 1. С. 12.
4. Мищенко Т.С. Лечение мозгового инсульта: на пути к полному использованию возможностей терапевтического окна // Здоров'я України.— 2009.— № 1.— С. 12—15.
5. Alter M., Friday G., Lai S.M. et al. Hypertension and risk of stroke recurrence // Stroke.— 1994.— Vol. 25.— N 8.— P. 1605—1610.
6. Coull A.J., Rothwell P.M. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition // Stroke.— 2004.— Vol. 35, N 8.— P. 1925—1929.
7. Di Napoli M., Papa F., Villa P. Stroke Data Bank Investigators Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients // Stroke.— 2002.— Vol. 33, N 7.— P. 1763—1771.
8. Eriksson S.E., Olsson J.E. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study // Cerebrovasc. Dis.— 2001.— Vol. 12, N 3.— P. 171—180.
9. Gueyffier F., Boissel J.P., Boutitie F. et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators // Stroke.— 1977.— Vol. 28, N 12.— P. 2557—2562.
10. Hardie K., Hankey G.J., Jamrozik K., Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— N 3.— P. 731—735.
11. Matsumoto N., Whisnant J.P., Kurland L.T., Okazaki H. Natural history of stroke in Rochester, Minnesota, 1955 through 1969: an extension of a previous study, 1945 through 1954 // Stroke.— 1973.— Vol. 4, N 1.— P. 20—29.
12. Ricci S., Celani M.G., Guercini G. et al. First-year results of a community-based study of stroke incidence in Umbria, Italy // Stroke.— 1989.— Vol. 20, N 7.— P. 853—857.
13. Vokó Z., Bots M.L., Hofman A. et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives // Hypertension.— 1999.— Vol. 34, N 6.— P. 1181—1185.
14. Yusuf S., Diener H.-C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 359.— N 12.— P. 1225—1237.

О.Л. МАРКУЛАН

С-реактивный протеин: связь с трехлетней частотой рецидивов у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии

Цель — изучить влияние артериальной гипертензии (АГ) и приверженности к лечению на трехлетние последствия атеротромботического инсульта с учетом уровня С-реактивного протеина (С-РП).

Материалы и методы. Обследован 151 больной с первичным инсультом атеротромботического генеза в течение 3 лет. Проведены клинико-неврологическое и инструментальное обследование, общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, магнитно-резонансная томография, спиральная компьютерная томография головного мозга, дуплексное сканирование мозговых сосудов, ультразвуковое исследование сосудов сердца, эхокардиоскопия. Определяли уровень С-РП в сыворотке крови.

Результаты. АГ страдали 60,9 % больных. Определено, что трехлетняя частота повторного ишемического инсульта и фатальных последствий после первичного мозгового инсульта (МИ) была существенно выше у больных с АГ по сравнению с теми, у кого ее не было. Частота повторного инсульта у больных с сопутствующей АГ на фоне приема гипотензивных препаратов была достоверно меньшей по сравнению с больными, которые АГ не лечили. У больных, которые получали гипотензивную терапию, выявлены достоверные отличия в содержании С-РП в зависимости от того, был ли у них рецидив. Так, в случае рецидива достоверно больше было больных с высоким содержанием С-РП (в пределах третьего терциля) по сравнению с таковыми при отсутствии МИ.

Выводы. Эффективность антигипертензивной терапии относительно вторичной профилактики инсульта уменьшается в случае высокого (в пределах третьего терциля) содержания С-РП, что обосновывает целесообразность оценки содержания С-РП у больных в острый период МИ для определения группы риска повторного инсульта с целью интенсификации терапии противовоспалительной направленности.

Ключевые слова: атеротромботический подтип, повторный инсульт, С-реактивный протеин, антигипертензивная терапия, артериальная гипертензия.

O.L. MARKULAN

C-reactive protein: correlation with triennial frequency relapses in patients with ischemic stroke against the background of arterial hypertension

Purpose: to study the influence of arterial hypertension (AH) and adherence to antihypertensive therapy for the triennial consequences of atherothrombotic stroke according to C-reactive protein level (C-RP).

Methods and subjects. 151 patients with stroke of 3 years duration of atherothrombotic genesis were examined. Clinical, neurological and instrumental examinations, general and biochemical blood test, coagulogram, MRI, cerebral helical computer tomography, cerebral vessels duplex scanning, heart vessels ultrasound examination and echocardiography were carried out.

Results. 60.9 % patients suffered from AH. The triennial frequency of repeated ischemic stroke and lethal outcomes following IS was higher in patients with AH. The frequency of strokes relapses in patients with AH against the background of hypotensive medications therapy was less comparing with those patients who were not treated against AH. Patients who underwent the hypotensive therapy demonstrated different C-RP level depending on relapse occurrence. In case of relapse its level was high.

Conclusions. The efficacy of antihypertensive therapy related to the secondary stroke prevention reduces in case of high C-RP level. It requires C-RP level estimation to determine the stroke relapse risk group and it is aimed to improve anti inflammation therapy.

Key words: atherothrombotic subtype, stroke relapse, C-reactive protein, antihypertensive therapy, arterial hypertension.



Т.М. МЕЛЬНИК

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Взаимосвязь когнитивных нарушений и клинико-лабораторных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа

Цель — оценка когнитивных нарушений и их корреляции с показателями углеводного обмена и артериальной гипертензией у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 64 больных СД 2 типа с дисциркуляторной энцефалопатией (основная группа) и 20 больных с дисциркуляторной энцефалопатией и артериальной гипертензией (группа сравнения), у которых были исследованы когнитивные функции и оценена корреляция результатов нейропсихологических тестов с показателями углеводного обмена, артериальной гипертензией.

Результаты. Выявлена отрицательная корреляционная связь между результатами нейропатологических тестов и длительностью заболевания СД 2 типа, уровнем артериального давления, наличием диабетических ретинопатии и нефропатии.

Выводы. Установлено, что в развитии когнитивных расстройств играют роль как макрососудистые, так и микрососудистые изменения. Когнитивные нарушения можно определить как характерные осложнения сахарного диабета, требующие специальной диагностики и терапевтической медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, когнитивные нарушения.

Сахарный диабет (СД) 2 типа рассматривают как одну из важнейших нозологических причин когнитивного снижения. Вследствие клинической значимости и высокой частоты когнитивных нарушений при СД 2 типа ряд авторов предлагают внести когнитивные нарушения в перечень осложнений СД 2 типа [5]. В будущем ожидается возрастание частоты когнитивных нарушений как в общей популяции (что связано с постарением населения), так и при СД, учитывая увеличение количества больных с СД, особенно 2 типа [3].

Связь СД 2 типа и когнитивных нарушений опосредована рядом процессов, включая хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые осложнения. Чаще всего патогенетической основой когнитивного нарушения являются сосудистая мозговая недостаточность, хроническая ишемия мозга, а именно дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) или нейродегенеративный процесс, нередко их сочетание [1]. Хроническую цереброваскулярную патологию можно рассматривать как одно из

характерных проявлений СД 2 типа наряду с нарушениями углеводного обмена [2].

Результаты популяционных исследований свидетельствуют о наличии достоверной связи между СД 2 типа и риском возникновения сосудистой деменции [6]. Однако в проведенных проспективных исследованиях использована краткая шкала оценки психического статуса (англ. MMSE), которая более информативна относительно скрининга деменции и недостаточно чувствительна для выявления легких и умеренных изменений когнитивных функций.

Вероятность развития сосудистого поражения головного мозга возрастает при сочетании СД 2 типа и артериальной гипертензии (АГ). Это сочетание у лиц в возрасте до 60 лет, без перенесенного ранее мозгового инсульта, приводит к статистически значимому снижению когнитивных функций [4]. При этом АГ или СД 2 типа сами по себе сопровождаются менее выраженными изменениями мозговых функций.

Несмотря на большое количество исследований, до сих пор не совсем ясны причины и детерминанты когнитивных нарушений при СД 2 типа. Ассоциации с гипертензией, гипергликемией, гиперинсулинемией, дислипидемией и цереброваскулярными болезнями выявлены лишь в некоторых исследованиях [6]. В исследовании O. Lopez [7] среди больных СД худшие показатели когнитивных тестов имели место у пациентов с макрососудистыми осложнениями. Хотя гипертензия является важным фактором когнитивных нарушений [5], в исследовании [7] не показано четкой взаимосвязи гипертензии и когнитивных нарушений у больных СД.

Ни в одном из исследований не изучен гликемический профиль с целью оценки влияния этого фактора при диабете на когнитивные функции.

Отсутствие серьезных и прогрессирующих когнитивных нарушений в ряде исследований, несмотря на наличие клинически значимых сосудистых осложнений, представляет интерес для дальнейшего изучения основных патофизиологических механизмов когнитивных расстройств.

Цель работы — оценка когнитивных нарушений и их корреляции с показателями углеводного обмена и артериальной гипертензией у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

Обследовано 84 пациента в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $(54,98 \pm 8,40)$ года) с ДЭ II стадии. Мужчин было 36, женщин — 48. Клинические признаки ДЭ устанавливали на основании общепринятой классификации (Шмидт Е.В., 1985). Пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 64 пациента с СД 2 типа и признаками ДЭ II стадии, в группу сравнения — 20 больных соответствующего пола и возраста с ДЭ II стадии без СД 2 типа, в контрольную группу — 20 человек, сопоставимых по возрасту, полу, без документированных сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Из исследования были исключены пациенты, перенесшие инсульт и другие заболевания и состояния, способные оказать влияние на результаты исследования.

У больных основной группы длительность заболевания СД 2 типа составляла от 2 до 20 лет (в среднем $(9,16 \pm 4,21)$ года). СД 2 типа легкой степени отмечен у 20 (31,3 %) пациентов, средней — у 34 (53,1 %), тяжелый диабет — у 10 (15,6 %). Компенсированный СД 2 типа выявлен у 25 (39,1 %) больных, в стадии субкомпенсации — у 39 (60,9 %). У всех больных ДЭ сопровождалась АГ, длительность которой составляла от 5 до 20 лет (в среднем $(11,6 \pm 3,9)$ года). Диабетическая ретинопатия в основной группе диагностирована у 31 (48,4 %) больного, диабетическая нефропатия — у 11 (17,1 %), диабетическая дистальная полиневропатия — у 32 (50 %); ишемическая болезнь сердца — у 42 (65,6 %). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) —

от 6,3 до 11,8 ммоль фруктозы/г гемоглобина (средний — $8,42 \pm 1,15$).

В группе сравнения с целью уточнения и подтверждения цереброваскулярного поражения было проведено комплексное обследование, включавшее параклинические и биохимические исследования и консультации смежных специалистов (кардиолога, офтальмолога и др.). Суточное мониторирование артериального давления (АД) проводили на аппарате «Meditech ABPM 04» (Венгрия).

Нейропсихологическое тестирование осуществляли с использованием стандартных тестов. Хорошо зарекомендовавшей себя скрининговой шкалой является краткая шкала оценки психического статуса (англ. MMSE). Данная шкала представляет собой набор из 11 проб, оценивающих ориентирование во времени и на месте, повторение слов, способность к счету, слухо-речевую память, называние показываемых предметов, повторение фразы, понимание команды, способность читать, писать и рисовать. Недостатком краткой шкалы оценки психического статуса является ее низкая чувствительность в отношении когнитивных нарушений лобного характера. Более чувствительна в отношении данного вида когнитивных расстройств — батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД).

Широко распространенной оценочной клинической шкалой является шкала общих нарушений (англ. GDS), которая содержит семь последовательных стадий когнитивных нарушений, начиная от очень легких и заканчивая тяжелой деменцией. По общему мнению, 2 балла данной шкалы соответствуют легким или умеренным когнитивным нарушениям, 3 — умеренным когнитивным нарушениям или легкой деменции, а 4—7 — деменции разной степени выраженности. Простота и информативность теста рисования часов для оценки когнитивных нарушений позволяет использовать данный тест для диагностики расстройств как лобного типа, так и с преимущественным поражением подкорковых структур и для диагностики деменций альцгеймеровского типа. При проведении теста больной должен самостоятельно нарисовать круглые часы с цифрами на циферблате и стрелки, показывающие заданное время. Возникающие ошибки оценивают количественно по 10-балльной шкале. При деменциях лобного типа и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур нарушается способность самостоятельно рисовать, в то время как способность располагать стрелки на уже нарисованном врачом циферблате сохраняется. При деменциях альцгеймеровского типа нарушаются обе эти способности.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета SPSS 12.0 с расчетом среднего значения (SD), t-критерия для нормального распределения переменных, критерия Манна-Уитни для непараметрических измерений. За значимое принимали различие при $p < 0,05$.

Т а б л и ц а

Результаты нейропсихологического тестирования обследованных больных, баллы

Шкала	Основная группа (n = 64)	Группа сравнения (n = 20)	Контроль (n = 20)
Шкала общих нарушений (GDS)	2,68 ± 0,74*	1,71 ± 0,49	1,3 ± 0,21
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	24,45 ± 2,13*	27,1 ± 1,79#	29,3 ± 0,5
Батарея тестов на лобную дисфункцию	13,38 ± 2,9*	15,57 ± 0,64#	17,58 ± 0,4
Тест рисования часов	6,67 ± 3,1*	8,33 ± 0,73	9,3 ± 0,59

Достоверные различия ($p < 0,05$) с группами: *сравнения и # контроля.

Результаты и обсуждение

У 49 (76,5 %) больных основной группы и 11 (55 %) — группы сравнения преобладали расстройства памяти (уменьшение объема и снижение прочности запоминания) и ухудшение процессов внимания. У больных основной группы нормальные показатели по шкале MMSE зафиксированы в 2 (3,1 %) случаях, в группе сравнения — в 9 (45 %); синдром умеренных когнитивных нарушений — соответственно у 44 (68,7 %) и 10 (50 %) больных; легкая деменция — у 17 (26,5 %) и 1 (5 %); умеренная деменция — у 1 (1,5 %) больного основной группы. Результаты выполнения нейропсихологических тестов представлены в таблице.

Полученные результаты свидетельствуют (с учетом нормативов по каждому тесту), что в основной группе больных преобладали умеренные когнитивные нарушения. Важно, что у больных с субклиническими когнитивными нарушениями, проявляющимися преимущественно субъективными расстройствами памяти и трудностями усвоения новой информации, выполнение соответствующих тестов позволило объективизировать имеющиеся расстройства.

В результате проведенного анализа установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между величиной показателей MMSE и длительностью СД 2 типа ($r = -0,608$; $p < 0,005$), между значениями показателей MMSE и уровнем HbA1c ($r = -0,47$; $p < 0,005$), между значениями показателей MMSE и наличием диабетических ретинопатий ($r = -0,68$; $p < 0,005$), нефропатии ($r = -0,52$; $p < 0,005$), между результатами выполнения батареи тестов на лобную дисфункцию и длительностью СД 2 типа ($r = -0,355$; $p = 0,049$), средним общим систолическим АД ($r = -0,376$; $p = 0,036$), диастолическим АД ($r = -0,402$; $p = 0,028$), что свидетельствует о наличии тесной связи между артериальной гипертензией и длительностью воздействия гипергликемии на развитие и прогрессирование когнитивного снижения. Одной из ведущих патогенетических причин когнитивного снижения при СД является гипергликемия. Хроническая гипергликемия — главная причина диабе-

ческих сосудистых осложнений. Она приводит к повышенному содержанию конечных продуктов гликирования, активации протеинкиназы C, стимуляции полиолового пути, повышению уровня свободных радикалов, возникновению цитокинов сосудистого воспаления, активации тромбоцитов и макрофагов, обуславливая развитие и прогрессирование диабетических сосудистых осложнений [3].

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые рассматривают АГ и СД как важнейшие факторы риска сосудистых когнитивных нарушений и деменции. Имеются убедительные данные о том, что СД 2 типа, наличие которого в 2—4 раза повышает риск развития деменции (в первую очередь — сосудистой), является самостоятельным фактором риска, более значимым, чем другие [4].

Результаты исследования можно рассматривать как подтверждение вклада АГ, характерной для СД 2 типа, и длительно существующей гипергликемии в развитие когнитивных нарушений.

Фактором, подтверждающим роль микрососудистых изменений при СД в развитии когнитивного снижения, является ассоциация когнитивных нарушений с микрососудистыми осложнениями, такими как ретинопатия и нефропатия. Полученные данные согласуются с тем, что когнитивное снижение у больных СД 2 типа формируется в результате поражения артерий мелкого калибра (диаметром 100—400 мкм), прежде всего вследствие липогиалиноза и фибриноидного некроза [6].

Выводы

Развитие когнитивных нарушений у больных СД 2 типа ассоциировано с длительностью СД 2 типа, уровнем АД, недостаточным контролем уровня гликемии и микрососудистыми осложнениями (диабетические ретинопатия и нефропатия). В развитии когнитивных расстройств играют роль как макрососудистые, так и микрососудистые изменения. Когнитивные нарушения можно определить как характерные осложнения сахарного диабета, требующие специальной диагностики и терапевтической коррекции.

Литература

1. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Чугунова Л.А. Хронические расстройства мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа // Здоров'я України.— 2006.— № 20.— С. 76—77.
2. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения // Укр. неврол. журн.— 2008.— № 3.— С. 4—13.
3. Паньків В.І. Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання // Практик. ангіол.— 2007.— № 3.— С. 5—10.
4. Руководство по диагностике и лечению гипертензии Американской ассоциации клинических эндокринологов. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // Практик. ангіол.— 2007.— № 1 (6).— С. 12—16.
5. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care.— 2005.— Vol. 28.— P. S4-S36.
6. Cukerman T., Gerstein H.C., Williamson J.D. Cognitive decline and dementia in diabetes — systematic overview of prospective observation studies // Diabetologia.— 2005.— Vol. 48.— P. 2460—2469.
7. Lopez O., Jagust W., Dekosky S. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition // Arch. Neurol.— 2003.— Vol. 60, N 10.— P. 1385—1389.

Т.М. МЕЛЬНИК

Взаємозв'язок когнітивних порушень і клініко-лабораторних показників у хворих на цукровий діабет 2 типу

Мета — оцінка когнітивних порушень та їх кореляцій з показниками вуглеводного обміну, артеріальною гіпертензією у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали і методи. Обстежено 64 хворих на ЦД 2 типу із дисциркуляторною енцефалопатією (основна група) та 20 хворих із дисциркуляторною енцефалопатією і артеріальною гіпертензією (група порівняння), в яких було досліджено когнітивні функції та оцінено кореляцію результатів нейропсихологічних тестів з показниками вуглеводного обміну та артеріальною гіпертензією.

Результати. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між результатами нейропсихологічних тестів та тривалістю цукрового діабету 2 типу, рівнем артеріального тиску, наявністю діабетичних ретинопатії і нефропатії.

Висновки. Встановлено, що у розвитку когнітивних порушень відіграють роль як макросудинні, так і мікросудинні зміни. Когнітивні порушення можна визначити як характерні ускладнення цукрового діабету, які потребують спеціальної діагностики та терапевтичної медикаментозної корекції.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, когнітивні порушення.

Т.М. MELNYK

Relations of cognitive impairments with clinical and instrumental parameters at the patients with diabetes mellitus type 2

Purpose: an estimation of cognitive impairments and their correlation relation with parameters of glucose exchange, arterial hypertension at the patients suffering from diabetes mellitus (DM) type 2.

Methods and subjects. 64 patients suffering from DM type 2 with discirculative encephalopathy and 20 patients with discirculative encephalopathy and arterial hypertension were examined. Cognitive functions and the correlation relation between neuropsychological tests and parameters of glucose exchange, arterial hypertension were carried out.

Results. Negative correlation relation of cognitive impairments with duration of diabetes mellitus type 2, level of arterial pressure, insufficient control of the serum glucose level, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy are revealed.

Conclusions. It has been established, that both macroangiopathy and microangiopathy changes influences the development of cognitive impairments. Cognitive impairments can be determined as typical complications of the diabetes mellitus type 2 requiring special diagnostics and clinical correction.

Key words: diabetes mellitus type 2, cognitive impairments.



О.Р. ПУЛИК

Ужгородський національний університет

Епідеміологія інсульту в Закарпатській області та когнітивні порушення у хворих у ранній постінсультний період

Мета — вивчити епідеміологію мозкового інсульту (МІ) у Закарпатській області та стан когнітивного дефіциту у хворих, які перенесли МІ.

Матеріали і методи. Проведено епідеміологічне дослідження серед дорослого населення Закарпатської області. Проспективне спостереження провели за хворими віком 18 років і старше, які перенесли МІ протягом 2006—2008 рр. (5017 випадків). Для моніторингу клінічного стану хворих, які перенесли МІ, була опрацьована анкета, котра заповнювалася на всі випадки госпіталізації в неврологічні стаціонари з приводу гострого порушення мозкового кровообігу. Для дослідження когнітивного дефіциту використано коротку шкалу психічного стану хворого (Mini-Mental State Examination).

Результати. Аналіз демографічної картини протягом усіх років спостереження продемонстрував зростання чисельності дорослого населення як працездатного, так і похилого віку, на тлі зниження чисельності населення дитячого та підліткового віку. Захворюваність на МІ в області протягом цих років становила $(1,78 \pm 0,20)$ випадку на 1 000 дорослого населення, смертність — $(0,33 \pm 0,01)$ випадку. Когнітивні порушення різного ступеня вираженості спостерігали в 79 % хворих, що перенесли МІ. Дослідження характеру вираженості когнітивних порушень засвідчило, що найбільш страждали у хворих після перенесеного МІ увага ($(1,2 \pm 0,1)$ бала, максимум — 3 бали) та пам'ять ($(1,7 \pm 0,3)$ бала, максимум — 3 бали).

Висновки. У Закарпатській області, як і в цілому по Україні, спостерігається тенденція до збільшення кількості випадків МІ, що може бути зумовлене «постарінням» населення. Когнітивні порушення, переважно уваги та пам'яті, різного ступеня вираженості спостерігають у більшості хворих, які перенесли МІ. Не виявлено статистично достовірних даних щодо вираженості когнітивних порушень залежно від локалізації процесу в головному мозку.

Ключові слова: мозковий інсульт, епідеміологія, когнітивні порушення.

Мозкові інсульти (МІ) як тяжкий прояв цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) протягом останніх десятиліть займають провідне місце в структурі загальної смертності населення багатьох країн світу [1, 3, 9]. МІ визначають як гострі невідкладні стани, що можуть призвести до смерті [7]. Останніми роками спостерігається помітне «помолодшання» МІ в світі. Так, у Німеччині реєструють МІ у 12 % хворих віком молодше 65 років [8]. Подібну тенденцію спостерігають і в Україні [1, 3, 7, 10]. Так, у 2008 р. 35,5 % усіх МІ зареєстровано в осіб працездатного віку, а вперше захворіли на МІ 107 124 людини, що становить 282,9 на 100 тис. населення. Померло від МІ 42 405 (39,6 %) хворих. Переважна кількість хворих померла від ішемічного ін-

сульту (49,5 %), від геморагічного інсульту — 31,7 %, від субарахноїдального крововиливу — 3,1 %, від інсульту нез'ясованого генезу — 15,7 % [5].

Іншою важливою особливістю МІ є тяжка інвалідизація хворих після перенесеного захворювання. За даними багатьох авторів, наслідками перенесеного МІ у 30—50 % виживших є втрата здатності до самообслуговування різного ступеня вираженості. До роботи повертається лише кожний третій-четвертий хворий. Причиною грубої інвалідизації після перенесеного МІ є, насамперед, значний неврологічний дефіцит, а також психічні розлади [1, 9, 13—17, 21, 22]. Для профілактики вираженого каліцтва проводиться активна робота з впровадження сучасних методів лікування згідно з про-

токолами ведення хворих з МІ. Іншим напрямом є вчасне вжиття низки реабілітаційних заходів. Успіх реабілітаційних заходів залежить від багатьох факторів: доступність, що передбачає відкриття широкої мережі реабілітаційних закладів, їх достатнє фінансування, а також професіоналізм працівників: лікарів, методистів та інструкторів з лікувальної фізкультури, реабілітологів [8, 18—20].

З огляду на те, що МІ уражає переважно населення старшої вікової групи, яке вже має інші захворювання, останні значною мірою ускладнюють швидку та успішну реабілітацію хворих. Останнім часом в науковій літературі дискутується питання про розвиток у хворих, які перенесли МІ різного ступеня вираженості, когнітивних порушень. МІ навіть вважають фактором ризику розвитку судинної деменції [2—4, 24]. Такі порушення зменшують ефективність реабілітаційних заходів, а недооцінка та невчасне їх лікування призводять в майбутньому до значного каліцтва, а отже, до зниження якості життя після перенесеного захворювання [13—15, 23, 25].

Мета дослідження — вивчення епідеміології МІ у Закарпатській області та стану когнітивного дефіциту у хворих, які перенесли МІ.

Матеріали і методи

Ми провели епідеміологічні дослідження серед дорослого населення Закарпатської області, а саме проспективне спостереження за хворими 18 років і старших, які перенесли МІ протягом 2006—2008 рр. Для моніторингу клінічного стану хворих на МІ нами була опрацьована анкета, яку заповнювали для всіх хворих, госпіталізованих у лікувальні установи області з приводу гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Анкета складається з кількох розділів. Розділ А включає паспортні дані хворого, його антропометричні дані, дату та годину захворювання, дату та годину госпіталізації хворого в неврологічний стаціонар. Розділ В — клінічний. Містить діагноз на момент госпіталізації хворого, фактори ризику, що могли призвести до ГПМК, та клінічні ознаки на момент госпіталізації: характер мовного розладу, імовірна зона ураження головного мозку, характер статико-координаторних порушень, наявність бульбарних розладів та менингеального симптомокомплексу, дані щодо артеріального тиску, пульсу, характер ЕКГ; лабораторні дані: електроліти крові, цукор крові, холестерин; показники згортувальних властивостей крові: фібриноген, протромбіновий індекс; загальний аналіз сечі, а також характер очного дна та дані нейровізуалізації: комп'ютерна (КТ) чи магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови. Для хворих з підозрою на субарахноїдальний крововилив заповнювали шкалу Ханта-Гесса. Розділ С — це дані динамічного спостереження за хворим протягом перших семи днів. Розділ D містить да-

ні про медикаментозну терапію протягом усього курсу лікування і функціональний діагноз при виписуванні хворого, дату виписування та прізвище лікаря, який вів записи в анкеті.

Для стандартизації показників неврологічного статусу хворого протягом перебування його в лікувальному закладі ми використали скандинавську шкалу інсульту (Scandinavian Stroke Study Group) при госпіталізації, на сьому добу та при виписуванні хворого. Для дослідження когнітивного дефіциту у хворих, які перенесли МІ, застосовували коротку шкалу оцінки психічного стану хворого (Mini-Mental State Examination) при госпіталізації, на сьому добу та при виписці хворого зі стаціонару. З дослідження були виключені особи, які не могли самостійно заповнити анкету (параліч функціональної кінцівки, розлад мови, слуху чи зору), та хворі, які мали розлади свідомості різного ступеня вираженості.

Результати та обговорення

Станом на 01.01.08 доросле населення області становило 948 243 людей. Аналіз демографічної картини за останні десятиріччя засвідчив, що на початку 90-х років минулого століття в області спостерігалось максимальне збільшення загальної чисельності населення: в 1995 р. — 1288,1 тис. З того часу загальна чисельність населення зменшилася на 45,5 тис. Зниження відбувалося поступово за рахунок кількох факторів: зниження народжуваності, збільшення рівня смертності та вираженої міграції населення [6]. Аналіз частки окремих вікових груп станом на 01.01.08 року виявив зміни в усіх вікових групах порівняно з 1995 р.: зменшення населення у вікових групах: до 20 років — на 5 %, 30—39 років — на 0,5 %, 60—69 років — на 1,4 % та зростання частки населення у вікових групах 20—29 років — на 2,2 %; 40—49 років — на 1,5 %, 50—59 років — на 2,1 % та понад 70 років — на 2,3 % (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Зміни у вікових групах населення Закарпатської області протягом 1995—2008 рр.

Вік, роки	Частка населення, %		Тенденція
	1995	2008	
Від 1 до 19	32,3	26,7	↓
Від 20 до 29	14,5	16,7	↑
Від 30 до 39	15,2	14,7	↓
Від 40 до 49	12,8	14,3	↑
Від 50 до 59	10,1	12,2	↑
Від 60 до 69	9,2	7,8	↓
Понад 70	5,3	7,6	↑

Наведені нами дані свідчать, що протягом останніх 13 років зменшилася частка дітей та молоді і збільшилися частки дорослого працездатного населення та населення старшої вікової групи. Аналіз зміни розподілу постійного населення за статтю та віком у Закарпатській області протягом 2006—2008 рр. підтвердив цю закономірність, а саме: зниження чисельності загального населення області стосується не всього населення, а значною мірою дітей та підлітків. Так, у 2006 р. кількість дітей та підлітків в області становила 301 141 особу, в 2007 р. — 295 743 особи, а у 2008 р. — 291 530 особи. Кількість дорослого населення протягом цих трьох років, навпаки, зростала: у 2006 р. — 941 473 особи, в 2007 р. — 945 250, а у 2008 р. — 948 243 особи. Це пояснюється тим, що дорослішає молодь, народжена на початку 90-х, а індекс народжуваності продовжує бути низьким, тобто населення «старішає» [6].

У межах території Закарпатської області у вертикальному відношенні виділяють географічні пояси, різні за природними та соціально-побутовими умовами. Ці пояси виділені в три природничі зони: гірську зону (ГЗ), низинну зону (НЗ) та передгірну зону (ПЗ) [11]. ГЗ займає до 60 % території області, де верхньою межею осілого проживання населення є висота вища за 400 м над рівнем моря. Для ПЗ цей показник становить 250—300 м, а для НЗ (25 % території) — 100—200 м. В області переважає сільське населення (63 %). Є два міста з населенням понад 100 тис., в яких проживає більша частина міського населення області.

Для проведення дослідження ми згрупували всі адміністративні райони Закарпатської області згідно з їх географічним розташуванням в три природничі зони. Для проведення епідеміологічних досліджень ми обрали дві групи населення — з ГЗ та НЗ. Групи були порівнянні за кількістю населення: 147,2 тис. у ГЗ та 146,5 тис. — у НЗ, а також за статевим розподілом (чоловіки становлять 48,7 та 47,7 % відповідно), що підвищує статистичну достовірність дослідження.

Нами проаналізовано за останні три роки 5017 випадків МІ в Закарпатській області. З року в рік збільшується як абсолютна кількість МІ, так і рівень захворюваності на МІ. Якщо в 90-х рівень захворюваності в ГЗ та НЗ області відрізнявся з

тенденцією до зниження в ГЗ, то останніми роками захворюваність в ГЗ зростає і у середньому є вищою за середньообласний показник (табл. 2).

Аналіз захворюваності на МІ протягом останніх трьох років залежно від віку та статі засвідчив, що середній вік хворого на МІ становив $(62,3 \pm 11,4)$ року ($(60,1 \pm 10,6)$ року в чоловіків та $(65,8 \pm 9,8)$ року в жінок). МІ стався у 3,7 % хворих віком до 40 років: у віковій групі 40—49 років — у 8,5 %, 50—59 років — у 17,7 %, 60—69 років — у 31,5 %, понад 70 років — у 38,6 %. До групи віком 60 років належить 70,1 % хворих. Переважна кількість МІ зафіксована в осіб чоловічої статі (56,5 %).

Смертність від МІ в області протягом трьох років спостереження утримувалася на рівні $(0,33 \pm 0,01)$ ‰. У ГЗ максимальне значення цього показника (0,3 ‰) зафіксовано в 2006 та 2007 рр., тоді як у НЗ — у 2007 р. (0,39 ‰). Протягом усіх років спостереження в ГЗ рівень смертності від МІ був нижчим за середньообласний показник та показник в НЗ (табл. 3).

Враховуючи виявлені нами тенденції в демографічній картині області, а саме збільшення чисельності дорослого населення як працездатного віку, так і старечого, можна пояснити збільшення з року в рік показника захворюваності на МІ. Виявлені нами дані відповідають даним по Україні в цілому [1, 5, 10]. Подальшого дослідження потребує різке зростання показника смертності в НЗ області, але можна припустити, що це зумовлено недостатньою кількістю судинних ліжок у центральних районних лікарнях адміністративних районів НЗ. Це пояснюється тим, що ГЗ об'єднує чотири адміністративні райони, тобто є чотири неврологічні відділення при ЦРЛ, тоді як НЗ об'єднує два адміністративні райони — відповідно є два неврологічні відділення. З року в рік відкладається організація інсультних блоків у районних лікарнях, що негативно впливає на показник смертності від МІ в адміністративних районах.

Когнітивні порушення різного ступеня вираженості спостерігали в 79 % хворих. На момент госпіталізації виражені когнітивні порушення (менше 10 балів) виявлено у 36 % пацієнтів, помірні (10—17 балів) — у 20 %, м'які (18—23 бали) — у 23 %, сумнівні (24—26 балів) — у 5 %, когнітивні порушення не спостерігали (27—30 балів за шкалою

Таблиця 2

Динаміка захворюваності на МІ населення Закарпатської області в 2006—2008 рр., ‰

Група населення	2006	2007	2008	У середньому
Область	1,68	1,69	1,98	$1,78 \pm 0,20$
ГЗ	1,79	2,16	1,94	$1,88 \pm 0,28$
НЗ	1,48	1,76	1,76	$1,71 \pm 0,13$

Таблиця 3

Динаміка смертності від МІ в Закарпатській області в 2006—2008 рр., ‰

Група населення	2006	2007	2008	У середньому
Область	0,34	0,33	0,31	$0,33 \pm 0,01$
ГЗ	0,30	0,30	0,24	$0,28 \pm 0,06$
НЗ	0,38	0,39	0,35	$0,37 \pm 0,02$

MMSE) у 16 %. На тлі лікування ці співвідношення змінювалися, і на 7-му добу когнітивні порушення виявлено у 68 %, з них виражені когнітивні порушення — у 17 %, помірні — у 19 %, м'які — у 32 %, сумнівні — в 11 %, відсутність порушень — у 21 %. На момент виписування когнітивні порушення спостерігали в 56 % хворих, з них виражені — у 9 %, помірні — у 15 %, м'які — у 32 %.

Аналіз характеру когнітивних порушень в ранній постінсультний період виявив, що з когнітивних функцій найбільш страждають увага ($1,2 \pm 0,1$) бала, максимум — 3 бали) та пам'ять ($1,7 \pm 0,3$) бала, максимум — 3 бали), орієнтація в часі ($4,6 \pm 0,2$) бала, максимум — 5 балів) та орієнтація на місці ($4,9 \pm 0,04$) бала, максимум — 5 балів).

В літературі наводяться дані про залежність когнітивних порушень від зони ураження головного мозку [3, 4, 9, 12, 14]. З метою уточнення локалізації процесу ми проаналізували дані КТ 187 хворих, які проходили лікування у відділенні судинної неврології Ужгородської центральної міської лікарні. Ми не виявили статистично достовірних відмінностей когнітивних порушень залежно від локалізації процесу. Згідно з даними КТ півкульна локалізація процесу діагностована у 62,7 % хворих, ураження стовбурових структур — у 18,3 %, у 19 % змін на КТ не виявлено.

Аналіз даних щодо півкульної локалізації про-

цесу виявив, що ураження правої півкулі мало місце у 32,5 % випадків, а лівої — в 30,2 %. Частота локалізації в лобній частці — 4,7 %, лобно-скроневій ділянці — 4,8 %, лобно-тім'яній — 2,8 %, скроневій — 6,7 %, в скронево-тім'яній — 10,5 %, втім'яно-потиличний — 7,6 %,тім'яній — 6,7 %, потиличний — 6,9 %, скронево-тім'яно-потиличний — 6,4 %, лобно-скронево-потиличний — 3,4 %, в глибинних структурах головного мозку — 2,2 %.

Висновки

У Закарпатській області, як і в цілому по Україні, спостерігається тенденція до збільшення кількості випадків МІ, що може бути зумовлено «постарінням» населення. Враховуючи динаміку демографічної картини, в області найближчим часом слід очікувати посилення цієї тенденції.

Для зниження показника смертності від МІ в районних лікарнях НЗ Закарпатської області необхідно створити інсультні блоки.

Когнітивні порушення різного ступеня вираженості спостерігають у більшості хворих, які перенесли МІ.

З когнітивних функцій у ранній постінсультний період страждають насамперед увага та пам'ять.

Не виявлено статистично достовірних відмінностей за вираженістю когнітивних порушень залежно від локалізації процесу в головному мозку.

Література

- Вінничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К.: Наукова думка, 2006.— 286 с.
- Горанский Ю.И., Герцев В.Н. Терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях // Укр. вісн. психоневрол.— 2008.— Т. 16, вип. 4 (57).— С. 11—14.
- Гусев Е.И., Виленский Б.С., Скоромец А.А. и др. Основные факторы, влияющие на исход инсультов // Журн. неврол. и психиатрии.— 1995.— № 1.— С. 4—8.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн.— 1999.— № 3.— С. 4—11.
- Жданова М.П., Зінченко О.М., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби України в 2008 році // Статистично-аналітичний довідник.— Харків, 2009.— 24 с.
- Закарпаття в демографічному вимірі: Статистичний збірник / Головне управління статистики у Закарпатській області.— Ужгород, — 2008.— 116 с.
- Зозуля І.С., Боброва В.І. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в неврології // Укр. неврол. журн.— 2006.— № 1.— С. 7—12.
- Йолтуховский В.М. Организация помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения в Германии // Практик. ангіол.— 2008.— № 1.— С. 27—28.
- Корж С.В., Дзіковський С.В. Комп'ютерно-томографічна візуалізація перенесених інсультів і судинна деменція // Укр. вісн. психоневрол.— 2008.— Т. 16, вип. 3 (56).— С. 16—20.
- Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Лапшина І.О., Перцева Т.Г. Епідеміологія та фактори ризику розвитку мозкового інсульту в Україні // Інсульт та судинно-мозкові захворювання. Матеріали першого національного конгресу.— 2006.— С. 14.
- Пулик О.Р. Епідеміологія гострих порушень мозкового кровообігу та профілактика біотронного впливу погоди на перебіг цереброваскулярних захворювань в регіоні Українських Карпат: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1996.— 24 с.
- Соколова Л.І., Пантелесенко Л.В. Вплив клініко-демографічних показників на якість життя хворих у гострий період ішемічного інсульту // Укр. неврол. журнал.— 2009.— № 2.— С. 26—32.
- Яворская В.А., Фломин Ю.В., Хвисьок В.В. Менеджмент в остром периоде инсульта: ключевые элементы эффективности // Практик. ангіол.— 2008.— № 1.— С. 24 — 26.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике // Неврол. журн.— 2006.— Т.11, № 1.— С. 4 - 11.
- Barba R.,Castro M.D.,Morin M.M. et al. Prestroke dementia // Cerebrovasc. Dis.— 2001.— Vol. 11.— P. 216—224.
- Brainin M. Monitoring on Stroke units: continuous assessment // Міжнар. неврол. журн.— 2006.— № 5 (9).— С. 109—115.
- Chen C.R., Tham W., Auchus A.P. et al. Risk factor for progression of cognitive impairment after stroke a longitudinal stud in Singaporean stroke patients // Cerebrovasc. Dis.— 2002.— Vol. 13 (suppl. 3).— P. 69.
- Czemuszenko A. Risk factors for falls post — stroke patients treated in a neurorehabilitation ward // Neurol. Neurochir. Pol.— 2007.— Vol. 41, 1.— P. 28—35.
- Czlonkowska A.,Skarzynska-Dlugosz I., Kwjlek A., Krawczyk M. Evaluation of needs in early post-stroke rehabilitation in Poland // Neurol. Neurochir. Pol.— 2006.— Vol. 40, 6.— P. 471—477.
- Desmond D.W.,Moroney J.T.,Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // Neurology.— 2000.— Vol. 54.— P. 1124—1131.
- Jaracz K., Mielcarek L., Kazubski W. Clinical and psychological correlates of poststroke fatigue // Neurol. Neurochir. Pol.— 2007.— Vol. 41.— 1.— P. 36—43.
- Mihalka L., Smolanka V., Bulecza B. et al. A Population study of stroke in west ukraine: Incidence, stroke services, and 30-day case fatality // Stroke.— 2001.— Vol. 32.— P. 2227—2231.
- Ming L. Stroke: encouragement and disappointment in clinical trials // Lancet. Neurol.— 2008.— Vol. 7 (1).— P. 5—7.
- Otepienie / Pod redakcja A. Szczudlika, P.P. Liberskiego, M. Barcikowskiej.— Krakow.— Wydawnictwo uniwersytetu Jagiellonskiego.— 2004.— 566 s.
- Truelsen T., Heuschmann P.U., Bonita R. et al. Standard method for developing stroke register in low-income end middle — income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke) // Lancet. Neurol.— 2007.— Vol. 6 (2).— P. 134—139.

А.Р. ПУЛЫК

Эпидемиология инсульта в Закарпатской области и когнитивные нарушения у больных в ранний постинсультный период

Цель — изучить эпидемиологию мозгового инсульта (МИ) в Закарпатской области и состояние когнитивного дефицита у больных, перенесших МИ.

Материалы и методы. Проведено эпидемиологическое исследование среди взрослого населения Закарпатской области. Проспективное наблюдение велось за больными в возрасте 18 лет и старше, которые перенесли МИ в течение 2006—2008 годов (5017 случаев). Для мониторинга клинического состояния больных, перенесших МИ, была разработана анкета, которую заполняли во все случаях госпитализации в неврологический стационар по поводу острого нарушения мозгового кровообращения. Для исследования когнитивного дефицита была использована короткая шкала психического состояния больного (Mini-Mental State Examination).

Результаты. Анализ демографической картины на протяжении всех годов исследования продемонстрировал рост численности взрослого населения как трудоспособного, так и пожилого возраста, на фоне снижения численности населения детского и подросткового возраста. Заболеваемость МИ в области за эти годы составила ($1,78 \pm 0,20$) случая на 1000 взрослого населения, смертность — ($0,33 \pm 0,01$) случая. Когнитивные нарушения разной степени выраженности наблюдали у 79 % больных, перенесших МИ. Исследование характера выраженности когнитивных нарушений показало, что наиболее страдает у больных после перенесенного МИ внимание ($(1,2 \pm 0,1)$ балла, максимум — 3 балла) и память ($(1,7 \pm 0,3)$ балла, максимум — 3 балла).

Выводы. В Закарпатской области, как и в целом по Украине, наблюдается тенденция к увеличению количества случаев МИ, что может быть обусловлено «постарением» населения. Когнитивные нарушения, преимущественно внимания и памяти, разной степени выраженности наблюдают у большинства больных, перенесших МИ. Не выявлено статистически достоверных данных о выраженности когнитивных нарушений в зависимости от локализации процесса в головном мозге.

Ключевые слова: мозговой инсульт, эпидемиология, когнитивные нарушения.

O.R. PULYK

Stroke epidemiology in Transcarpathian Region and cognitive impairment in patients in the early phase of post stroke period

Purpose: to investigate the stroke epidemiology in Transcarpathian Region and cognitive dysfunctions in stroke patients.

Methods and subjects. The epidemiological study of the adult population of the Transcarpathian Region (Ukraine) was conducted. The prospective observation of stroke patients at the age of 18 years and older with the onset of stroke in the years 2006–2008 (5017 cases) was performed. The clinical status was monitored in every patient using questionnaire. Cognitive deficit was evaluated using Mini-Mental State Examination.

Results. Analysis of demographic picture during the period of the study demonstrated the increase in adult and elderly population and the decrease in youth population. The stroke incidence during the study period was $1,78 \pm 0,20$ per 1000 adults, the mortality was $0,33 \pm 0,01$. Cognitive dysfunctions of various degree were observed in 79 % of patients after stroke. The qualitative analysis showed that more severely were impaired attention ($1,2 \pm 0,1$, max – 3 points) and memory ($1,7 \pm 0,3$, max – 3 points).

Conclusions. Because of the lack of long-term observation data of cognitive function in patients after stroke, it is necessary to continue the observation during the whole period of rehabilitation.

Key words: stroke, epidemiology, cognitive impairment.



Л.В. БЕРЕЗОВЧУК

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

Межполушарная асимметрия у больных с синкопальными состояниями

Цель — определение количественных показателей ЭЭГ, характерных для больных с синкопальными состояниями.

Материалы и методы. У 7 больных в возрасте от 26 до 72 лет с синкопальными состояниями исследовали биоэлектрическую активность головного мозга методом ЭЭГ. Анализировали суммарную мощность биоэлектрического сигнала (α -, β -, δ - и θ -ритмов, мкВ^2) в каждой из исследуемых точек головы. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического критерия различия для двух сопряженных совокупностей — Т-критерия Вилкоксона. Эпоха анализа — 10 с.

Результаты. У больных, страдающих синкопальными состояниями неясной этиологии, на фоновой ЭЭГ наблюдается превышение суммарной мощности биоэлектрического сигнала в левой височной и левой лобной области по сравнению с правыми отделами головного мозга в среднем на 114 и 55 % соответственно.

Выводы. Больные, страдающие синкопальными состояниями неясной этиологии, в сознании в состоянии покоя имеют выраженную межполушарную асимметрию по суммарной мощности биоэлектрического сигнала в височных отделах головного мозга с достоверным превышением сигнала с левой стороны.

Ключевые слова: синкопальные состояния, электроэнцефалография, межполушарная асимметрия.

Причиной периодической потери сознания могут быть не только органические заболевания головного мозга и эпилепсия [4], но также кардиогенные [6] и психогенные [5] факторы. Когда речь идет о нарушении функции головного мозга без наличия органической патологии, электроэнцефалография (ЭЭГ) является одним из основных способов диагностики функционального состояния центральной нервной системы. Однако после проведения исследования ЭЭГ на фоновой кривой больных, страдающих синкопальными состояниями, не всегда можно выявить какую-либо патологию. Как правило, их ЭЭГ не отличаются от варианта нормы. В таких случаях необходимо не просто визуально оценить графическую ЭЭГ, а использовать методы математического анализа, которые могут выявить отклонения от нормы, не видимые при визуальной оценке кривой.

Цель исследования состояла в определении количественных показателей ЭЭГ, характерных для больных с синкопальными состояниями.

Материалы и методы

Обследовано 7 больных (1 мужчина и 6 женщин) в возрасте от 26 до 72 лет (средний возраст — 43 года) с диагнозом «синкопальные состояния». Биоэлектрическую активность головного мозга исследовали при помощи 16-канального электроэнцефалографа «NeuroCom standart» («ХАИ-Медика», Украина). Запись ЭЭГ проводили в соответствии с международной системой записи «10—20» [1].

Во время исследования больные находились в сидячем положении с закрытыми глазами в темном экранированном помещении. Больным проводили исследование в соответствии со стандартными правилами записи ЭЭГ: запись фоновой активности в течение 1 мин, фотостимуляция с частотой мигания световых вспышек 3, 6, 9, 12 и 15 Гц, гипервентиляция в течение 3 мин. При оценке функционального состояния головного мозга у больных с «синкопальными состояниями» анализировали: графическую ЭЭГ; мощность (мкВ^2) основных ритмов ЭЭГ (α , β , δ и θ) в каждой из исследуемых точек головы.

дугемых точек головы на фоновой кривой; суммарную ($\alpha + \beta + \delta + \theta$) мощность биоэлектрического сигнала в каждой из исследуемых точек на фоновой кривой; наличие межполушарной асимметрии (если значения имели расхождения в 1,4 раза и более) по вышеуказанным параметрам на фоновой ЭЭГ.

Статистическую обработку данных проводили при помощи непараметрического критерия различия для двух сопряженных совокупностей (Т-критерия Вилкоксона). Эпоха анализа — 10 с.

Результаты и обсуждение

Обследовано 7 пациентов, направленных из районных поликлиник с диагнозом «синкопальные состояния». При визуальной оценке графических ЭЭГ у больных, страдающих периодической потерей сознания, не было выявлено ни выраженных диффузных изменений, ни локальной патологической активности. Графика и амплитуда колебаний у них не отклонялись от варианта нормы.

На рис. 1—3 приведены примеры фоновых ЭЭГ больных с синкопальными состояниями, а в табл.

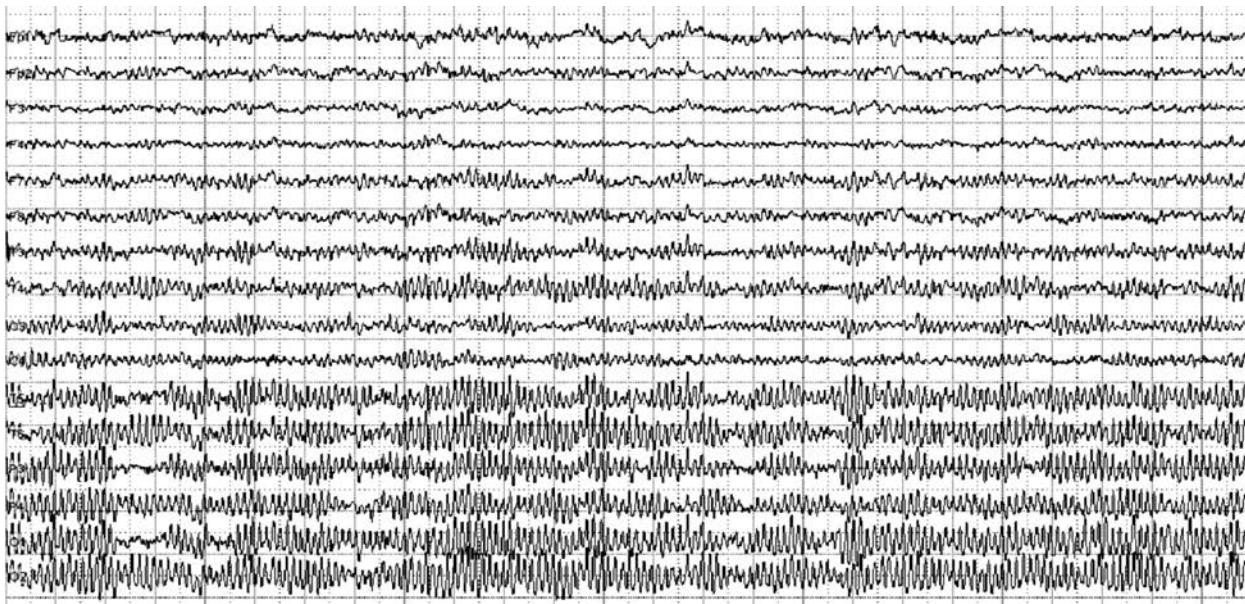


Рис. 1. Фоновая ЭЭГ больной А.Л.В., 30 лет

Таблица 1

Показатели мощности основных ритмов ЭЭГ, их суммы в каждой из исследуемых точек головы, а также значения межполушарной асимметрии по суммарной мощности сигнала у больной А.Л.В., мкВ²

Отведения	α	β	δ	θ	$\alpha + \beta + \delta + \theta$	Асимметрия по суммарной мощности сигнала
Fr1	174	41	242	85	543	
Fr2	128	37	117	49	332	1,6*
F3	97	25	215	36	375	
F4	72	26	36	23	158	2,4#
F7	346	54	135	66	602	
F8	176	42	119	56	393	1,5*
T3	575	77	118	61	833	
T4	739	73	129	90	1033	1,2
C3	511	62	56	28	695	
C4	296	45	43	31	416	1,6*
T5	1937	203	159	101	2401	
T6	2235	166	134	123	2660	1,1
P3	1977	174	109	73	2333	
P4	1964	107	158	82	2312	1,0
O1	2571	234	125	107	3039	
O2	3720	216	180	136	4255	1,4*

* Значимые межполушарные асимметрии; # наиболее характерные значимые асимметрии.

1—3 — показатели мощностей основных ритмов ЭЭГ и значения асимметрий по суммарной мощности сигнала для этих больных.

Пример 1. Больная А.Л.В., ж., 30 лет, с диагнозом «синкопальные состояния» жаловалась на головные боли в правой височной и центральной области, чувство давления в правом глазу.

Пример 2. Больная К.Л.А., ж., 38 лет, обратилась с диагнозом «синкопальные состояния». Больная жаловалась на головные боли, головокружение, обмороки, боли в области сердца.

Пример 3. Больная С.Л.В., ж., 35 лет, обратилась с диагнозом «синкопальные состояния». Жаловалась на периодическую потерю сознания.

В результате математической обработки ЭЭГ установлено, что у большинства больных с данной патологией имеется межполушарная асимметрия во многих точках головы не только по мощности отдельных ритмов, но и по суммарной мощности биоэлектрического сигнала. Некоторые виды межполушарной асимметрии встречались в единичных случаях, другие были характерны для большинства

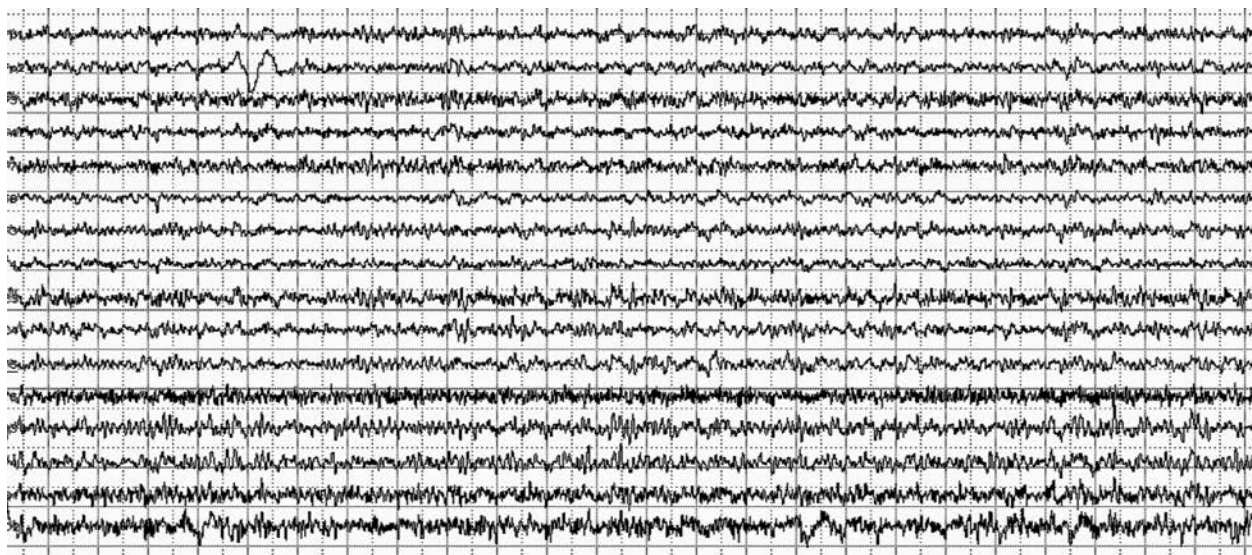


Рис. 2. Фоновая ЭЭГ больной К.Л.А., 38 лет

Таблица 2

Показатели мощности основных ритмов ЭЭГ, их суммы в каждой из исследуемых точек головы а также значения межполушарной асимметрии по суммарной мощности сигнала и коэффициенту активации коры (КАК) у больной К.Л.А., мкВ²

Отведения	α	β	δ	θ	$\alpha + \beta + \delta + \theta$	Асимметрия по суммарной мощности сигнала	КАК	Асимметрия по функциональной активности
Fr1	146	158	118	84	507		1,08	
Fr2	109	89	462	79	740	1,5*	0,82	1,3
F3	154	246	118	96	615		1,06	
F4	64	101	91	59	317	1,9#	1,59	1,0
F7	143	172	61	84	462		1,20	
F8	54	50	88	63	257	1,8*	0,92	1,3
T3	165	133	166	58	524		0,81	
T4	73	74	59	33	241	2,2#	1,01	1,2
C3	161	263	172	98	695		1,64	
C4	132	138	137	125	534	1,3	1,04	1,6*
T5	193	134	155	85	568		0,70	
T6	154	341	54	47	599	1,1	2,21	3,2*
P3	379	255	196	85	917		0,67	
P4	373	177	177	115	843	1,1	0,47	1,4*
O1	246	314	119	46	727		1,28	
O2	319	341	327	122	1112	1,5*	1,07	1,2

* Значимые межполушарные асимметрии; # наиболее характерные значимые асимметрии.

больных. Так, асимметрии по суммарной мощности биоэлектрического сигнала в задне-височном отделе слева (Т5), задне-височном отделе справа (Т6), теменном отделе справа (Р4), центральном отделе справа (С4) и затылочном отделе слева (О1) встречались в единичных случаях. В 2 случаях установлена межполушарная асимметрия по суммарной мощности сигнала в средне-лобном отделе справа (F4), затылочном отделе справа (О2) и теменном отделе слева (Р3). Межполушарная асимметрия по суммарной мощности биоэлектрического сигнала на фоновой ЭЭГ в передне-височном от-

деле слева (F7) выявлена у 3 больных. У 6 больных с синкопальными состояниями наблюдали выраженную межполушарную асимметрию по суммарной мощности биоэлектрического сигнала в передне-лобном (F1) и средне-височном (Т3) отделах, причем в передне-лобном отделе слева суммарная мощность сигнала превышала суммарную мощность сигнала справа в среднем на 55 %, а в средне-височном отделе слева — на 114 % ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что для большинства (86 %) больных с синкопальными состояниями характерным является

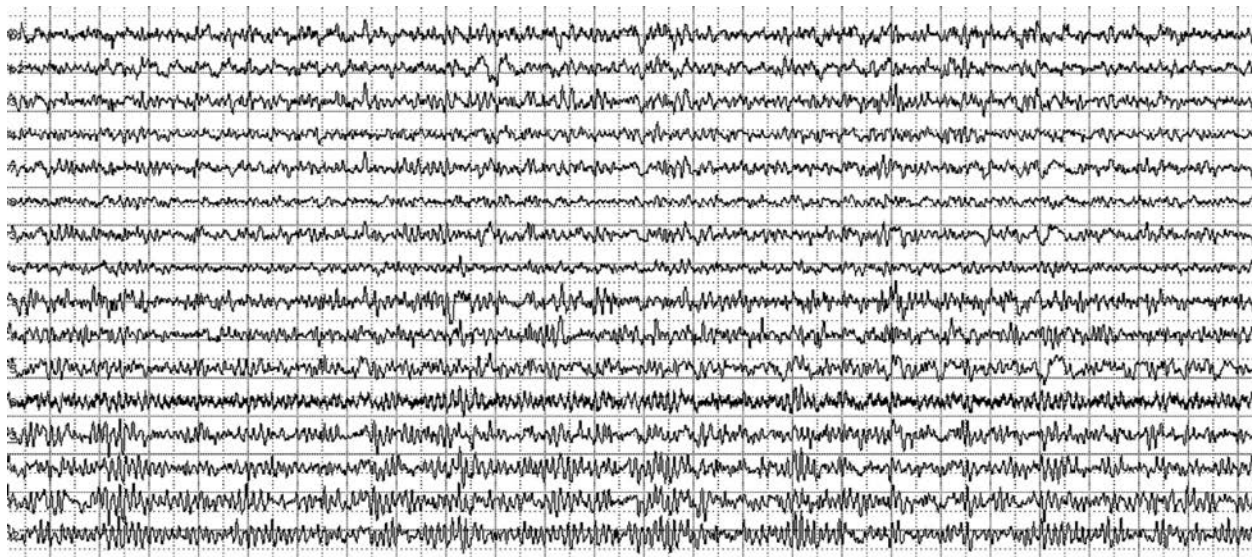


Рис. 3. Фоновая ЭЭГ больной С.Л.В., 35 лет

Т а б л и ц а 3

Показатели мощности основных ритмов ЭЭГ, их суммы в каждой из исследуемых точек головы, а также значения межполушарной асимметрии по суммарной мощности сигнала у больной С.Л.В., мкВ²

Отведения	α	β	δ	θ	$\alpha + \beta + \delta + \theta$	Асимметрия по суммарной мощности сигнала
Fp1	202	145	752	275	1376	1,6*
Fp2	131	120	335	255	842	
F3	200	147	207	171	727	
F4	115	92	143	143	495	1,5*
F7	199	97	284	158	739	1,7*
F8	86	59	165	135	446	
T3	238	105	1132	220	1697	3,2*
T4	65	64	279	117	526	
C3	211	218	301	271	1003	1,3
C4	137	221	245	187	791	
T5	115	124	280	120	641	1,0
T6	197	82	255	112	647	
P3	164	179	329	171	845	1,1
P4	197	128	317	161	804	
O1	194	176	337	148	856	1,2
O2	416	149	364	128	1059	

* Значимые межполушарные асимметрии.

наличие межполушарной асимметрии по суммарной мощности биоэлектрического сигнала в лобных и височных отделах головного мозга с преобладанием сигнала на левой стороне.

Асимметрия по мощности генерируемого сигнала не является тождественной асимметрии по функциональной активности [2, 3], одним из показателей которой является коэффициент активации коры (КАК) — отношение β/α . Наиболее высокие значения межполушарная асимметрия по суммарной мощности сигнала у больной К.Л.А. имеет в передних отделах головного мозга, тогда как по функциональной активности коры — в центральных, задне-височных и теменных отделах головного мозга (см. табл. 2).

Выводы

Больные, страдающие синкопальными состояниями неясной этиологии, будучи в сознании в состоянии покоя имеют на фоновой ЭЭГ выраженную асимметрию по суммарной мощности биоэлектрического сигнала в лобно-височных отделах головного мозга с достоверным превышением сигнала в левой височной области. Такой характерный признак ЭЭГ у этих больных может быть использован в качестве дополнительного диагностического критерия данного состояния и быть достаточно веской причиной для исследования физиологических механизмов возникновения этой асимметрии.

Литература

1. Зенков Л.Р., Ронкин М.А.. Функциональная диагностика нервных болезней.— М.: МЕДпресс-информ, 2004.— 104 с.
2. Левчук О.В., Жебель В.Н., Снейне К., Сторожук И.В. Электроэнцефалографические корреляты функциональной асимметрии больших полушарий головного мозга у левшей // Физиол. человека.— 1982.— Т. 8, № 6.— С. 1036—1038.
3. Симонов П.В. Функциональная асимметрия эмоций // Докл. РАН.— 1994.— Т. 338, № 5.— С. 689—695.
4. Begum T., Ikeda A., Takahashi J. et al. Clinical outcome of patients with SREDA (subclinical rhythmic EEG discharge of adults) // Inter. Med.— 2006.— Vol. 45 (3).— P. 141—144.
5. Benbadis S.R., Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis // Epilepsy Behav.— 2006.— N 9 (1).— P. 106—110.
6. Lai C.W., Ziegler D.K. Syncope problem solved by continuous ambulatory simultaneous EEG/ECG recording // Neurology.— 1981.— Vol. 31 (9).— P. 1152—1154.

Л.В. БЕРЕЗОВЧУК

Міжпівкульна асиметрія у хворих із синкопальними станами

Мета — визначення кількісних показників ЕЕГ, характерних для хворих із синкопальними станами.

Матеріали і методи. У 7 хворих віком від 26 до 72 років із синкопальними станами досліджували біоелектричну активність головного мозку методом ЕЕГ. Аналізували сумарну потужність біоелектричного сигналу (α -, β -, δ - і θ -ритмів, мкВ²) в кожній з досліджуваних точок голови. Статистичну обробку даних проводили з використанням непараметричного критерію відмінності для двох спряжених сукупностей — Т-критерію Вілкоксона. Епоха аналізу — 10 с.

Результати. У хворих, які страждають на синкопальні стани, на фоновій ЕЕГ спостерігається перевищення сумарної потужності біоелектричного сигналу в лівій скроневій та лівій лобній ділянці порівняно з правими відділами головного мозку в середньому на 114 та 55 % відповідно.

Висновки. Хворі із синкопальними станами невідомої етіології в свідомості в стані спокою мають виражену міжпівкульну асиметрію за сумарною потужністю біоелектричного сигналу в скроневих відділах головного мозку з достовірним перевищенням сигналу з лівого боку.

Ключові слова: синкопальні стани, електроенцефалографія, міжпівкульна асиметрія.

L.V. BEREZOVCHUK

Interhemispheric asymmetry in patients with syncopal state

Purpose: to determine quantitative EEG factors typical in patients with syncopal state.

Methods and subjects. 7 patients aged 26–72 with syncopal state were examined for bioelectric brain activity by means of EEG. Overall power of bioelectric signal (α , β , δ and θ rhythms, mкВ²) was analyzed in every brain lobe. Statistic processing of factors was carried out by means of nonparametric criteria test of distinction for two conjugate totalities – Wilkoxson's T-criteria. Analysis period was 10 days.

Results. Patients with syncopal state demonstrated exceeding of bioelectric signal total power in the left temporal lobe and the left frontal lobe in comparing with right lobes in average for 114 and 55 % accordingly.

Conclusions. Patients, suffering from the syncopal state of indistinct etiology, in consciousness, in a dormant state demonstrate marked interhemispheric asymmetry on total power of bioelectric signal in the temporal parts of brain with the reliable exceeding of signal on the left.

Key words: syncopal states, electroencephalography, interhemispheric asymmetry.

Л.І. СОКОЛОВА¹, Г.В. ГУДЗЕНКО²¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ² ДЗ «Київська центральна басейна клінічна лікарня»

Дослідження показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, у хворих на розсіяний склероз

Мета — вивчення показників якості життя (ЯЖ) хворих на розсіяний склероз (РС) із застосуванням опитувальника SF-36 залежно від клінічних особливостей та типу перебігу хвороби.

Матеріали і методи. Обстежено 50 хворих на РС та 20 практично здорових осіб контрольної групи. Пацієнтів з РС було розподілено на декілька груп залежно від ступеня неврологічного дефіциту, типу перебігу, тривалості хвороби та статі. Хворим провели клініко-неврологічне обстеження. ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальника SF-36.

Результати. У обстежених хворих з РС встановлено залежність між ступенем неврологічного дефіциту та ЯЖ. Зниження показників ЯЖ відбувалося переважно за рахунок фізичного компонента, тоді як психологічний компонент ЯЖ не зазнав суттєвих змін. Виявлено відмінності в оцінці ЯЖ пацієнтами з різними типами перебігу захворювання. Пацієнти контрольної групи оцінювали ЯЖ значно вище, ніж хворі на РС.

Висновки. Зі збільшенням неврологічного дефіциту, ступеня інвалідизації та тривалості хвороби прогресивно знижуються показники ЯЖ пацієнтів з РС. Опитувальник SF-36, разом із загальноприйнятою шкалою EDSS, можна використовувати для оцінки різних симптомів РС. Вивчення показників ЯЖ, пов'язаних зі здоров'ям, у хворих на РС дасть змогу значно розширити знання щодо впливу захворювання на різні аспекти життя пацієнтів.

Ключові слова: розсіяний склероз, якість життя, опитувальник SF-36.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче захворювання центральної нервової системи, яке у багатьох випадках призводить до розвитку стійкої інвалідизації. Надання медичної допомоги пацієнтам цієї категорії пов'язане зі значними економічними витратами. Особлива увага до проблеми зумовлена тим, що на РС хворіють переважно люди молодого працездатного віку. Більше ніж половина хворих через 10 років мають труднощі з виконанням професійних обов'язків, через 15 років — із самостійним пересуванням, а за тривалості РС понад 20 років — проблеми із самообслуговуванням [1, 2]. Особливість перебігу РС полягає у тому, що тимчасова непрацездатність, пов'язана на ранніх стадіях із загостренням захворювання (ремітуючий перебіг), у більшості хворих у подальшому супроводжується наростанням незворотних порушень та розвитком стійкої інвалідності (вторинно-прогресуючий тип перебігу). Близько 15 % хворих

від самого початку мають неухильно прогресуючий тип перебігу РС зі швидким наростанням інвалідності [6, 8].

РС характеризується вираженим клінічним різноманіттям симптомів і розвитком порушень у декількох функціональних системах, що нерідко призводить до обмеження діяльності хворого у різних сферах — руховій, пізнавальній, професійній, комунікативній тощо. У зв'язку з цим важливою є всебічна оцінка стану хворого, впливу хвороби та лікування на різні сфери життя пацієнта.

Якість життя (ЯЖ) — багатогранне поняття, що відображує вплив захворювання на те, яким чином його фізичний, емоційний та соціальний стан змінюється під впливом хвороби або лікування. В цьому відношенні поліпшення ЯЖ є головною метою при захворюваннях, що не обмежують тривалість життя; додатковою метою при захворюваннях, що обмежують тривалість життя (основною

метою в цьому випадку є збільшення тривалості життя); єдиною метою — в інкурабельній стадії захворювання.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ЯЖ — це інтегральна характеристика фізичного, психологічного та соціального функціонування хворого, що ґрунтується на його суб'єктивному сприйнятті. Поняття ЯЖ включає багато компонентів. Крім економічного, соціального та технологічного, виділяють показники, пов'язані зі здоров'ям. До них належать сприйняття пацієнтом симптомів та ознак захворювання, обмеження функціональної здатності пацієнта внаслідок захворювання, вплив лікування на повсякденну життєдіяльність хворого [3, 4].

Оцінка ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям, стає важливим компонентом досліджень пацієнтів з РС, оскільки вже на ранніх стадіях захворювання знижується їхня ЯЖ. Є дані, що навіть за невисокого ступеня інвалідизації, який суттєво не обмежує життєдіяльності, хворі з РС оцінюють ЯЖ нижче, ніж здорові люди. Із збільшенням тривалості хвороби, у міру наростання неврологічного дефіциту та ступеня інвалідизації, ЯЖ може знижуватися [2, 5]. Із збільшенням ступеня інвалідизації, відповідно, зростають витрати на медичну та соціальну допомогу [5, 9].

Мета дослідження — визначення впливу захворювання на показники ЯЖ хворих на РС із застосуванням опитувальника SF-36 залежно від клінічних особливостей та типу перебігу хвороби.

Матеріали і методи

Дослідження проведене в Центрі розсіяного склерозу на базі кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Обстежено 50 хворих на РС. Середній вік — (33,87 ± 10,82) року. Серед хворих було 23 чоловіки та 27 жінок з тривалістю хвороби від 1 до 20 років. У фазі ремісії обстежено 42 хворих, загострення — 8 осіб. Контрольна група включала 20 прак-

тично здорових людей, середній вік — (41,47 ± 10) років.

Як інструмент дослідження використано шкалу-опитувальник «SF-36 Health Status Survey», що належить до неспецифічних опитувальників для оцінки ЯЖ та складається із 36 пунктів, об'єднаних у вісім шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове фізичне функціонування (РФФ), тілесний біль (ТБ), загальне здоров'я (ЗЗ), життєздатність (ЖЗ), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ) та психічне здоров'я (ПЗ). Результати дослідження наведено у балах, найбільший бал відповідає найвищому рівню ЯЖ. Шкали об'єднані у два показники: «фізичний компонент здоров'я» (ФКЗ), що включає ФФ, РФФ, ТБ, ЗЗ, та «психологічний компонент здоров'я» (ПКЗ), що включає — ЖЗ, СФ, РЕФ, ПЗ [7, 10].

Ступінь неврологічного дефіциту визначали за шкалою EDSS, яка відображує ураження нервової системи за 8 функціональними системами: пірамідна (довільні рухи), мозочкова (координація та рівновага), черепні нерви, чутлива, порушення функції кишківника та сечового міхура, зорова, церебральна (пам'ять, концентрація, увага, настрої) та інші (включаючи слабкість). Кожну з функціональних систем (за винятком останньої) оцінювали у балах залежно від ступеня інвалідизації: легкий ступінь — 0—3,5 бала, середній — 4—6,0 балів, тяжкий — 6,5 і вище.

Хворі з РС були розподілені на групи залежно від статі, перебігу, тривалості хвороби та ступеня неврологічного дефіциту (табл. 1).

Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми Stata 8,0.

Результати та обговорення

Аналізуючи загальний показник ЯЖ та його характеристики, ми проводили оцінку як за окремими шкалами, так і за загальними показниками фізичного та психологічного здоров'я. При анкетуванні хворих на РС та здорових людей виявлено

Т а б л и ц я 1

Показники ЯЖ пацієнтів з РС залежно від статі, тривалості хвороби, перебігу (M ± m)

Показник	n	SF-36, бали		
		Загальний показник	ФКЗ	ПКЗ
Хворі з РС	50	377,3 ± 128,3	172,1 ± 73,7	209,4 ± 83,6
Стать				
чоловіки	23	373,9 ± 127,9	177,8 ± 68,2	209,2 ± 85,1
жінки	27	380,1 ± 130,9	167,2 ± 79,1	209,3 ± 83,9
Тривалість хвороби, роки				
1—5	27	405,9 ± 135,8	197,7 ± 74,7	215,4 ± 89,1
5—10	15	355,5 ± 106,2	137,9 ± 58,3	217,5 ± 60,6
10—20	8	309,3 ± 121,2	142,4 ± 65,8	166,9 ± 101,3
Перебіг				
ремітуючий	39	408,5 ± 136,3	189,1 ± 69,8	205,2 ± 88,9
вторинно-прогресуючий	11	344,6 ± 92,4	111,8 ± 54,6	223,8 ± 61,9

суттєві відмінності в оцінці ЯЖ. У хворих на РС загальний показник ЯЖ становив ($377,3 \pm 128,3$) бала, в контрольній групі — ($608,29 \pm 137,4$) бала, що свідчить про значно гіршу оцінку ЯЖ пацієнтами з РС порівняно зі здоровими ($p < 0,05$).

У пацієнтів з РС виявлене зниження не тільки загального профілю ЯЖ, а й показників ЯЖ за окремими шкалами, насамперед це стосується фізичного та емоційного функціонування. Не виявлено статистично значущої різниці у величині показників психічного здоров'я та тілесного болю між контрольною групою та хворими на РС (рис. 1).

Порівняння ЯЖ чоловіків та жінок з РС (середня оцінка за шкалою EDSS — відповідно 3,28 та 3,44 бала), не виявило відмінностей ні за загальними показниками ЯЖ, ні за окремими складовими.

При дослідженні ЯЖ хворих на РС залежно від типу перебігу хвороби достовірно нижчий загальний показник виявлено у пацієнтів з вторинно-прогресуючим типом порівняно з ремітуючим. Так, величина показника ФФ становила відповідно 20,45 та 52,17 бала, РФФ — 15,9 та 27,5 бала і ЗЗ — 30,45 та 45,2 бала, що, очевидно, зумовлено неухильним прогресуванням хвороби, наростанням ступеня неврологічного дефіциту та відсутністю періодів поліпшення стану хворих із вторинно-про-

ресуючим перебігом, тоді як за ремітуючого перебігу періоди загострення хвороби змінюються періодом стабілізації стану та ремісії, що дає змогу пацієнту адаптуватися до змін фізичного та психологічного стану. Відмінностей у величині психологічних показників ЯЖ між групами не виявлено (рис. 2).

Згідно з отриманими даними, на ЯЖ життя хворих також впливає тривалість захворювання. За цим показником пацієнти були розподілені на три групи: 1—5 років від початку хвороби ($n = 27$), 6—10 років ($n = 15$) та 11—20 років ($n = 8$).

Вже на ранніх стадіях хвороби — тривалістю від 1 до 5 років — за невисокого ступеня інвалідизації (середня оцінка за шкалою EDSS — 2,76 бала) виявлено зниження загального показника ЯЖ пацієнтів з РС порівняно з контрольною групою (405,9 та 608,29 бала відповідно).

Зі збільшенням тривалості захворювання погіршується ЯЖ хворих на РС, це стосується фізичного компонента здоров'я, що позначається як на загальних показниках, так і на окремих компонентах ЯЖ (рис. 3). Виявлено вірогідні відмінності за такими показниками ЯЖ, як ФФ, ТБ, ЖЗ між групами пацієнтів з тривалістю захворювання 1—5 та 6—10 років та РЕФ — між групами з тривалістю захворювання 6—10 та 11—20 років.

Виявлено, що суттєвий вплив на ЯЖ хворих з РС справляють неврологічні порушення. Залежно від ступеня неврологічного дефіциту хворих розподілили на три групи: група 1 — легкий ступінь — 30 пацієнтів, група 2 — середній — 17, група 3 — тяжкий — 3 хворих.

Отримані нами результати збігаються з даними літератури [5, 9]: зменшення величини показників ЯЖ спостерігалось вже за невисокого ступеня інвалідизації (загальний показник ЯЖ у контрольній групі і у групі пацієнтів з легким ступенем інвалідизації становив відповідно 608,29 та 409,6 бала), величина знижувалася із зростанням неврологічного дефіциту, насамперед це стосувалося шкал ФФ, РФФ, ТБ та ЗЗ (табл. 2).

Змін психологічної складової ЯЖ пацієнтів залежно від ступеня неврологічного дефіциту не виявлено,

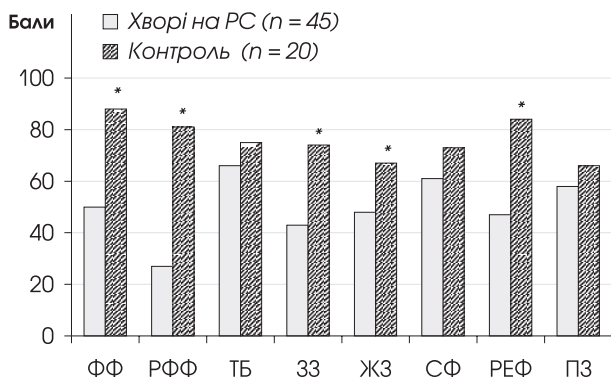


Рис. 1. Показники ЯЖ хворих на РС та здорових, бали
* Статистично значуща різниця між показниками двох груп ($p < 0,05$).

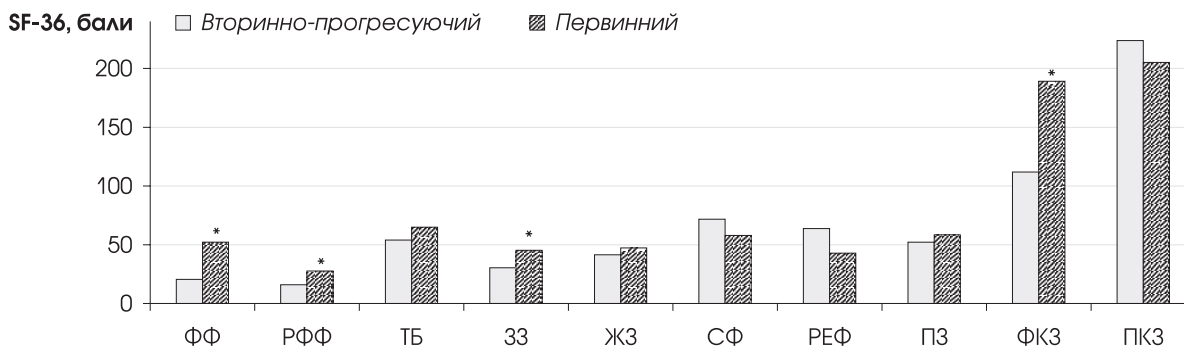


Рис. 2. Середня оцінка показників ЯЖ хворих на РС залежно від типу перебігу захворювання
* Статистично значуща різниця ($p < 0,05$).

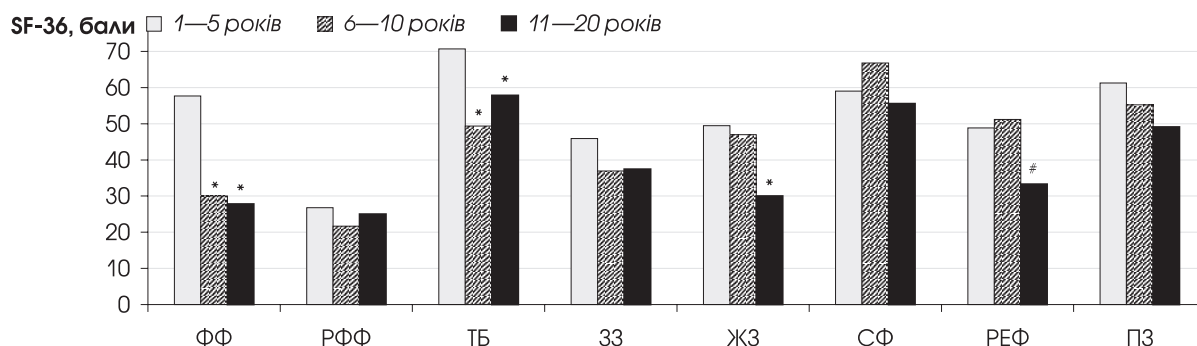


Рис. 3. Середня оцінка показників ЯЖ пацієнтів з РС залежно від тривалості хвороби

Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) з групою хворих з тривалістю захворювання: * 1—5 років; # 6—10 років.

Т а б л и ц я 2

Показники ЯЖ у хворих на РС залежно від ступеня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS ($M \pm m$)

Компонент SF-36	Група 1	Група 2	Група 3
ФФ	59,16 ± 26,1	27,64 ± 15,2*	19,9 ± 19#
РФФ	30,21 ± 30,3	19,12 ± 19,2*	28,3 ± 27#
ТБ	71,23 ± 25,4	46,17 ± 19,4*	21,6 ± 9,1*#
ЗЗ	52,2 ± 19,7	38,05 ± 17,2*	30,1 ± 5,2*
ЖЗ	50,17 ± 18,1	41,47 ± 13,8	75,33 ± 13,5*#
СФ	58,5 ± 28,3	62,52 ± 23,6	55,33 ± 22,1
РЕФ	48,9 ± 43,8	43,24 ± 40,1	48,7 ± 14,6
ПЗ	60,13 ± 22,4	55,29 ± 17,4	42,2 ± 14,1
ФКЗ	206,9 ± 67,4	128,6 ± 36,1*	69,33 ± 28,9*#
ПКЗ	212,7 ± 95,4	202,6 ± 67,3	212,1 ± 32,5

* Різниця порівняно з групою 1 статистично значуща ($p < 0,05$).

Різниця порівняно з групою 2 статистично значуща ($p < 0,05$).

що, ймовірно, можна пояснити зниженням критичного ставлення хворих до стану свого здоров'я або певною адаптацією до наявного функціонального дефіциту, але цей факт потребує подальшого вивчення.

Висновки

Згідно з результатами нашого дослідження виявлено значне зниження показників ЯЖ хворих на РС порівняно з пацієнтами контрольної групи, що свідчить про негативний вплив хронічного захворювання з неухильним прогресуванням на життєдіяльність пацієнтів.

Не виявлено відмінностей в оцінці ЯЖ між чоловіками та жінками. Зміни величини компонентів ЯЖ залежать від типу перебігу, тривалості хвороби

та ступеня неврологічного дефіциту і виявляються вже на ранніх стадіях хвороби за невисокого ступеня функціональних порушень. У міру наростання інвалідизації погіршуються і показники ЯЖ. Насамперед, це стосується фізичного компонента ЯЖ, тоді як змін психологічної складової ЯЖ хворих на РС не виявлено.

Результати дослідження свідчать, що опитувальник SF-36 допомагає виявити зміни ЯЖ пацієнтів на різних етапах перебігу хвороби, оцінити вплив клінічних виявів захворювання на різні сфери життєдіяльності у кількісному вираженні і може бути використаний у клінічній практиці для зменшення інвалідизуючих виявів хвороби у пацієнтів з РС.

Література

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания.— М., Миклош, 2004.— 528 с.
2. Малкова Н.А., Рябухина О.В., Бабенко Л.А., Связанное со здоровьем качество жизни у больных рассеянным склерозом // Журн. неврол. и психиатрии.— 2005.— № 12.— С. 31—37.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине.— М.: ОЛМА-Пресс Звездный мир, 2002.— 320 с.
4. Новик А.А., Одинак М.М., Ионова Т.И., Бисага Г.Н. Концепция исследования качества жизни в неврологии // Неврол. журн.— 2002.— № 6.— С. 46—52.
5. Рябухина О.В., Малкова Н.А., Ионова Т.И., Киштович А.В. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом в Новосибирске // Неврол. журн.— 2005.— № 4.— С. 17—20.
6. Хондкариан О.А., Завалишин И.А., Невская О.М. Рассеянный склероз.— М.: Медицина, 1987.— 254 с.
7. Fischer J., LaRocca N.G., Miller D.M. et al. Recent developments in assessment of quality of life in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis.— 1999.— Vol. 5, N 4.— P. 251—259.
8. Hemmett L., Holmes J., Barnes M., Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis // Q. J. Med.— 2004.— Vol 97.— P. 671—676.
9. Isaksson A.K., Ahlström G., Gunnarsson L.G. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2005.— 76.— P. 64—69.
10. Ritvo P.G., Fischer J.S., Miller D.M. et al. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's manual.— National Multiple Sclerosis Society, 1997.— 54 p.

Л.И. СОКОЛОВА, А.В. ГУДЗЕНКО

Исследование показателей качества жизни, связанных со здоровьем, у больных рассеянным склерозом

Цель — изучение показателей качества жизни (КЖ) пациентов с рассеянным склерозом (РС) с использованием опросника SF-36 в зависимости от клинических особенностей и типа течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных с РС и 20 практически здоровых людей контрольной группы. Пациенты с РС были разделены на несколько групп в зависимости от степени неврологического дефицита, типа течения, длительности болезни и пола. Больным провели клиничко-неврологическое обследование. КЖ оценивали при помощи опросника SF-36.

Результаты. У обследованных больных с РС установлена зависимость между степенью неврологического дефицита и КЖ. Снижение показателей КЖ происходило преимущественно за счет физического компонента, в то время как психологический компонент КЖ существенно не изменялся. Выявлены отличия в оценке КЖ пациентами с разными типами течения заболевания. Пациенты контрольной группы оценивают КЖ значительно выше, чем больные РС.

Выводы. По мере нарастания неврологического дефицита, степени инвалидизации и увеличения длительности болезни прогрессивно снижаются показатели КЖ пациентов с РС. Опросник SF-36, наряду с общепринятой шкалой EDSS, можно использовать для оценки разных симптомов РС. Изучение показателей КЖ, связанных со здоровьем, у больных с РС позволит значительно расширить знания о влиянии заболевания на разные аспекты жизни пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, качество жизни, опросник SF-36.

L.I. SOKOLOVA, G.V. GUDZENKO

Health related quality of life in patients with multiple sclerosis

Purpose: the aims of this study were to describe the quality of life (QoL) in patients with multiple sclerosis (MS), depending on clinical peculiarities and to investigate the relationship between impairment and QoL applying Item Short – Form Health Survey (SF-36).

Methods and subjects. Fifty patients with MS were matched with the twenty control patients to the age and sex. Patients with MS were categorized into several groups according to the expanded disability severity scale (EDSS), years since diagnosis, clinical course and sex. The patients were interviewed using the 36 – Item Short – Form Health Survey (SF-36).

Results. The dependence between neurological deficiency degree and QoL was revealed in examined patients. The aspects of QoL, that were mostly affected, were physical functions. MS did not seem to have an impact on psychological components of QoL. The QoL of control patients was higher than that of patients with MS.

Conclusions. the progression of MS is accompanied by a decrease in QoL. There was a strong association between health related QoL on the SF-36 and impairment in patients with MS. SF-36 proved to be valuable complement to the well established EDSS in describing the diverse symptoms of MS. Measuring health related QoL provides valuable knowledge about consequences of MS.

Key words: multiple sclerosis, life quality, SF-36 test.



В.М. ШЕВАГА, О.Я. КУХЛЕНКО, Р.В. КУХЛЕНКО

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Клініко-лабораторна діагностика когнітивного дефіциту в гострий період черепно-мозкової травми легкого та середнього ступеня тяжкості

Мета — оцінити стан системи оксиду азоту (NO) в пацієнтів у гострий період черепно-мозкової травми (ЧМТ) легкого ступеня тяжкості та порівняти ступінь виявлених змін з глибиною когнітивного дефіциту в цих пацієнтів.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 16 пацієнтів в гострий період ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості. Стан когнітивних функцій оцінювали за шкалою оцінки психічного статусу MMSE (Mini Mental State Examination) та шкалою лобної дисфункції FAB (Frontal Assessment Battery). Сумарний вміст метаболітів NO та активність NO-синтази визначали в сироватці крові (гемолізаті еритроцитів) на 1-й та 5-й день перебування в стаціонарі.

Результати. Встановлено, що між розвитком когнітивної дисфункції лобного типу та змінами в системі NO існує тісний кореляційний зв'язок. В гострий період ЧМТ легкого ступеня застосування батареї тестів на лобну дисфункцію дає змогу ефективно виявити когнітивний дефіцит, шкала MMSE менш чутлива для діагностики когнітивної дисфункції при ЧМТ. Зміни у балансі компонентів системи NO полягають у зростанні сумарної активності NO-синтази та підвищенні вмісту метаболітів NO в крові. Ступінь когнітивного дефіциту, діагностованого за допомогою шкали FAB, корелює з рівнем гіперпродукції оксиду азоту, окрім концентрації сумарних метаболітів NO, кореляцію також виявлено для сумарної активності NO-синтази.

Висновки. Сумарний вміст метаболітів NO та активність NO-синтази гемолізату еритроцитів можуть бути використані в клінічній практиці для точнішої оцінки тяжкості постстресового пошкодження когнітивних функцій. Поєднання нейропсихологічного тестування за шкалою FAB та лабораторного визначення стану системи NO може стати зручним інструментом для виокремлення тих пацієнтів, які потребують додаткової уваги психоневрологів для адекватнішого лікування та початку психоневрологічної реабілітації вже в гострий період ЧМТ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, когнітивна дисфункція, оксид азоту, синтаза оксиду азоту.

Постійне зростання частки черепно-мозкової травми (ЧМТ) у структурі захворюваності робить цю патологію не лише медичною, а й важливою соціально-економічною проблемою.

Легкий ЧМТ (ЛЧМТ) (70—80 % випадків усіх ЧМТ) тривалий час приділяли менше уваги, ніж тяжкій ЧМТ. Традиційно вважалося, що ЛЧМТ є зворотним пошкодженням головного мозку зі сприятливим прогнозом щодо видужання та відновлення працездатності.

Сьогодні відомо, що в деяких випадках ЛЧМТ характеризується розвитком каскаду складних па-

тофізіологічних реакцій, які мають прогресуючий перебіг, поліморфний характер, закономірно змінюються в часі. Соціальна реадaptaція у таких випадках є складним завданням [4, 14]. У 28—39 % пацієнтів після ЛЧМТ спостерігають стійку компенсацію церебральних функцій. У 19 % — захворювання має проградієнтний перебіг з формуванням у віддалений період морфофункціональних змін, які виявляються різними клініко-неврологічними синдромами [14]. Так, у країнах Західної Європи та США приблизно третина пацієнтів, які перенесли ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості, зму-

шені звільнитися з роботи або змінюють вид діяльності у зв'язку з розвитком стійкого когнітивного дефіциту у проміжний та віддалений період ЧМТ [4].

Проблемі ранньої діагностики когнітивної дисфункції в гострий період ЧМТ приділено недостатньо уваги. Відсутність діагностичних алгоритмів, які б дали змогу вже на першу-другу добу після початку захворювання виокремити пацієнтів з високим ризиком розвитку когнітивного дефіциту у проміжний та віддалений період ЧМТ, часто призводить до неадекватного ведення таких пацієнтів у гострий період захворювання та збільшує частоту випадків переходу когнітивної дисфункції гострого періоду ЧМТ у стійкий когнітивний дефіцит у проміжний та віддалений період захворювання [14].

Окрім розробки зручних, адаптованих до клініки схем психоневрологічного тестування, триває активний пошук серологічних маркерів розвитку когнітивної дисфункції в гострий період ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості [4]. Були зроблені численні спроби виявити кореляційний зв'язок між розвитком постконтузійного синдрому після перенесеної ЧМТ та рівнем білків — гістохімічних маркерів пошкодження тканини головного мозку та гематоенцефалічного бар'єру [4, 5, 15]. Встановлено взаємозв'язок тяжкості ЧМТ із сироватковим рівнем білка S-100, тау-протеїну, нейрон-специфічної енолази [4, 5, 15]. Проте при перевірці цих робочих гіпотез у клініці зазначені показники не завжди корелювали з тяжкістю психоневрологічних порушень у гострий період ЧМТ і виявилися недостатньо ефективними для діагностики розвитку когнітивної дисфункції. Неуспішність більшості проведених скринінгових досліджень маркерів розвитку постконтузійного синдрому може бути зумовлена особливістю патогенезу ЛУМТ. У розвитку патофізіологічних змін при ЛЧМТ, провідну роль відіграють не структурні пошкодження тканини головного мозку, а функціональна дезінтеграція в роботі різних його відділів, зокрема кори головного мозку, найчастіше лобових часток [4, 7].

Відомо, що в забезпеченні цілісності роботи функціональних нейронних мереж беруть участь численні нейроендокринні регулятори. Серед них важливу роль відіграє оксид азоту (NO). В останнє десятиліття доведено значення NO в реалізації роботи ЦНС. Обґрунтованим є уявлення про систему генерації NO як про особливу стрес-лімітуючу систему ЦНС [13]. Вона активується при дії на організм різних стрес-факторів у процесі адаптації до повторних впливів чинників навколишнього середовища. NO знижує викид та продукцію стрес-гормонів, здатний обмежувати стресорні пошкодження організму, бере участь в реалізації різних мотиваційних форм поведінки, включаючи статеву, агресивного та ковтального рефлексів тощо [16].

Мета роботи — оцінити стан системи оксиду азоту в пацієнтів у гострий період ЧМТ легкого ступеня тяжкості та порівняти ступінь виявлених змін з глибиною когнітивного дефіциту в цих пацієнтів.

Матеріали і методи

Групу обстеження склали 16 чоловіків у гострий період ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості. Загальний стан хворих на момент першого огляду (1-ша доба захворювання) був задовільним або середньої тяжкості. Свідомість за шкалою ком Глазго оцінено 13—14 балами. У неврологічному статусі найчастіше виявляли: легку анізокорію, ністагм, зниження рогівкових рефлексів, слабкість конвергенції, асиметрію сухожилкових рефлексів, зниження черевних рефлексів, м'язову гіпотонію, статичну атаксію, слабо виражені менінгеальні симптоми, позитивні симптоми Марінеску-Радовичі та Гуревича—Мана.

Стан когнітивних функцій оцінювали за шкалою оцінки психічного статусу MMSE (Mini Mental State Examination) [9] та шкалою лобної дисфункції FAB (Frontal Assessment Battery) [8].

Сумарний вміст метаболітів оксиду азоту та активність NO-синтази визначали в сироватці крові (гемолізат еритроцитів) на 1-й та 5-й день перебування в стаціонарі. Концентрацію NO_2^- та NO_3^- визначали в сироватці крові за методом L.C. Green [10], активність NO-синтази — за методом В.В. Сумбаєва, І.М. Ясинської [3] з урахуванням активності конституційної та індукційної ізоформ ферменту.

Результати та обговорення

Тестування пацієнтів з ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості в 1-шу добу захворювання за шкалою MMSE виявило когнітивні порушення легкого ступеня — середній показник в обстеженій групі становив $(24,38 \pm 1,63)$ бала. Середня оцінка когнітивної функції за шкалою FAB — $(14,00 \pm 2,03)$ бала, що відповідає когнітивному дефіциту середнього ступеня тяжкості.

Виявлена різниця в оцінці ступеня втрати когнітивної функції зумовлена, насамперед, специфікою вибраних шкал. Шкала MMSE дає змогу виявити когнітивну дисфункцію альцгеймерівського типу, а шкала FAB — когнітивний дефіцит, спричинений ураженням лобових часток. У разі ЧМТ шкала FAB достовірніше виявляє розлади когнітивної функції. Це пояснюється специфікою ураження різних відділів головного мозку при ЧМТ. Скринінгове дослідження МРТ-ознак уражень різних відділів головного мозку засвідчило, що найчастіше посттравматичні мікрогематоми локалізуються у лобових частках, а їхня кількість корелює із частотою розвитку посттравматичної деменції у віддалений період ЧМТ [15].

Дані, отримані під час біохімічного обстеження зразків крові пацієнтів у 1-шу добу розвитку захворювання, засвідчили зростання сумарної активності NO-синтази в гемолізаті еритроцитів практично в 4 рази (до $(26,58 \pm 2,04)$ мкмоль NADPH / (хв · г Hb); $p < 0,05$) та концентрації метаболітів NO у сироватці крові — в 3,2 разу ($(14,63 \pm 0,78)$ мкмоль/л; $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (відповідно $(6,74 \pm 0,79)$ мкмоль NADPH / (хв · г Hb) та $(4,55 \pm 0,46)$ мкмоль/л).

Кореляційний аналіз відповідності ступеня тяжкості когнітивної дисфункції в пацієнтів змінам біохімічних показників, які характеризують стан системи NO, виявив, що між зростанням сумарної концентрації метаболітів NO в сироватці крові пацієнтів та сумарним балом за шкалою FAB існує тісний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,84$). Значущий негативний кореляційний зв'язок виявлено також при порівнянні сумарного бала за шкалою MMSE та сироваткового вмісту метаболітів NO, проте сила зв'язку між цими показниками є значно нижчою ($r = -0,30$).

Аналогічну закономірність встановлено і при проведенні кореляційного аналізу показників сумарної активності NO-синтази в гемолізаті еритроцитів та бальної оцінки за обраними шкалами. Негативний тісний кореляційний зв'язок виявлено між сумарною активністю NO-синтази та оцінкою когнітивної дисфункції за шкалою FAB ($r = -0,76$), негативний слабкий зв'язок — за шкалою MMSE ($r = -0,31$).

Висновки

Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність тісного взаємозв'язку між розвитком когнітивної дисфункції лобового типу та змінами в системі оксиду азоту.

У гострий період ЧМТ легкого ступеня батарея тестів на лобну дисфункцію ефективно виявляє когнітивний дефіцит, шкала MMSE є менш чутливою для діагностики когнітивної дисфункції при ЧМТ.

Розвиток травматичного пошкодження тканин головного мозку у хворих в гострий період ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості супроводжується змінами у балансі компонентів системи NO, які характеризуються зростанням сумарної активності NO-синтази та підвищенням вмісту метаболітів NO в крові.

Ступінь когнітивного дефіциту, діагностованого за допомогою шкали FAB, корелює з рівнем гіперпродукції NO, при цьому, окрім концентрації сумарних метаболітів NO, кореляцію виявлено також для сумарної активності NO-синтази. Ці серологічні маркери можуть бути використані в клінічній практиці для точнішої оцінки тяжкості постстресового пошкодження когнітивних функцій.

Поєднання нейропсихологічного тестування за шкалою FAB та лабораторного визначення стану системи оксиду азоту може стати зручним інструментом для виокремлення тих пацієнтів, які потребують додаткової уваги психоневрологів для більш адекватного лікування та початку психоневрологічної реабілітації вже в гострий період ЧМТ.

Література

1. Алейникова Т.Л., Рубцова Г.В. Руководство к практическим занятиям по биохимии.— М.: Высшая школа, 1988.
2. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия.— 2000.— Т. 65, вып. 4.— С. 485—503.
3. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс // Соврем. пробл. токсикол.— 2000.— № 3.— С. 3—7.
4. Beqaz T., Kyriacou D.N., Seqal J., Bazarian J.J. Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury // J. Neurotrauma.— 2006.— Vol. 23 (8)— P. 1201—1210.
5. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Neuropathological protection after traumatic brain injury in intact female rats versus males or ovariectomized females // J. Neurotrauma.— 2001.— Vol. 18.— P. 891—900.
6. Cherian L., Hlatky R., Robertson C.S. Nitric oxide in traumatic brain injury // Brain Pathology.— 2004.— Vol. 14, N 2.— P. 195—201.
7. Cherian L., Goodman J.C., S. Robertson C.S. Brain nitric oxide changes after controlled cortical impact injury in rats // J. Neurophysiol.— 2000.— Vol. 83.— P. 2171—2178.
8. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside // Neurology.— 2000.— Vol. 55.— P. 1621—1626.
9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res.— 1975.— Vol. 12.— P. 189—198.
10. Green L.C., Wagner D.A. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem.— 1982.— Vol. 126.— P. 131—138.
11. Iadecola C., Pelligrino D., Moskowitz M., Lassen N. Nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation // J. Cereb. Blood Flow Metab.— 1994 — Vol. 14.— P. 175—192.
12. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury // Trends Neurosci.— 1997.— Vol. 20(3)— P. 132—139.
13. Janigro D., West G.A., Nguyen T.S., Winn H.R. Regulation of blood-brain barrier endothelial cells by nitric oxide // Circulation Research.— 1994.— Vol. 75.— P. 528—538.
14. Nioqi S.N., Mukherjee P., Gajar J. et al. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury // Brain.— 2008.— Vol. 31.— P. 3209—3221.
15. Scheid R., Preul C., Gruber O. et al. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: Evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3 TAJNR // Am. J. Neuroradiol.— 2003.— Vol. 24 — P. 1049—1056.
16. Wada K., Chatzipanteli K., Busto R., Dietrich W.D. Role of nitric oxide in traumatic brain injury in the rat // J. Neurosurgery.— 1998.— Vol. 89.— N 5.— P. 807—818.

V.H. SHEVAGA, O.Ya. KUHLENKO, R.V. KUHLENKO

Клинико-лабораторная диагностика когнитивного дефицита в острый период черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести

Цель — оценить состояние системы оксида азота (NO) у пациентов в острый период ЧМТ легкой степени тяжести и сравнить степень обнаруженных изменений с глубиной когнитивного дефицита у этих пациентов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 16 пациентов в острый период ЧМТ легкой и средней степени тяжести. Состояние когнитивных функций оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE — Mini Mental State Examination) и шкале лобной дисфункции (FAB — Frontal Assessment Battery). Суммарное содержание метаболитов NO и активность NO-синтазы определяли в сыворотке крови (гемолизате эритроцитов) в 1-й и 5-й день пребывания в стационаре.

Результаты. Установлено, что между развитием когнитивной дисфункции лобного типа и изменениями в системе NO существует тесная корреляционная связь. В острый период ЧМТ легкой степени применение батареи тестов на лобную дисфункцию позволяет эффективно обнаружить когнитивный дефицит, шкала MMSE менее чувствительна для диагностики когнитивной дисфункции при ЧМТ. Изменения в балансе компонентов системы NO заключаются в возрастании суммарной активности NO-синтазы и повышении содержания метаболитов NO в крови. Степень когнитивного дефицита, диагностированного с помощью шкалы FAB, коррелирует с уровнем гиперпродукции NO, при этом, кроме концентрации суммарных метаболитов оксида азота, корреляцию обнаружено и для суммарной активности NO-синтазы.

Выводы. Суммарное содержание метаболитов оксида азота и активность NO-синтазы гемолизата эритроцитов могут быть использованы в клинической практике для более точной оценки тяжести постстрессового повреждения когнитивных функций. Сочетание нейропсихологического тестирования по шкале FAB и лабораторного определения состояния системы NO может стать удобным инструментом для выделения тех пациентов, которые требуют дополнительного внимания психоневрологов для более адекватного лечения и начала психоневрологической реабилитации уже в острый период ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, когнитивная дисфункция, оксид азота, синтаза оксида азота.

V.M. SHEVAGA, O.Ya. KUHLENKO, R.V. KUHLENKO

Clinical and instrumental diagnostics of cognitive deficit in an acute period of traumatic brain injury of mild and moderate severity

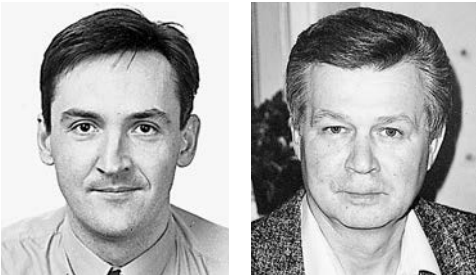
Purpose: to evaluate state of nitric oxide system in an acute period of traumatic brain injury in patients with mild and moderate brain trauma and to compare revealed changes with severity of cognitive deficit in such patients.

Methods and subjects. 16 patients with mild and moderate traumatic brain injury were included into the study. Cognitive function was examined according to Minimental State Examination (MMSE) and Frontal Assessment Battery (FAB). Total amount of nitric oxide metabolites and activity were determined in blood serum and erythrocyte hemolysate in patients on the 1 and 5th day of inpatient care.

Results. We have revealed strong correlation between cognitive deficit development of frontal lobe type and shifts in the nitric oxide system. FAB scale was more sensitive to the cognitive dysfunction development in the acute period of traumatic brain injury while compared with MMSE scale. Increase of total nitric oxide synthase activity and elevation of nitric oxide metabolites were typical for shifts in nitric oxide system balance in patients with TBI.

Conclusions. Level of nitric oxide metabolites and activity of nitric oxide synthase can be used in clinical practice for more precise evaluation of post-stress injury of cognitive function in patients with TBI. Combination of mentioned serological markers and scores according to the FAB scale could become simple and useful test for selection of patients with high risk of cognitive deficit development in posttraumatic period, which should be additionally treated by neuropsychologist and need special approach during the rehabilitation in acute period of TBI.

Key words: traumatic brain injury, cognitive deficit, nitric oxide, nitric oxide synthase.

Є.І. СЛИНЬКО¹, О.М. ХОНДА², В.М. БУРИК¹¹ ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України», Київ² Медичний інститут
Української академії народної медицини, Київ

Нейрохірургічне лікування травматичних пошкоджень краніовертебрального з'єднання

Мета — визначення ефективної тактики лікування хворих із травмами краніовертебрального з'єднання (КВЗ).

Матеріали і методи. Проаналізовано результати лікування 11 хворих із травматичним ушкодженням КВЗ за період з 2001 до 2003 року із застосуванням сучасних фіксуючих систем у першій спінальній клініці Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України. У 8 хворих було виконано задню окципіто-цервікальну стабілізацію в різних модифікаціях, 3 хворих оперовано за допомогою передніх оперативних доступів (у 2 — трансоральне видалення зубоподібного відростка С2 хребця з подальшою стабілізацією, у 1 — трансдентальна гвинтова фіксація зубоподібного відростка С2 хребця).

Результати. У віддалений післяопераційний період у всіх оглянутих хворих виявлено формування кісткової мозолі і відсутність вторинної нестабільності КВЗ.

Висновки. Застосування сучасних стабілізуючих систем дає змогу значно поліпшити результати лікування хворих із травматичним ураженням КВЗ, запобігти виникненню повторного зсуву і додаткової компресії спинного мозку. Рання інструментальна стабілізація також дає змогу значно скоротити термін перебування хворого в медичній установі і сприяє значному прискоренню відновлення працездатності.

Ключові слова: травма краніовертебрального з'єднання, окципіто-цервікальна фіксація, атланта-аксіальний артродез, трансдентальна гвинтова фіксація.

Травматичні ушкодження краніовертебрального з'єднання є розділом спінальної патології і за даними останніх досліджень становлять до 20 % усіх пошкоджень шийного відділу хребта (ШВХ) [1, 11]. Унікальна анатомія цієї ділянки зумовлює різноманітність травматичних уражень, а також численні варіанти методів лікування.

Серед травматичних ушкоджень краніовертебрального з'єднання (КВЗ) виділяють: 1) переломи потиличних виростків (1—3 % травм КВЗ); 2) різні варіанти переломів атланта (тип Jefferson) (3—13 % пошкоджень ШВХ [11]); 25 % хворих з травмою атланта-аксіального комплексу та близько 2 % усіх спінальних пошкоджень; 3) переломи зубоподібного відростка С2 хребця трьох типів за класифікацією Anderson та D'Alonzo (близько 10 % пошкоджень ШВХ); 4) переломи тіла С2 хребця; 5) травматичний спондилолітез С2 хребця (перелом Hangman) трьох типів за класифікацією Effendi (12—18 % пошкоджень ШВХ [1]); 6) поєднані остео-лігамен-

тарні ушкодження. Ізольоване ушкодження зв'язок також спричиняє атланта-окципітальну та атланта-аксілярну дислокацію.

Травматичне ушкодження КВЗ дуже часто є фатальним на місці події, проте навіть у пацієнтів, які пережили таку травму, існує високий ризик виникнення повторного зміщення та додаткової компресії спинного мозку.

Сучасні оперативні втручання при патології КВЗ спрямовані на декомпресію нервових структур та створення надійної стабілізації краніоцервікальної ділянки. Традиційно такі ушкодження оперували із застосуванням громіздких систем, які охоплювали потиличну кістку, С1, С2, С3 і навіть С4 хребці. Фіксацію переважно виконували за дуги шийних хребців. Останнім часом спостерігається тенденція до мінімізації розмірів фіксуючої системи, стабілізації тільки пошкоджених хребців. Так, нині широко використовують трансартикулярне, транспедикулярне закріплення стабілізуючих систем шурупами,

впроваджують метод стабілізації за відростки С1, С2 хребців, стабілізації переломів зуба гвинтом, проведеним крізь тіло С2 хребця.

Мета дослідження — визначення ефективної тактики лікування хворих з травмою краніовертебрального з'єднання.

Матеріали і методи

Ми проаналізували результати лікування 11 хворих (7 чоловіків, 4 жінки; середній вік хворих — 42,2 року (від 20 до 66 років)), прооперованих з використанням сучасних стабілізуючих систем у 2001—2003 рр. в першому спінальному відділенні Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, АМН України, здебільшого з приводу травматичної нестабільності КВЗ.

У більшості випадків травми отримані внаслідок дорожньо-транспортних пригод та падінь з висоти, в одному випадку атланта-аксіальна дислокація виникла після сеансу мануальної терапії.

Основними клінічними проявами був інтенсивний больовий синдром, з радикулярною С1, С2 іррадіацією, у 4 хворих — тетрапарез різного ступеня вираженості. У всіх пацієнтів спостерігали обмеження рухів у КВЗ та внаслідок цього вимушене положення голови.

Усім хворим проведено рентгенографічне обстеження та магнітно-резонансну томографію, 6 — комп'ютерну томографію КВЗ, з 3D-цифровою реконструкцією.

Оперативні втручання виконували із застосуванням передніх та задніх фіксуючих систем. Було встановлено 5 різних типів стабілізуючих систем.

У 8 хворих проведено задню окципіто-цервікальну стабілізацію. Використовували різні фіксуєчі системи: у 5 випадках — титановий рамковий фіксатор, із субокципітальною та субламінарною фіксацією дротом (рис. 1, 2), в 1 — титанові стрижні з окципітальною фіксацією пластин гвинтами і ламінарною фіксацією гачками (рис. 3—5) та в 1 — окципітальну фіксацію із сегментарним транспедикулярним з'єднанням гвинтами на рівні С2 та шурупамі в латеральні маси С3 хребця (рис. 9—11), в 1 — задню транспедикулярну фіксацію С2 хребця і додаткову стабілізацію пластинами та гвинтами в латеральні маси С1, С3 хребця (рис. 6).

Двох пацієнтів прооперовано переднім доступом: в 1 випадку виконано трансоральну резекцію зубоподібного відростка С2 хребця і атланта-аксіальну фіксацію титановою пластиною та гвинтами, в іншому — трансдентальну гвинтову фіксацію (рис. 12).



Рис. 1. Фіксація перелому-вивиху С2 хребця рамковим фіксатором типу Luque, із субокципітальною та субламінарною фіксацією дротом (бічна проекція)

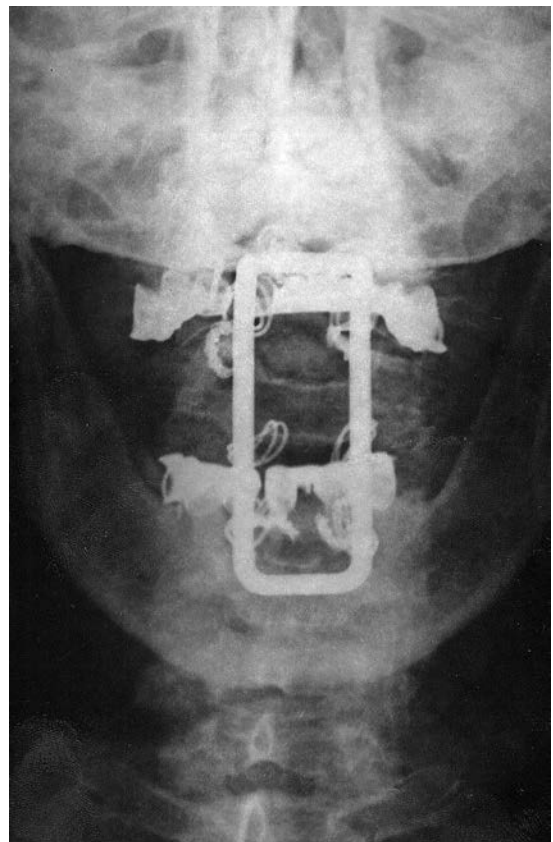


Рис. 2. Фіксація перелому-вивиху С2 хребця рамковим фіксатором типу Luque, із субокципітальною та субламінарною фіксацією дротом (передньо-задня проекція)

Одній хворій проведено оперативне втручання в два етапи: першим етапом — трансоральну резекцію зубоподібного відростка С2 хребця та другим — задню окципіто-цервікальну стабілізацію.



Рис. 3. Травматичний спондилолістез С2 хребця (тип IIa Effendi)

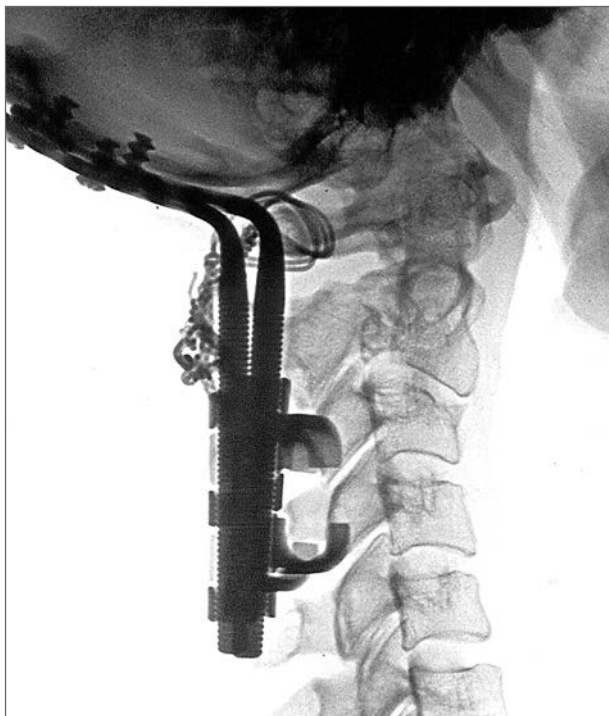


Рис. 4. Фіксація травматичного спондилолістезу С2 стрижневим титановим фіксатором з окципітальною фіксацією гвинтами та ламінарною фіксацією гачками (бічна проекція)

Задні оперативні доступи

Показаннями до задньої атланта-аксіальної стабілізації були травматична атланта-аксіальна нестабільність з розривом поперечної зв'язки, переломами зубоподібного відростка II-III типу, а також пізня нестабільність, що виникала внаслідок переломів С1 хребця (Jefferson; рис. 7) або незрощення переломів «зуба» С2 хребця.

Положення хворого: після інтубації хворого обережно повертають на живіт, голову жорстко фіксують у положенні помірної флексії, що дає змогу розширити простір між атлантом та потиличною кісткою.

Серединний лінійний розріз шкіри та м'яких тканин від зовнішнього потиличного виступу проводять каудально на відстані близько 8 см до проекції остистих відростків С3-С4 хребців. Після розрізу апоневрозу, за допомогою ретрактора та монополярної електрокоагуляції проводять відокремлення глибоких шийних параспінальних м'язів і субперіостальну скелетизацію потиличної кістки, задньої дуги атланта та дужок і остистих відростків С2, С3 хребців. Великий остистий відросток С2 хребця та задня дуга атланта є зручними анатомічними орієнтирами на цьому рівні. Скелетизацію задньої дуги атланта поширюють в сторони на відстані не більше ніж 1,5 см у дорослих та 1 см у дітей для запобігання травмуванню *a. vertebralis*, яка проходить по дузі атланта та повертає до задньої атланта-окципітальної мембрани.

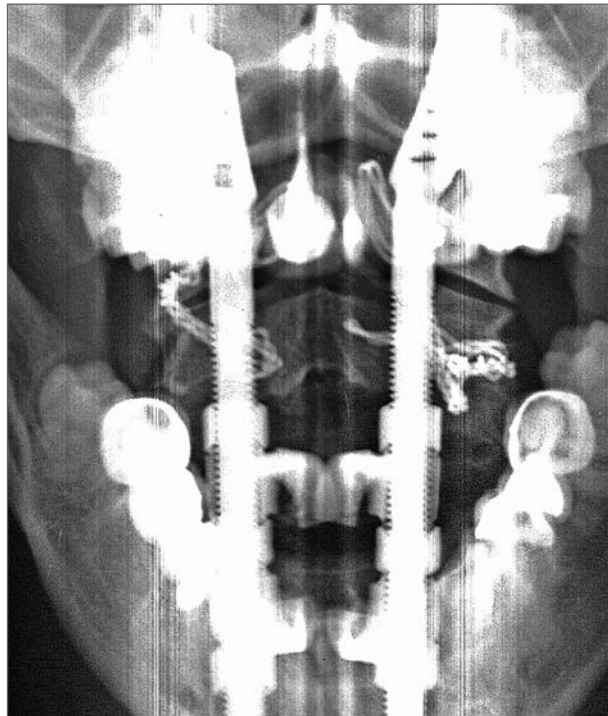


Рис. 5. Фіксація травматичного спондилолістезу С2 хребця стрижневим титановим фіксатором з окципітальною фіксацією гвинтами та ламінарною фіксацією гачками (передньо-задня проекція)

Після повного звільнення поверхні кісток від м'яких тканин встановлюють інструментальні фіксуєчі системи.

Для окципітально-цервікального з'єднання ми застосовували фіксуєчі системи трьох типів.

Рамковий фіксатор типу Luque із субокципітальною та субламінарною фіксацією дротом (див. рис. 1, 2)

Перед встановленням системи проводили резекцію заднього краю *foramen magnum* кусачками Kerrison та накладали 2 фризівих отвори в лусці потиличної кістки. Отвори розташовані на відстані близько 25 мм від середньої лінії та на 20 мм вище заднього краю *foramen magnum*. Зігнутий титановий дріт проводять з фризівого отвору медіально до краю потиличного отвору.

Після часткового видалення задньої атланти-окципітальної мембрани та жовтої зв'язки на рівні С2, С3 хребців також субламінарно проводять титановий дріт. Прямокутну рамку вигинають по контуру потиличної кістки та фіксують дротом.

Потилична кістка, атлант, аксис чи С3 хребець залежно від ступеня пошкодження становили 3 точки фіксації згаданої системи.

Окципіто-цервікальна стрижнева система з окципітальною фіксацією гвинтами та ламінарною фіксацією гачками (див. рис. 4, 5).

Фіксуєча система мала вигляд стеринів, розтрална частина яких була зігнута під кутом 105° та закінчувалася пластинами, що кріпилися до луски потиличної кістки. На каудальну (цервікальну) частину стрижнів кріпилися гачки.

Після субперіостальної скелетизації луски потиличної кістки та накладення свердлом з обмежувачем глибини до 6 мм двох отворів з кожної сторони від середньої лінії ми фіксували окципітальну пластину шурупамі 3,5 мм у діаметрі та 8 мм довжиною до потиличної кістки.

Навколо дуги С1 субламінарно проводили титановий дріт, який також фіксували за металеві стрижні, а на рівні С2-С3 хребців до стрижнів кріпили субламінарні гачки, які забезпечували триточкову стабілізацію системи. Зазвичай використовували ламінарні гачки, закріплені за дугу С2 з двох сторін або за С2 знизу та С3 дугу зверху.

Задня транспедикулярна фіксація С2 та додаткова стабілізація пластинами і гвинтами в латеральні маси С1, С3 хребців (див. рис. 6)

Положення хворого — в стандартній позиції на животі для середнього заднього доступу до ділянки С1-С2, голову фіксують у положенні більш вираженої флексії, що зумовлено траєкторією встановлення гвинтів. Інтраопераційне застосування латеральної рентгеноскопії дає змогу обрати оптимальну позицію для з'єднання і керувати гвинти у правильному напрямку.

Проводять ретельне відділення жовтої зв'язки від дужок та ніжок С2. Відведення корінця С2 та венозного сплетіння мікрохірургічним дисектором (Penfield) дає змогу досягти прямого зорового контролю ніжки С2, С1-С2 фасеткового з'єднання під час свердлення та проведення гвинтів. Кровотечу з епідурального плексусу контролюють мікрокоагуляцією та гемостатичною губкою.

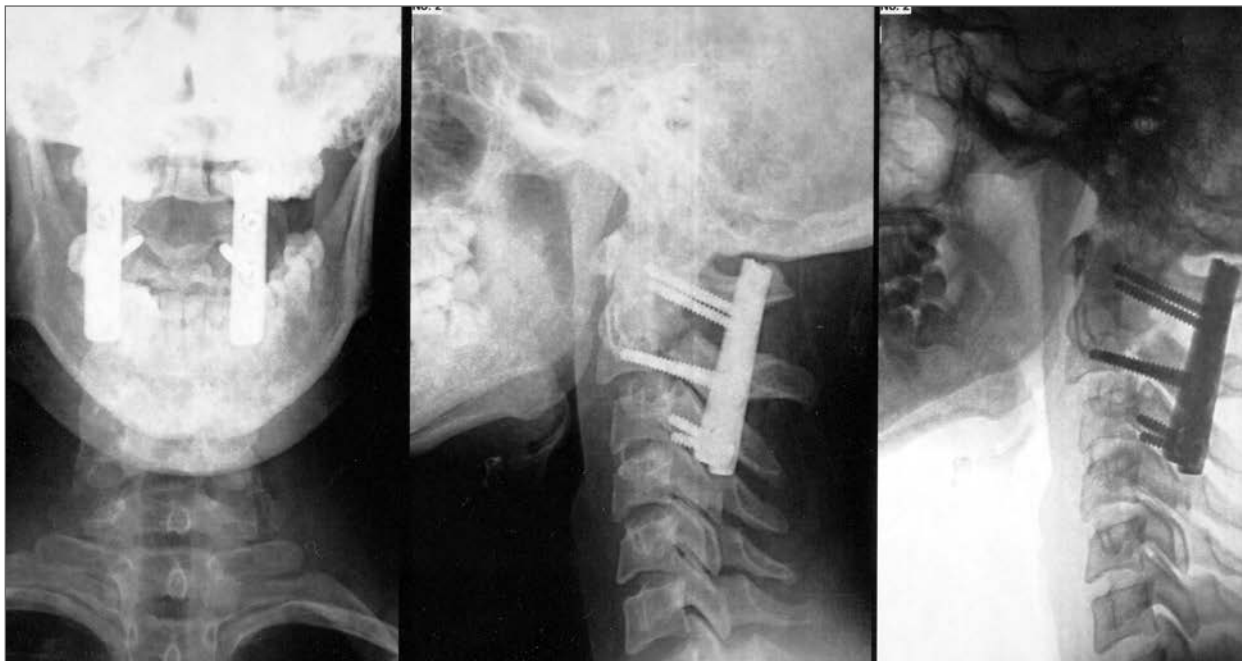


Рис. 6. Задня транспедикулярна фіксація С2 хребця та додаткова стабілізація пластинами і гвинтами в латеральні маси С1, С3 хребців

Ключовою точкою для транспедикулярної фіксації C2 є середина нижньої частини фасетки або на 2—3 мм латерально та 2—3 мм доверху від медіального краю C2-C3 фасетки (рис. 8). Вхідні точки намічають шилом. Під контролем бокової рентгеноскопії свердло просувають по центральній осі ніжки C2 на відстань до 35 мм з відхиленням медіально до 15°. Напрямом руху гвинтів є лінія 35° рострально та до 15° медіально. В отриманий хід вставляють та щільно вкручують повністю нарізний гвинт діаметром 3—5 мм, довжиною 35 мм.

Для гвинтової фіксації атланта вибирали ключову точку посередині латеральних мас C1 хребця, розташовану латерально, одразу під задньою дугою атланта, при цьому корінець C2 хребця відводили в сторону. Напрямом руху свердла, а потім гвинта в сагітальній площині було 0—10° медіально і дещо рострально в напрямку горба передньої дуги атланта. Використовували шурупи довжиною 26—28 мм, причому головку гвинта розташовували над рівнем задньої дуги атланта.

Також були встановлені шурупи довжиною 14 мм в бокові маси C3 хребця.

Нові способи артродезу пластинами, в тому числі застосоване нами поєднання транспедикулярної фіксації в C2 хребець та фіксації пластинами і гвинтами в латеральні маси C1 і C3 хребців (модифікація Harms and Melcher), значно посилює механічну стабільність з'єднання (див. рис. 6).

В одному випадку (див. рис. 9—11) ростральна частина пластини була вигнута та фіксована шурупами 3,5 мм в діаметрі та 8 мм довжиною до потиличної кістки. Цервікальну частину системи фіксували транспедикулярно в C2 хребець та в бокові маси C3 хребця (модифікація Roy-Camille [3]). Ключові точки та напрямки руху гвинтів в C2 та C3 хребці були аналогічні викладеним вище.

Окципітальна фіксація, задня транспедикулярна гвинтова фіксація в C2 хребець і бокові маси C1, C3 хребців та дві пластини, якими ми з'єднали шурупи з кожного боку, забезпечили надійну триточкову стабілізацію ушкодженого атланта-аксіального комплексу.

Передні оперативні доступи

Ми використовували два оперативних підходи до передніх відділів КВЗ: трансоральний, з резекцією зубоподібного відростка C2 хребця та фіксацією C1-C2 хребців пластиною і шурупами, а також передній ретрофарингеальний доступ з внутрішньою гвинтовою фіксацією зубоподібного відростка аксису.

Трансоральний доступ

Після ендоназальної інтубації та введення назогастрального зонду проводили тампонаду нижніх відділів глотки та відведення м'якого піднебін-

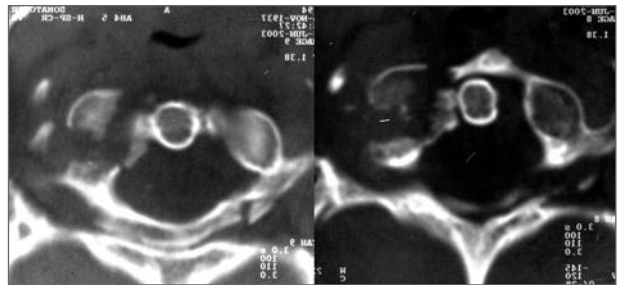


Рис. 7. Багатоуламковий перелом-вивих C1 хребця (тип Джеферсона). Аксіальна комп'ютерна томограма

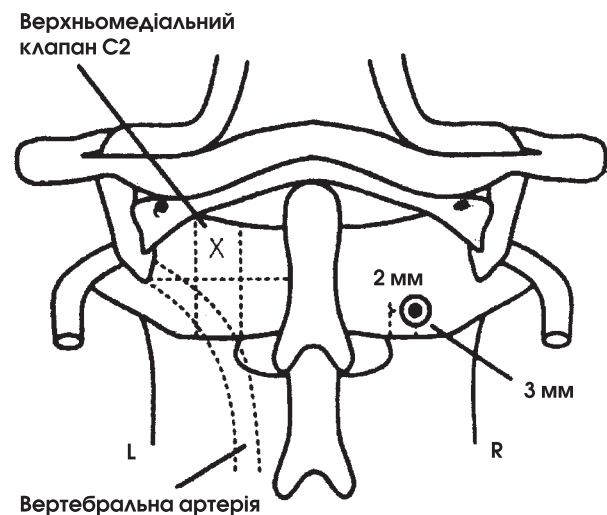


Рис. 8. Схематичне зображення ключових точок: зліва: верхньомедіальний сектор C2, точка транспедикулярної фіксації C2; справа: точки для трансартикулярної гвинтової фіксації C1-C2 (Magerl)

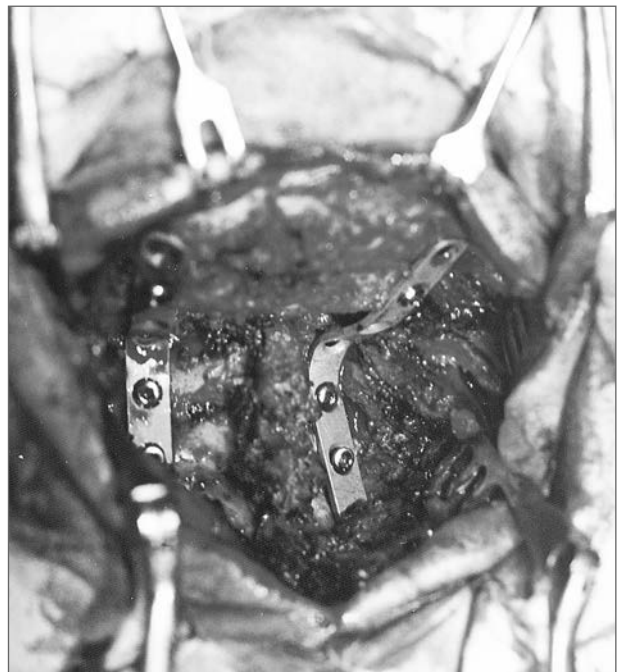


Рис. 9. Інтраопераційний вигляд системи для окципітальної фіксації із сегментарним транспедикулярним з'єднанням гвинтами на рівні C2 хребця та шурупами в латеральні маси C3 хребця



Рис. 10. Окципітальна фіксація із сегментарним транспедикулярним з'єднанням гвинтами на рівні С2 хребця та шурупами в латеральні маси С3 хребця (бічна проекція)

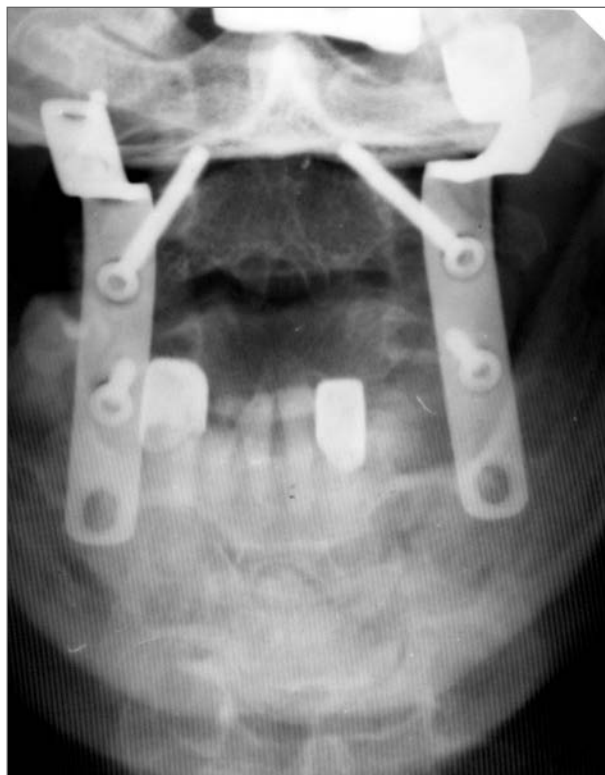


Рис. 11. Окципітальна фіксація із сегментарним транспедикулярним з'єднанням гвинтами на рівні С2 хребця та шурупами в латеральні маси С3 хребця (передньо-задня проекція)



Рис. 12. Трансдентальна гвинтова фіксація перелому-вивиху зубоподібного відростка С2 хребця III типу

ня. Положення хворого — на спині, з помірним згинанням голови.

Порожнину рота та глотки обробляли розчином бетадіну. Встановлювали спеціальний розширювач. Вертикальний розріз на 1 см вище від вершини зубоподібного відростка С2 хребця, до 2 см вниз від переднього горба дуги атланта. М'які тканини, роз-

ташовані перед кісткою, включали: слизову оболонку задньої стінки глотки, верхній констриктор глотки, превертебральну фасцію та передню поздовжню зв'язку. Після розрізу м'які тканини відшаровують елеватором для виділення передньої дуги С1 хребця та тіла аксису, але, враховуючи можливість пошкодження *a. vertebralis*, на відстані більше ніж 14 мм в сторони. Зубоподібний відросток та дугу атланта видаляли за допомогою високооборотного буру та кусачок типу Kerrison. Після усунення передньої компресії в одному випадку другим етапом проведено задню окципіто-цервікальну стабілізацію, в іншому — передню стабілізацію шурупами та пластиною. Гвинти довжиною 12 мм з фіксуючою пластиною встановлювали в латеральні маси С1 хребця та тіло С2 хребця. М'які тканини ретельно ушивали в один шар шовним матеріалом, що розсмоктується.

Внутрішня гвинтова трансдентальна фіксація С2 хребця (див. рис. 12)

Оперативне втручання проводять в операційній з біпланарним флюороскопом, що дає можливість отримувати одночасно зображення в боковій та передньо-задній проекціях.

Анестезіологічне забезпечення: ендотрахеальна інтубація хворого.

Положення хворого — на спині, з помірним підвищенням під плечами, що спричиняє деяку гіперекстензію шиї.

Стандартний правобічний передньо-медіальний розріз шкіри зразу над рівнем *cart. cricoideus* довжиною 6 см. Після розсічення платизми та визначення судинно-нервового пучка, медіально від каротидної артерії тупим шляхом досягають ретрофарингеального простору, де пальпаторно визначають передній горб атланта. Після встановлення розширювача превертебральну фасцію та передню поздовжню зв'язку розсікають над тілом аксису.

Ключовою точкою є передньо-нижній край С2 хребця, напрямком руху свердла — вершина зубоподібного відростка аксису. Свердло, а потім гвинт під рентген-контролем проходять тіло С2 хребця, лінію перелому та зубоподібний відросток до його апікальної частини. Нами використовувався титановий нарізний гвинт (довжина 40 мм, діаметр 3,5 мм) особливої конструкції, що забезпечував *lug*-ефект: різьба була тільки на частині, яка безпосередньо входила у відламану частину «зуба», частина шурупа, що проходила крізь тіло, була тоншою від частини з різьбою на 1 мм. Після оперативного втручання впродовж 6 тижнів ми застосовували жорстку фіксацію комірцем.

Результати та обговорення

У післяопераційний період спостерігали достовірне зниження больового синдрому у 8 хворих і регрес рухового неврологічного дефіциту у хворих з тетрапарезом.

Поглиблення симптоматики не виявлено у жодного хворого.

У 8 хворих, яких було оглянуто у віддалений післяопераційний період (через 6—12 місяців після оперативного втручання), на рентгенівських контрольних знімках нестабільність відсутня, спостерігали формування кісткової мозолі. Жодного разу не виявлено пошкоджень системи, зміщення шурупів чи розривів фіксуючого дроту.

7 хворих повернулися до попереднього місця праці без неврологічного дефіциту та функціональних порушень. Один хворий отримав інвалідність II групи.

Традиційне використання способів зовнішньої фіксації (скелетне витягання, системи *halo-vest* та ін.) для лікування краніоцервікальної нестабільності пов'язане зі значним ризиком неповного кісткового зрощення в зоні перелому і, як наслідок, з формуванням псевдоартрозу чи вторинної нестабільності.

При переломах зубоподібного відростка С2 хребця використання зовнішніх фіксуючих засобів призводить до кісткового незрощення у 5—60 % випадках, за даними різних дослідників [4, 13], що залежить від ступеня зміщення: при дислокації менш ніж 6 мм кісткове незрощення визначали у 10 % випадків, а при більш ніж 6 мм — у 70 % [10]. Тому хірургічне лікування у випадках травми КВЗ є стандартним сучасним методом лікування.

Хірургічної стабілізації атланта-аксіального комплексу можна досягнути за допомогою використання передніх та задніх фіксуючих систем.

«Ідеальна» система для стабілізації пошкодженого краніовертебрального з'єднання, за визначенням D. Grob та співавт. [8, 9], повинна відповідати таким вимогам: 1) фіксувати тільки ушкоджені сегменти; 2) забезпечувати негайну стабілізацію ШВХ до утворення кісткового з'єднання, без використання зовнішніх фіксуючих засобів; 3) бути ефективною навіть за відсутності дужок хребців; 4) жоден елемент фіксуючої системи не повинен бути в хребтовому каналі.

Існуючі на сьогодні системи стабілізації лише частково відповідають цим вимогам. Є кілька способів задніх оперативних втручань. У цілому їх можна розподілити на два типи: атланта-аксіальний артродез та окципіто-цервікальна фіксація.

Широко використовують задній атланта-аксіальний артродез із субламінарною дротяною фіксацією автогенних кісткових трансплантатів у модифікаціях Gallie та Brooks. Враховуючи анатомічне розширення спинномозкового каналу на рівні КВЗ, яке визначається правилом «З структур» (зубоподібний відросток С2 хребця, спинний мозок та вільні субарахноїдальні простори мають однаковий об'єм у спинномозковому каналі на рівні С1-С2 хребців), ймовірність компресії дротом спинного мозку та його структур невисока, проте застосування субламінарної фіксації нижче С3 хребця протипоказане через небезпеку таких пошкоджень.

Використання фіксації дротом з кістковими трансплантатами (методи Brooks and Jenkins, Gallie and Sonntag et al. [5, 11]) є простою оперативною технікою, проте необхідність тривалої зовнішньої стабілізації, менша міцність дроту порівняно з фіксацією гвинтами та пластинами, зміщення кісткових авто- чи алографів та формування псевдоартрозу (в деяких серіях досліджень до 33 % випадків) змушують відмовлятися від цього способу артродезу С1-С2 хребців.

Ламінарну фіксацію гачками системи Halifax можна застосовувати у випадках, коли субламінарне проведення дроту утруднене чи небезпечне.

Окципіто-цервікальна стабілізація при травмі краніовертебрального з'єднання вперше була застосована в 1927 р. Foerster [11]. Подальший розвиток цієї техніки пов'язаний з вибором виду трансплантату, положення стабілізуючих дротів, застосуванням метилметакрилату та вдосконаленням краніоцервікальних інструментальних систем.

Найпростішим, проте не найбільш надійним способом окципіто-цервікальної стабілізації є фіксація дротом та метилметакрилатом кісткових авто- чи алотрансплантатів. У віддалений післяопераційний період, за даними M. Fehlings та співавт. [6], відбувається до 13 % розривів фіксуючого дроту.

Застосування металевих рамкових фіксаторів Luque, стрижневих, обернених «U»-подібних засобів сегментарної фіксації значно поліпшує надійність стабілізуючих систем.

Наступним етапом розвитку засобів окципіто-цервікальної стабілізації була розробка Roy-Camille в 1986 р. пластин з кутом нахилу 105° , що відповідає анатомічному співвідношенню між потиличною кісткою та ШВХ [1, 11]. Він застосовував бікортикальну гвинтову фіксацію шурупами довжиною 3,5 мм до луски потиличної кістки та сегментарну цервікальну фіксацію транспедикулярними гвинтами на рівні С2 хребця або шурупами в латеральні маси хребців на субаксілярному рівні (див. рис. 9, 10). У подальшому, при збереженні загального принципу окципітальної фіксації, з'явилися різні варіанти стабілізації на рівні хребців: D. Grob та співавт. [9] застосовували трансартикулярні С1-С2 гвинти, Cotrel-Dobousset — субламінарну гачкову фіксацію (див. рис. 4, 5). Модифікація останньої системи застосована нами у двох хворих.

У цілому окципіто-цервікальні пластини, особливо з дорзальною гвинтовою фіксацією, забезпечують надійну стабілізацію краніовертебрального з'єднання. Проте, враховуючи різну товщину луски потиличної кістки, слід пам'ятати про можливість випадіння окципітальних шурупів чи, навпаки, перфорації внутрішнього кортикального шару та небезпеку епідуральної кровотечі.

Перевагами окципіто-цервікальної стабілізації є надзвичайно жорстка внутрішня фіксація, безпечна фіксація до потиличної кістки та анатомічно відповідний кут нахилу пластин (105° в окципітальних пластинах Roy-Camille). Використання окципітальної фіксації показано у найскладніших випадках цервікальної нестабільності, а поширення системи нижче С3 хребця використовують при слабкості, відсутності чи переломах задніх елементів С1, С2 хребців. Каудальне поширення інструментальних систем і вибір кількості задіяних сегментів повинні забезпечувати надійне з'єднання та максимум обмежити втрату мобільності ШВХ.

Фіксація потиличної кістки в окципіто-цервікальному з'єднанні спричиняє втрату від 10° до 20° об'єму бокового згинання та передньо-задньої флексії-екстензії за відсутності додаткового обмеження аксіальної ротації. Включення до фіксуючої системи кожного розташованого нижче хребця на субаксіальному рівні зумовлює втрату близько 10° рухів хребта в усіх напрямках. Тому у випадках ізольованої атланта-аксіальної нестабільності показано використання менш ригідних засобів фіксації.

Іншим методом задньої атланта-аксіальної стабілізації є впроваджений в 1979 р. Magerl та Seemann спосіб трансартикулярної гвинтової фіксації С1-С2 хребців [13, 14]. Цей метод забезпечує жорстку фіксацію. Багатоуламкові переломи хребців С1-С2, аномальне положення хребтової артерії

та новоутворення цієї ділянки є протипоказаннями до застосування такого виду стабілізації.

Гвинти входять у ключовій точці С2, знизу проходять крізь ніжку С2 хребця, виходять у задній частині верхнього суглобового відростка, проходячи крізь фасеткове з'єднання С1-С2 у латеральні маси С1 хребця (див. рис. 8). У разі некоректного встановлення гвинта існує ризик пошкодження хребтової артерії (до 3,7 %, за даними N. Wright та співавт. [18]) та під'язичного нерва. В останніх біомеханічних дослідженнях показано достовірну перевагу щодо обмеження патологічної ротації способу стабілізації Magerl порівняно із системами Gallie та Brooks.

Використання задньої трансартикулярної С1-С2 гвинтової стабілізації (техніка Magerl і Seemann та її модифікації) обмежує рухи тільки на рівні пошкоджених сегментів, що відповідає вимогам до досконалої фіксуючої системи. Для цього виду з'єднання не обов'язкова наявність збережених задніх елементів С1, С2 хребців. Ризик пошкоджень нейроваскулярних структур, особливо *a. vertebralis* [18], при ретельному передопераційному обстеженні та чіткій техніці встановлення гвинтів є мінімальним. Завдяки обмеженню рівня флексії та ротації, атланта-аксіальний артродез забезпечує непряму стабілізацію переломів зубоподібного відростка аксису. При передньому зміщенні «зуба» С2 хребця задня атланта-аксіальна фіксація є біомеханічно виправданою, проте при задній дислокації такі фіксуючі системи можуть спричинити подальше зміщення фрагментів перелому та вторинну компресію спинного мозку.

Задні стабілізуючі методи є засобами непрямої фіксації переломів, що порушують, для досягнення стабілізації пошкоджень, часто інтактні задні спінальні елементи. Пошкодження задніх зв'язок та кісткових структур під час операції зазвичай призводить до посилення післяопераційного больового синдрому.

Ступінь формування кісткового зрощення при задніх способах фіксації краніовертебрального з'єднання досить високий — до 93 %, за даними різних авторів [11, 12, 14]. Проте відносно високий рівень стійкої непрацездатності в післяопераційний період (від 5 до 19 %), а також ризик ушкодження хребтової артерії, особливо при трансартикулярній фіксації С1-С2 хребців, та повне обмеження аксіальної ротації у таких пацієнтів є основними недоліками цих систем.

Альтернативою задніх способів фіксації є передні, які дають змогу стабілізувати переломи та дислокації зубоподібного відростка, зі значним рівнем кісткового зрощення (80—100 %).

Трансоральний доступ, вперше описаний у 1919 р. Kanavel і широко застосовуваний після повідомлень Fang і Ong у 1962 р. [11, 19], є прямим і відносно безкровним підходом до верхньо-шийних серединних структур, що включають нижні відділи

схилу, передню дугу С1 хребця, атлanto-аксіальне з'єднання, зубоподібний відросток С2 та передні поверхні тіл хребців вниз до С3. Проте високий відсоток ускладнень (в минулому до 50 %), особливо, післяопераційної інфекції, обмежували застосування цього доступу. Останнім часом завдяки застосуванню операційного мікроскопа, ретельнішому ушиванню операційної рани та призначенню антибіотиків широкого спектра дії в періопераційний період вдалося значно знизити частоту інфекційних ускладнень.

Ще одним способом оперативного втручання, що застосовувався нами у пацієнтів з атлanto-аксіальною нестабільністю, була розроблена в 1975 р. Bohler та Nakanishi техніка внутрішньої гвинтової фіксації переломів зубоподібного відростка С2 хребця [17] (див. рис. 12). Починаючи з перших повідомлень, цей метод забезпечував від 80 до 100 % кісткового зрощення [2, 11, 17] при переломах зубоподібного відростка II та III типів. Внутрішня гвинтова трансдентальна фіксація С2 хребця забезпечує жорстку внутрішню фіксацію, при збереженні аксіальної ротації в суглобах С1-С2 хребців та відновленні нормальних анатомічних співвідношень атлanto-аксіального з'єднання. Проте існують певні вимоги та обмеження для використання цього доступу, зокрема наявність неушкодженої поперечної зв'язки. Проста фіксація зубоподібного відростка при її пошкодженні не забезпечить стабільності з'єднання. Фрагментарний перелом зі значною дислокацією зуба С2 хребця та неможливість її усунути за допомогою перед- чи інтраопераційної тракції також є протипоказанням до такого виду втручання.

Передня трансдентальна гвинтова фіксація забезпечує пряму фіксацію лінії перелому без додаткового використання трансплантатів. Менша травматичність переднього ретрофарингеального доступу сприяє зниженню рівня післяопераційного дискомфорту та тривалості перебування хворого в стаціонарі. І хоча трансдентальна фіксація забезпечує негайну стабілізацію атлanto-аксіального комплексу без втрати аксіальної ротації, проте система відновлює лише 50 % міцності неушкодженого зу-

боподібного відростка аксису [17] і є недостатньо стійкою для фізіологічних навантажень. Враховуючи відносну слабкість конструкції, ми застосовували зовнішню фіксацію «філадельфійським комірцем» впродовж 6 тижнів після операції.

Наявність пошкодженої поперечної зв'язки та значна дислокація фрагментів перелому обмежують використання трансдентальних гвинтів. Проте у випадках ізольованих переломів зубоподібного відростка II-III типів цей метод сприяє швидкому відновленню рухів у постраждалому сегменті, зменшенню післяопераційного болю та скороченню тривалості госпіталізації хворого.

У випадках переломів зубоподібного відростка у хворих старшої вікової групи [2] (понад 60 років) трансдентальна фіксація суттєво підвищує рівень кісткового з'єднання (до 80 %) порівняно із зовнішніми фіксуєчими системами (від 39 до 85 % кісткового незрощення при дислокації «зуба» С2 хребця більше 6 мм, за даними М. Hadley та співавт. [10]). Тому передня трансдентальна гвинтова фіксація є методом вибору в постраждалих цієї вікової групи за відсутності інших медичних протипоказань до загального знеболювання.

Сучасні тенденції розвитку краніовертебральних фіксуєчих систем, що ґрунтуються на новітніх біомеханічних дослідженнях [3, 7], визначають як перспективні розробку та опрацювання методики встановлення транспедикулярних-трансартікулярних систем задньої фіксації з жорстким кріпленням шурупів до пластин та штанг, за аналогією з транспедикулярними системами для торако-люмбального відділу.

Висновки

Застосування сучасних стабілізуючих систем дає змогу суттєво поліпшити результати лікування хворих з травматичним ураженням краніовертебрального з'єднання, запобігти виникненню повторного зміщення і додаткової компресії спинного мозку.

Рання інструментальна стабілізація також дає можливість суттєво скоротити тривалість перебування хворого в медичному закладі, значно прискорити відновлення працездатності.

Література

1. Полищук Н.Е., Корж Н.А., Фищенко В.Я. Повреждения позвоночника и спинного мозга.— К.: Книга плюс, 2001.— 386 с.
2. Borm W., Kast E. et al. Anterior screw fixation in Type II Odontoid fractures: is there a difference in outcome between age groups? // *Neurosurgery*.— 2003.— Vol. 52.— P. 1089.
3. Brace M., Lange E. Variable angle spinal fixation system. United States Patent N 6187005, February 13, 2001, Appl. N 392483, September 9, 1999, A61B 017/56.
4. Dickman C.A., Foley K., Sonntag V.K.H., Smith M.M. Cannulated screws for odontoid screw fixation and atlanto-axial transarticular screw fixation: Technical note // *J. Neurosurg*.— 1995.— Vol. 83.— P. 1095—1100.
5. Dickman C.A., Sonntag V.K., Papadopoulos S.M., Hadley M.N. The interspinous method of posterior atlantoaxial arthrodesis // *J. Neurosurg*.— 1991.— Vol. 74.— P. 190—198.
6. Fehlings M.G., Cooper P.R., Errico T.J. Posterior plates in the management of cervical instability: Long-term results in 44 patients // *J. Neurosurg*.— 1994.— Vol. 81.— P. 341—349.
7. Gonzalez L.F., Crawford N.R., Dickman C.A. et al. Craniovertebral junction fixation with transarticular screws: biomechanical analysis of a novel technique // *J. Neurosurg. (Spine 2)*.— 2003.— Vol. 98.— P. 202—209.
8. Grob D., Crisco J.J., Panjabi M.M. et al. Biomechanical evaluation of four different posterior atlantoaxial fixation techniques // *Spine*.— 1992.— Vol. 17.— P. 480—490.
9. Grob D., Jeanneret B., Aebi M., Markwalder T. Atlanto-axial fusion with transarticular screw fixation Grob // *J. Bone Joint Surg. Br.*— 1991.— Vol. 73B.— P. 221—227.

10. Hadley M., Dickman C., Browner C., Sonntag V.K.H. Acute axis fractures: A review of 229 cases Hadley // J. Neurosurg.— 1989.— Vol. 71.— P. 642—647.
11. Howard S. An., J. Michael Simpson (ed.) Surgery of the cervical spine.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.— 430 p.
12. Madawi A.A., Casey A.T., Solanki G.A. et al. Radiological and anatomical evaluation of the atlantoaxial transarticular screw fixation technique // J. Neurosurg.— 1997.— Vol. 86.— P. 961—968.
13. Magerl F., Seemann P.S. Stable posterior fusion of the atlas and axis by transarticular screw fixation / Ed. by Kehr P., Weidner A.: Cervical Spine I.— New York: Springer-Verlag, 1987.— P. 322—327.
14. Regis W.H. Jr., Subach Br. et al. C1-C2 transarticular screw fixation for atlantoaxial instability: A 6-year experience // Neurosurgery.— 2001.— Vol. 49.— P. 65.
15. Song G.S., Theodore N., Dickman C.A., Sonntag V.K.H. Unilateral posterior atlanto-axial transarticular screw fixation // J. Neurosurg.— 1997.— Vol. 87.— P. 851—855.
16. Stillerman C.B., Wilson J.A. Atlantoaxial stabilization with posterior transarticular screw fixation // Neurosurgery.— 1993.— Vol. 32.— P. 948—955.
17. Subach R., Morone A. et al. Management of acute Odontoid fractures with single-screw anterior fixation // Neurosurgery.— 1999.— Vol. 545.— P. 812.
18. Wright N.M., Laurysen C. Vertebral artery injury in C1/2 transarticular screw fixation // J. Neurosurg.— 1998.— Vol. 88.— P. 634—640.
19. Yang S.Y., Gao Y.Z. Clinical results of the transoral operation for lesions of the craniovertebral junction and its abnormalities // Surg. Neurol.— 1999 — Vol. 51 (1).— P. 16—20.

Е.І. СЛЫНЬКО, А.Н. ХОНДА, В.М. БУРИК

Нейрохирургическое лечение травматических повреждений краниовертебрального соединения

Цель — определение эффективной тактики лечения больных с травмами краниовертебрального соединения (КВС).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 11 больных с травматическим повреждением КВС за период с 2001 по 2003 год с применением современных фиксирующих систем в первой спинальной клинике Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины. У 8 больных была выполнена задняя окципито-цервикальная стабилизация в различных модификациях, 3 больных оперированы с помощью передних оперативных доступов (у 2 — трансоральное удаление зубовидного отростка С2 позвонка с последующей стабилизацией, у 1 — трансдентальная винтовая фиксация зубовидного отростка С2 позвонка).

Результаты. В отдаленный послеоперационный период у всех осмотренных больных обнаружено формирование костной мозоли и отсутствие вторичной нестабильности КВС.

Выводы. Применение современных стабилизирующих систем позволяет существенно улучшить результаты лечения больных с травматическим поражением КВС, предупредить возникновение повторного смещения и дополнительной компрессии спинного мозга. Ранняя инструментальная стабилизация также позволяет существенно сократить время пребывания больного в медицинском учреждении и способствует значительному ускорению восстановления трудоспособности.

Ключевые слова: травма краниовертебрального соединения, окципито-цервикальная фиксация, атланта-аксиальный артродез, трансдентальная винтовая фиксация.

E.I. SLYNKO, O.M. HONDA, V.M. BURYK

Neurosurgical treatment of traumatic lesions of craniovertebral junction

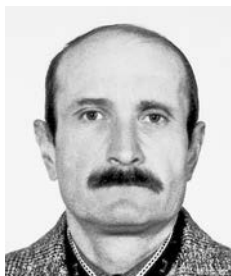
Purpose: to determine the efficient methods of treatment of patients with traumatic damage craniovertebral junction (CVJ).

Methods and subjects. The results of treatment in 11 patients with traumatic damage CVJ for the period from 2001 till 2003 with application of modern fixing systems in first spinal clinic of Institute of neurosurgery are analyzed. At 8 patients occipito-cervical stabilization in various updatings has been carried out, 3 patients were treated by means of anterior surgery methods (2 – transoral removal of dens C2, with the subsequent stabilization, and at 1 – transdental screw fixing dens C2).

Results. During the remote postoperative period at all examined patients the formations of a bone callous and absence of secondary instability CVJ. are defined

Conclusions. Application of modern fixing systems makes it possible to improve treatment results and prevent relapse of secondary instability and additional spinal compression. Early instrumental stabilization allows to shorten the period of patient staying at the hospital and accelerate the vocational rehabilitation.

Key words: traumatic lesions of craniovertebral junction, occipito-cervical stabilization, atlantooccipital arthrodesis, transdental screw fixing.



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

Антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: на пути клинко-фармакологического усовершенствования

Проанализирована проблема адекватного выбора препарата антидепрессанта. Рассмотрены преимущества селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Особое внимание уделено средству нового поколения среди препаратов СИОЗС — эсциталопраму (Эзопраму). С учетом его механизмов действия, клинко-фармакологических эффектов и параметров безопасности обоснована целесообразность широкого применения Эзопрама при депрессивных расстройствах разного генеза.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, терапия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Проблема эффективной фармакотерапии депрессивных расстройств сегодня является одной из ведущих и во многом нерешенных проблем психофармакологии и медицины в целом. Стремительный рост количества депрессивных расстройств в популяции населения развитых стран (до 10%), выход их за последние десятилетия далеко за рамки психиатрии и «включение» в сферу повседневной деятельности неврологов, кардиологов, гастроэнтерологов, врачей первичного медицинского звена, семейных врачей делает актуальными разработку стратегии и тактики лечения депрессий различного генеза и выбор соответствующих инструментов фармакотерапии.

На этом фоне достаточно парадоксальным представляется то обстоятельство, что, несмотря на широкий выбор препаратов антидепрессантов разных поколений и с различным типом действия, эффективность всех стратегий терапии депрессий (купирование острого эпизода, стабилизирующая и поддерживающая терапия) зачастую остается неудовлетворительной. Наряду с объективными причинами (увеличение фармакорезистентных вариантов клинического течения депрессий), боль-

шую, а нередко и определяющую роль в этом играют и субъективные факторы, в частности:

1) отсутствие достаточных знаний, особенно у врачей — не психиатров, об особенностях механизмов действия, клинко-фармакологических эффектов, титрования дозы, побочного действия и т. д. различных представителей антидепрессантов и, как результат, назначение неадекватного препарата и/или реализация неадекватной тактики лечения;

2) недостаточный учет анамнеза и особенностей сопутствующей фармакотерапии другими лекарственными средствами, что во многих случаях влияет на эффективность и безопасность лечения, а также на прогноз заболевания.

Касаясь проблемы выбора антидепрессанта, необходимо отметить, что трициклические антидепрессанты (ТЦА), несмотря на свою эффективность, популярность и доступность, не могут рассматриваться в качестве универсального инструмента терапии депрессивных расстройств в силу следующих причин:

1) недостаточная избирательность фармакологического действия; узость терапевтического ин-

декса (интервал между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами). В результате возникает значительное количество побочных эффектов, в том числе серьезных (холинолитические, кардиотоксические, гематологические, психотические, судорожный синдром, увеличение массы тела, аллергические реакции и т. д.);

2) неблагоприятное влияние на когнитивные функции;

3) широкий потенциал межлекарственного взаимодействия (соответственно — возрастание риска побочных реакций и непрогнозируемых последствий лечения);

4) наличие значимых возрастных сдвигов в фармакодинамике и фармакокинетике (нежелательность применения в гериатрической практике);

5) сложности в организации амбулаторного лечения и достижении комплайенса;

6) наличие значительной популяции резистентных пациентов.

Таким образом, несмотря на выраженность тимоаналептического, а в ряде случаев и мощного анксиолитического действия, в соответствии с современными представлениями ТЦА следует исключить из терапии депрессий непсихотической природы и применять только в психиатрической практике под постоянным врачебным контролем.

Сегодня наиболее популярными в мире средствами терапии депрессий остаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Этому способствует высокая эффективность данных средств (во многих случаях равноценная таковой ТЦА) в сочетании с благоприятными характеристиками безопасности.

В то же время значительно разросшийся за последние годы спектр препаратов СИОЗС ставит перед практическими врачами не менее сложную проблему выбора оптимального средства для лечения конкретного больного.

Несмотря на общность ведущего механизма действия (блокада обратного захвата серотонина) препараты СИОЗС существенно отличаются по степени селективности и мощности данного действия, клинико-фармакологическим эффектам и профилю безопасности. Знание особенностей и преимуществ того или иного препарата упомянутой группы является залогом их успешного применения на практике.

Известная неудовлетворенность результатами применения многих представителей СИОЗС, связанная с относительно недостаточной эффективностью, особенно при лечении тяжелых депрессий (циталопрам, в ряде случаев — флуоксетин), наличием во многих случаях клинически значимых побочных эффектов (пароксетин), активизировала разработку и внедрение в практику новых препаратов СИОЗС и, в частности, эсциталопрама, пред-

ставляющего собой препарат нового поколения не только среди СИОЗС, но и среди антидепрессантов в целом.

Идеология создания эсциталопрама базировалась на принципиально ином подходе, чем классический химический синтез новой молекулы и последующий ее скрининг в качестве потенциального лекарственного средства. В основу был положен принцип стереоселективности, то есть выделение активного стереоизомера из рацемической смеси известного антидепрессанта циталопрама.

Как известно, многие лекарственные средства представляют собой смесь двух разнопространственно ориентированных изомеров (энантиомеров) — право- (R-) и лево- (S-) вращающего, обладающих разной способностью к связыванию с рецепторными структурами и фармакокинетическими особенностями. Сочетание различных стереоизомеров характерно для таких широко известных средств, как ибупрофен, верапамил, пиндолол, метадон и др. [11].

Оказалось, что известный препарат СИОЗС — циталопрам, считавшийся до недавнего времени эталоном селективности в отношении обратного захвата серотонина, также представляет собой рацемическую смесь R- и S-изомеров [15, 20], причем способность ингибировать обратный захват серотонина у S-изомера в 100 раз выше, чем у R-изомера. Таким образом, практически вся клиническая эффективность циталопрама реализуется за счет одного S-изомера. Кроме того, было выявлено, что S-изомер является не только мощным и максимально селективным ингибитором основного высокоаффинного сайта обратного захвата серотонина, но и модулятором другого компонента системы обратного захвата — низкоаффинного аллостерического, обеспечивающего физиологическую регуляцию активности основного высокоаффинного компонента [12]. Более того, R-изомер оказался не только бесполезным в клинико-фармакологическом плане «довеском» в молекуле циталопрама, но и обладающим негативным конкурирующим воздействием на низкоаффинные места связывания S-изомера и ослабляющим положительные эффекты последнего [13].

Таким образом, молекула циталопрама, условно говоря, состоит из «положительного» и «отрицательного» компонентов с точки зрения реализации его антидепрессивного эффекта. Именно этим обстоятельством может объясняться недостаточная в ряде случаев клиническая эффективность циталопрама, особенно при тяжелых формах депрессивных расстройств [10, 16]. Поэтому перспективной и многообещающей задачей для психофармакологии стало выделение активного S-изомера и создание на его основе нового лекарственного средства. Результатом стало появление эсциталопрама — антидепрессанта нового поколения в группе СИОЗС.

Эсциталопрам — наиболее селективный препарат из всех СИОЗС. Он практически не взаимодействует с какими-либо постсинаптическими рецепторными структурами в ЦНС, не влияет на обратный захват других нейромедиаторов и на нейрональные ионные каналы [3, 6, 16].

Уже при экспериментальном изучении эсциталопрама на моделях депрессии и тревоги было выявлено его превосходство не только над циталопрамом, но и над флуоксетином по различным критериям эффективности [3, 16]. Данное превосходство полностью подтвердилось и в клинической практике.

Важнейшим преимуществом эсциталопрама является максимально быстрое развитие клинически значимого антидепрессивного эффекта — уже к концу 1-й — началу 2-й недели лечения, причем упомянутый эффект продолжает нарастать в течение всего курса активной купирующей терапии (8 нед) [7, 22]. Важно подчеркнуть, что эсциталопрам оказывает комплексное сбалансированное действие на все основные компоненты клинической картины депрессий, то есть демонстрирует собственно тимоаналептическое, анксиолитическое и активирующее действие [1, 22], что позволяет говорить о нем как об антидепрессанте сбалансированного типа действия, что свойственно далеко не всем препаратам СИОЗС (например, у флуоксетина преобладает активирующий компонент, у флувоксамина — седативный). Это подтверждает также выявленная эффективность препарата при всех основных синдромальных типах депрессий — тоскливых, тревожных, апатоадинамических [1].

В рамках сравнительных клинических испытаний эсциталопрам при лечении большого депрессивного расстройства (в т. ч. и тяжелых клинических форм) продемонстрировал свое преимущество в качестве инструмента активной терапии как перед препаратами СИОЗС (циталопрамом, флуоксетином, пароксетином), так и перед другими представителями нового поколения антидепрессантов — селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина — СИОЗСН — венлафаксином и дулоксетином [5, 7, 8, 14, 22]. Эсциталопрам также выявился эффективнее, чем циталопрам при проведении стабилизирующей терапии депрессий и профилактики рецидивов (курс терапии — 36 нед) [7]. Упомянутая эффективность выявлена при анализе комплекса оценочных шкал антидепрессивного действия (MADRS, HAM-D, CGI-I, CGI-S), показателей количества респондеров, количества пациентов, достигших ремиссии, и количества рецидивов.

Интересным представляется то обстоятельство, что преимущество эсциталопрама перед другими антидепрессантами (даже такими мощными, как пароксетин и венлафаксин) возрастало пропорционально тяжести клинического состояния пациен-

тов [19], что делает его незаменимым инструментом лечения тяжелых форм депрессивных расстройств, при которых проблема эффективной и адекватной фармакотерапии является особенно актуальной.

Сфера клинического применения эсциталопрама охватывает также все основные формы тревожных расстройств — генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальную фобию, обсессивно-компульсивное расстройство. Эсциталопрам оказался высокоэффективным средством лечения всех видов тревожных расстройств как при краткосрочном (10—12 нед), так и при длительном (24 нед) применении, причем по критериям выраженности анксиолитического действия, показателям количества и тяжести панических атак, количеству рецидивов не уступал «эталонному» в этом отношении представителю СИОЗС — пароксетину, превосходя последний по критериям безопасности [9, 17, 21, 22].

Безопасность эсциталопрама заслуживает отдельного рассмотрения, поскольку именно этот критерий сегодня ставится во главу угла при выборе того или иного антидепрессанта. Безопасность препарата оценивали как по фармакокинетике, так и по результатам клинических исследований.

К благоприятным фармакокинетическим особенностям эсциталопрама относятся:

- 1) линейный дозозависимый характер;
- 2) высокая биодоступность;
- 3) образование метаболитов, обладающих крайне низкой фармакологической активностью;
- 4) минимальные изменения биотрансформации с возрастом;
- 5) низкий потенциал межлекарственного взаимодействия [3, 6].

Перечисленные особенности свидетельствуют о высокой степени прогнозируемости лечения эсциталопрамом, возможности его безопасного применения в пожилом и старческом возрасте, а также в условиях полипрагмазии, что является весьма важными клиническими преимуществами данного препарата. Кроме того, наличие прямой корреляции между селективностью влияния на обратный захват серотонина и уровнем безопасности препаратов СИОЗС также позволяет говорить об эсциталопраме как об одном из наиболее безопасных представителей данного класса.

При лечении депрессий и тревожных расстройств эсциталопрам превосходил по безопасности (количество и выраженность побочных эффектов, количество случаев отказа от лечения) препараты СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин), СИОЗС (флуоксетин, пароксетин) и даже циталопрам (по количеству случаев сонливости и вялости, связанных с умеренно выраженными гистаминоблокирующими свойствами циталопрама, практически отсутствующими у эсциталопрама) [8, 17,

21], а во многих случаях был сопоставим по уровню безопасности с плацебо [8].

Побочные эффекты при приеме эсциталопрама возникают обычно в начале лечения, характеризуются относительной редкостью, слабой либо умеренной выраженностью, и в большинстве случаев проходят после 2 нед терапии. К упомянутым эффектам, встречающимся чаще других, следует отнести тошноту, диарею, инсомнию и нарушения эякуляции, причем первые три из них почти исключительно проявляются на начальном этапе лечения [22]. Что касается сексуальной дисфункции — общего побочного эффекта для препаратов СИОЗС, то эсциталопрам, наряду с флувоксамином, является наиболее безопасным в этом плане препаратом СИОЗС по критерию частоты и степени выраженности, а проявиться данное осложнение может после 4 нед лечения [18].

Также важно отметить отсутствие повышения частоты побочных эффектов или непереносимости лечения эсциталопрамом в пожилом и старческом возрасте, что позволяет говорить о данном препарате как об одном из наиболее безопасных в гериатрической практике [4]. Это следует признать ценным достоинством эсциталопрама, исходя из значительного повышения частоты депрессий и побочных эффектов многих препаратов антидепрессантов в пожилом возрасте [2].

Таким образом, сегодня эсциталопрам можно рассматривать как один из наиболее эффективных и безопасных антидепрессантов. До последнего времени на отечественном фармацевтическом рынке эсциталопрам был представлен только в виде оригинального препарата, что, естественно, ограничивало его возможное применение из-за высокой стоимости. Ситуация изменилась в связи с появлением в Украине первого генерического препарата эсциталопрама — Эзопрама производства компании «Актавис».

Важнейшим преимуществом Эзопрама (в том числе и по сравнению с оригинальным препаратом) является максимальное разнообразие дозовых форм — таблетки по 5 мг, 10 мг и 20 мг цита-

лопрама. Это позволяет максимально индивидуализировать процесс лечения в зависимости от тяжести состояния, возраста, сопутствующей патологии и т. д., что обеспечивает максимальную широту клинического маневра.

Еще одним принципиальным преимуществом Эзопрама перед другими представителями антидепрессантов является отсутствие необходимости применения сложной схемы титрования дозы. При всех показаниях к применению (депрессии, тревожные расстройства) стартовая доза — 10 мг/сут — служит в большинстве случаев и эффективной поддерживающей дозой. Только при недостаточной эффективности возможно ее повышение до 20 мг/сут. У лиц пожилого и старческого возраста и при нарушениях функции печени стартовая доза составляет 5 мг/сутки и может быть увеличена до 10 мг/сут. Важным условием достижения комплайенса при лечении Эзопрамом является возможность приема препарата 1 раз в сутки.

Необходимо отметить такое важное преимущество Эзопрама (в т. ч. и перед многими СИОЗС), как практическое отсутствие клинических противопоказаний. В перечень последних входят только индивидуальная непереносимость, сопутствующее применение ингибиторов моноаминоксидазы, периоды беременности и лактации, детский возраст, что позволяет максимально широко применять данный препарат у пациентов с различной сопутствующей патологией.

Экономическая доступность Эзопрама способствует значительному расширению его клинического применения.

Следует подчеркнуть, что эсциталопрам (Эзопрам) рассматривают в мировой клинической практике как один из оптимальных препаратов антидепрессантов при лечении всего спектра депрессивных и тревожных расстройств по критерию эффективность/безопасность. Дальнейшее накопление отечественного опыта применения Эзопрама может способствовать прогрессу в назначении антидепрессантов и расширению их терапевтических возможностей.

Литература

- Абрамова Л.И., Олейчик И.В., Иванец Н.Н. и др. Ципралекс (эсциталопрам) при лечении тяжелых эндогенных депрессий: особенности терапевтической эффективности и переносимости // Психиатр. Психофармакотер.— 2007.— № 2.— С. 48—54.
- Бурчинский С.Г. Депрессии в пожилом и старческом возрасте // Внутр. мед.— 2008.— № 2.— С. 90—93.
- Громов Л.А., Чайка Л.А., Гомон О.Н. и др. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: современное положение в терапии депрессий // Рац. фармакотер.— 2008.— № 3.— С. 78—84.
- Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Колыхалов И.В. и др. Опыт клинического применения Ципралекса в амбулаторной гериатрической практике // Психиатр. Психофармакотер.— 2007.— № 6.— С. 34—38.
- Azorin J.M., Llorca P.M., Despiegel N. et al. Escitalopram is more effective than citalopram for the treatment of severe major depressive disorder // *Encephale*.— 2004.— Vol. 30.— P. 158—166.
- Carrasco J.L., Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview // *Int. J. Clin. Pract.*— 2005.— Vol. 59.— P. 1428—1434.
- Cipriani A., Santilli C., Furukawa T.A. et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2009.— CD 006532.
- Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*.— 2009.— Vol. 373.— P. 746—758.
- Dhillon S., Scott L.J., Plosker G.L. Эсциталопрам. Обзор по применению препарата при лечении тревожных расстройств // Психиатр. Психофармакотер.— 2007.— № 3.— С. 29—35.
- Gorman J.M., Korotzer A., Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials // *CNS Spectr.*— 2002.— Vol. 7.— P. 40—44.
- Hutt A.J., Tan S.C. Drug chirality and its clinical significance // *Drugs*.— 1996.— Vol. 52, suppl. 5.— P. 1—12.

12. Kasper S., Sacher J., Klein N. et al. Differences in the dynamics of serotonin reuptake transporter occupancy may explain superior clinical efficacy of escitalopram versus citalopram // *Int. Clin. Psychopharmacol.*— 2009.— Vol. 24.— P. 119—125.
13. Mnie-Fillali O., El Mansari M., Scarna H. et al. Escitalopram: a selective inhibitor and allosteric modulator of the serotonin transporter // *Encephale.*— 2007.— Vol. 33.— P. 965—972.
14. Montgomery S.A., Moller H.J. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? // *Int. Clin. Psychopharmacol.*— 2009.— Vol. 24.— P. 111—118.
15. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol. Psychiatr.*— 2001.— Vol. 50.— P. 345—350.
16. Owens M.J., Rosenbaum J. Escitalopram: a second-generation SSRI // *CNS Spectr.*— 2002.— Vol. 7.— P. 34—39.
17. Pelissolo A. Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: A review // *Encephale.*— 2008.— Vol. 34.— P. 400—408.
18. Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: A meta-analysis // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 2009.— Vol. 29.— P. 259—266.
19. Spadone C. Severe forms of depression: the efficacy of escitalopram // *Encephale.*— 2009.— Vol. 35.— P. 152—159.
20. Stahl S.M. Mirror, mirror on the wall, which enantiomer is fairest of them all? // *J. Clin. Psychiatr.*— 2002.— Vol. 63.— P. 656—657.
21. Stahl S.M., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatr.*— 2003.— Vol. 64.— P. 1322—1327.
22. Waugh J., Goa K.L. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders // *CNS Drugs.*— 2003.— Vol. 17.— P. 343—362.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

Антидепресанти — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: на шляху клініко-фармакологічного вдосконалення

Проаналізовано проблему адекватного вибору препарату антидепресанта. Розглянуто переваги селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Особливу увагу приділено засобу нового покоління серед препаратів СІЗЗС — есциталопраму (Езопраму). З урахуванням його механізмів дії, клініко-фармакологічних ефектів та параметрів безпечності, обґрунтовано доцільність широкого застосування Езопраму при депресивних розладах різного генезу.

Ключові слова: депресивні розлади, терапія, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

S.G. BURCHYNSKY

Antidepressants as selective inhibitors of reverse serotonin capturing: on the way of clinical and pharmacological improvement

The problem of antidepressant selection is analyzed in the review. The advantages of selective inhibitors of reverse serotonin capturing are demonstrated. The new medication Esopram is attended. The significance of Esopram application in depression of different genesis is proved due to its action mechanism, clinical and pharmacological effects and safety.

Key words: depression, therapy, selective inhibitors of reverse serotonin capturing.



А.В. РЕГУШ

Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

Клінічні вияви та діагностика крововиливів у шлуночкову систему

Мета — поліпшення результатів діагностики та лікування хворих з внутрішньошлуночковими крововиливами.

Матеріали і методи. Проведено комплексне дослідження 245 пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу за геморагічним типом, що виявлялися внутрішньошлуночковими крововиливами. Найбільша група хворих (73,1 %) мала вік від 45 до 59 років. Переважали чоловіки — 61,6 %. Проведено такі дослідження: загальноклінічне, неврологічне, клініко-лабораторні, нейровізуалізаційні — комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), ультразвукова доплерографія (УЗДГ), церебральна ангиографія, консультації окуліста, кардіолога, невролога тощо.

Результати. У 2,9 % пацієнтів був ізольований вентрикулярний крововилив, у 64,5 % — паренхіматозно-вентрикулярний крововилив, у 16,7 % — субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний (змішаний крововилив), у 15,9 % — субарахноїдально-вентрикулярний. У 74,7 % пацієнтів крововилив стався на тлі артеріальної гіпертензії; у 19,6 % пацієнтів виявлено артеріальні аневризми, у 3,7 % пацієнтів — артеріо-венозні мальформації, інші причини — у 2 %. Найбільше позитивних результатів (добрих та задовільних — видужання та значне поліпшення стану) було в групах, де використовували ендолюмбальне екстракорпоральне ліквородренування, та у разі поєднання ліквородренуючих операцій в комплексі хірургічного лікування. Важливу роль у тактиці лікування таких хворих відіграють гіпертензійно-дислокаційні та оклюзійно-гідроцефальні порушення.

Висновки. КТ- та МРТ-обстеження дають змогу діагностувати наявність та кількість крові у шлуночковій системі, оклюзійні та дислокаційні зміни, а зіставлення клінічної картини та результатів КТ і МРТ — обрати оптимальну лікувальну тактику. Комплексна діагностика та диференційоване хірургічне лікування з використанням різних варіантів ліквородренування сприяють збільшенню кількості позитивних результатів лікування та знижують кількість негативних результатів та летальних наслідків.

Ключові слова: геморагічний інсульт, внутрішньошлуночковий крововилив, діагностика, клініка.

Інсульт є однією з основних причин смертності у світі. За даними ВООЗ, інсульт посідає третє місце в структурі загальної смертності, поступаючись тільки серцево-судинним захворюванням та злоякісним новоутворенням [1, 2, 5, 10, 14]. Серед причин смертності мозковий інсульт посідає третє місце, а рівень летальності протягом першого року після інсульту досягає 39—55 % [8, 9]. Велика кількість людей, які перенесли інсульт, залишаються інвалідами, з них до 25 % мають значний неврологічний дефіцит, психічні розлади та потребують стоньної допомоги у повсякденному житті [4, 8, 9].

Від 10 до 15 % інсультів становлять крововиливи у головний мозок. Геморагічні інсульти трапляються в 3—5 разів рідше за ішемічні і становлять

18—39 % від загальної кількості випадків судинних захворювань головного мозку. Рівень летальності при консервативному лікуванні досягає 70—85 %, при хірургічному лікуванні — до 28—39 %, але залишається значним у разі прориву крові у шлуночкову систему, що виникає у 42—48 % хворих [3, 6, 8]. Майже 75 % пацієнтів, які вижили, мають виражений неврологічний дефіцит [1, 5, 6, 8, 9]. Крововиливи у шлуночки головного мозку можуть бути як ізольованими, так і поєднуватися з крововиливами у речовину мозку. Останній варіант є особливо небезпечним, а нерідко і смертельним ускладненням паренхіматозного крововиливу.

Останніми роками завдяки науково-технічному прогресу значно підвищився діагностичний рівень

при судинних захворюваннях головного мозку, що відповідно розширює можливості лікування цієї патології. Обстеження хворого за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, СКТ- та МР-ангіографії судин головного мозку, церебральної ангіографії дає змогу вчасно діагностувати джерело та об'єм крововиливу, наявність крові у шлуночковій системі та диференційовано розробити лікувальну тактику [11, 12].

Мета роботи — поліпшення результатів діагностики та лікування хворих з внутрішньошлуночковими крововиливами.

Матеріали і методи

Нами проведено комплексне дослідження 245 пацієнтів, госпіталізованих у відділення нейрохірургії Олександрівської клінічної лікарні міста Києва у 2005—2008 рр. з приводу гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за геморагічним типом, яке виявлялося крововиливом у шлуночкову систему головного мозку.

Чоловіків було 151 (61,6 %), жінок — 94 (38,4 %). Вік — від 15 до 75 років. У віковій групі пацієнтів розподілено згідно з класифікацією ВООЗ: до 21 року — 5 (2 %) хворих, молодого віку (21—44 роки) — 40 (16,3 %), середнього (45—59 років) — 179 (73,1 %), похилого (60—74 роки) — 20 (8,2 %) та старечого віку (понад 74 років) — 1 (0,4 %) хворий.

Таким чином серед пацієнтів переважали чоловіки та особи середнього віку, тобто працездатні.

Найбільша кількість випадків вентрикулярного крововиливу припадає на зимовий (72 (29,4 %)) та осінній (66 (27 %)) періоди, а найменша — на літній період (49 (20 %)).

За термінами госпіталізації від початку захворювання розподіл пацієнтів був такий: до 3 год — 136 (55,5 %), від 3 до 6 год — 29 (11,8 %), від 6 до 24 год — 36 (14,7 %), більше як через 24 год — 44 (18 %).

Великий відсоток пацієнтів, госпіталізованих більше як через 24 год, зумовлений або пізнім звертанням за медичною допомогою, або попередньою госпіталізацією в інші лікувальні заклади.

Більшість госпіталізованих пацієнтів становили мешканці Києва — 231 (94,2 %).

Під час обстеження хворих з внутрішньочерепними крововиливами проводили такі дослідження:

1. Загальноклінічне.
2. Неврологічне.
3. Клініко-лабораторні.
4. Нейровізуалізаційні — комп'ютерна (КТ) і магнітно-резонансна (МРТ) томографія.
5. Ультразвукова доплерографія (УЗДГ).
6. Церебральна ангіографія.
7. Консультації окуліста, кардіолога, невролога та ін.

Метою клініко-неврологічного дослідження було встановлення наявності ГПМК та ступеня його

виявів. З'ясовували наявність ГПМК у минулому, провокуючих чинників, уточнювали час вияву симптоматики і її розвиток у процесі лікування до госпіталізації, збирали анамнез перенесених захворювань тощо.

Загальноклінічне дослідження дало змогу оцінити соматичний і неврологічний статус, наявність супутньої патології. При загальному огляді звертали увагу на стан і колір слизових оболонок, шкіри, наявність збільшених лімфовузлів, стан внутрішніх органів, пульсацію периферійних судин.

Наявність ГПМК за геморагічним типом констатували за допомогою клінічних та інструментально-діагностичних показників, що свідчили про типові неврологічні вияви цієї патології з виникненням оболонкової, загально мозкової та в багатьох випадках вогнищевої неврологічної симптоматики.

КТ головного мозку проводили в ургентному порядку при госпіталізації. Виконано 193 КТ-обстеження. Метод КТ ґрунтується на точковому рентгівському просвічуванні заданого шару органа з наступним реєструванням частини, що не поглинає рентгівський промінь, на обчислювальному пристрої з подальшою обробкою отриманих даних, їх реконструкцією та відображенням на дисплеї. Цей метод дає змогу побачити прижиттєву структуру мозку, що сприяє швидкій і точній діагностиці і важливо при ГПМК. За ступенем поглинання рентгівських променів патологічні вогнища поділяють на гіпер-, ізо- та гіподенсивні. Слід враховувати, що одне і те саме вогнище з часом може змінювати свою структуру та переходити із однієї фази в іншу. За цією ознакою можна встановити давність крововиливів.

Гіперденсивні утворення мають високий ступінь поглинання рентгівських променів, тому на томограмах виглядають білими, а інтенсивність цього зображення залежить від ступеня поглинання променів — чим більше поглинання, тим більше зображення вогнища. Такий вигляд мають внутрішньомозкові крововиливи (гематоми, внутрішньошлуночкові крововиливи) в гострій стадії (до 7—10 діб). Після 8—20-ї доби крововиливи виглядають як ізоденсивні вогнища. Гіподенсивні утворення мають більш темний колір, так виглядає набряк мозку та вогнище ішемії в ранні терміни.

Важливе значення мають стан шлуночкової системи, її розташування (нормальне, зміщене), розміри шлуночків мозку, наявність в них патологічного вмісту [5]. Для діагностування джерел крововиливу ми використовували також СКТ-ангіографію з внутрішньовенним введенням контрастної речовини. В нашому дослідженні виконано 11 СКТ-ангіографічних обстежень хворих, які відмовлялися від традиційної церебральної ангіографії.

Нині широкого поширення набула МРТ, що ґрунтується на ефекті ядерно-магнітного резонансу (ЯМР). В організмі людини найбільш чутливими до

ЯМР є ядра вуглецю. Відмінністю від КТ є те, що принцип отримання зображення базується на визначенні розподілу щільності ядер вуглецю, при цьому виключається променеве навантаження на організм. На сьогодні цей метод вважають нешкідливим. Він дає змогу отримати інформацію не тільки щодо анатомічного, а й щодо фізико-хімічного стану патологічного вогнища. На МР-томографії можна отримати зрізи в аксіальній, сагітальній, фронтальній та інших площинах. МРТ не дає ізоденсивного зображення, МРТ-зображення мають більшу, ніж при КТ, контрастність. МРТ дає змогу виявити наявність артеріальних аневризм мозку, артеріо-венозних мальформацій, артеріальних та венозних оклюзій, дислокаційні зміни судин поблизу та на відстані від об'ємних утворень. Однак у невідкладній нейрохірургії цей метод використовують не завжди (в гострий період інсульту інформативність МРТ може бути нижчою за таку КТ, крім того, здійснити КТ хворим з гострим інсультом легше, враховуючи тривалість обстеження та часті глибокі розлади свідомості чи психомоторне збудження хворих з інсультом). МРТ протипоказана за наявності металевих тіл, які в процесі обстеження можуть зміститися та травмувати мозок, тому не можна проводити МРТ хворим, оперованим з використанням металевих кліпс [5]. Було проведено 28 МРТ-обстежень та 6 магнітно-резонансно-ангіографічних обстежень, які виконували у разі відмови хворих від класичної церебральної ангіографії.

Ультразвукова доплерографія (УЗДГ) дає змогу при моніторному спостереженні фіксувати проходження по судині емболів у вигляді локальних збуджень доплерівського спектра, що значно перевищує фоновий. За допомогою цього метода можна судити про наявність церебрального вазоспазму (ЦВС) та внутрішньочерепної гіпертензії (ВЧГ). Синдром ВЧГ доплерографічно характеризується змінами кровоплину магістральними судинами. При цьому спостерігають зниження швидкості кровоплину, різке підвищення периферійного судинного опору, зниження реактивності судин на вазодилаторні навантаження. При підвищенні внутрішньочерепного тиску до рівня системного артеріального церебральний перфузійний тиск дорівнює нулю, що призводить до припинення мозкового кровоплину. При цьому на доплерограмі виникає реверсія діастолічного кровоплину, тобто кров у судині коливається без проходження по руслу — реверберуючий кровоплин, що є однією з кардинальних ознак смерті мозку [7]. За даними В.В. Мороза (2004), ступінь вираженості ЦВС у хворих із субарахноїдальним крововиливом, який оцінювали за допомогою доплерографії, корелював із терміном від початку захворювання. Максимальне зростання лінійної швидкості кровоплину спостерігали на 7-му—14-ту добу, а протягом першого тижня після субарахноїдального крововиливу

доплерографічні показники були в межах норми або визначався вазоспазм I-II ступеня. При динамічному спостереженні лінійна швидкість кровоплину поступово зростала до II-III ступеня на 7-му—14-ту добу, а в деяких випадках на 7-му—21-шу добу. Після підвищення лінійна швидкість кровоплину поступово знижувалася до нормальних або помірно підвищених показників на 28-му—30-ту добу [7]. Загалом проведено 70 УЗДГ-обстежень.

Церебральна ангіографія — це метод рентген-контрастного дослідження судин головного мозку, що при гострій судинній патології дає змогу виявити аневризми, артеріо-венозні мальформації, локалізацію аферентних та еферентних судин, їхню кількість та басейни тощо. Перед кожним судинним рентгенконтрастним обстеженням проводили пробу на переносність препаратів, що містять йод. При гострих утвореннях або хронічних захворюваннях за допомогою ангіографії можна визначити вогнище безпосередньо (наприклад, при аневризмі) або за непрямыми ознаками (зміщення внутрішньомозкових судин). За допомогою церебральної ангіографії також можна об'єктивно діагностувати судинний спазм, що реєструється за ступенем звуження просвіту артерії та за поширеністю [5, 7]. Було проведено 58 церебральних ангіографій.

Усі пацієнти були оглянуті кардіологом або терапевтом з проведенням електрокардіографічного обстеження. Визначали гіпертрофію стінки лівого шлуночка (49 хворих), явища постінфарктного та атеросклеротичного кардіосклерозу. Діагностовано порушення ритму (миготлива аритмія, екстрасистолія) у 11 хворих. Порушення серцевого ритму можуть бути нейрогенного походження та супроводжувати неврологічну симптоматику. Діагноз «гіпертонічна хвороба» встановлювали на підставі даних анамнезу, високих показників артеріального тиску, гіпертрофії стінки лівого шлуночка серця, ангіопатії сітківки ока. В комплекс обстежень обов'язково входив огляд окуліста з проведенням офтальмоскопії. На очному дні спостерігали ангіопатії сітківки, застійні явища, крововиливи в сітківку.

Усім пацієнтам також проводили комплекс лабораторних досліджень — загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (рівень білірубину, фракцій білірубину, креатиніну, сечовини, глюкози в крові, білків плазми крові, іонограма), коагулограму.

Результати та обговорення

У 7 (2,9 %) пацієнтів був ізольований вентрикулярний крововилив, у 158 (64,5 %) — паренхіматозно-вентрикулярний, у 41 (16,7 %) — субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний, у 39 (15,9 %) — субарахноїдально-вентрикулярний.

За тяжкістю стану на момент госпіталізації (оцінювали за глибиною розладів свідомості за ШКГ) пацієнти розподілялися так: задовільний стан (яс-

на свідомість, 15 балів) — 26 (10,6 %) пацієнтів, помірно тяжкий (помірне приглушення, 13—14 балів) — 63 (25,7 %), тяжкий (сопор, глибоке приглушення, 9—12 балів) — 69 (28,2 %), критичний (кома, 4—8 балів) — 82 (33,5 %), термінальний (смерть мозку, 3 бали) — 5 (2 %) хворих. Отже, переважали пацієнти в критичному стані.

Клінічні вияви крововиливів, зумовлених гіпертонічною хворобою, залежать від низки чинників: локалізації та розмірів крововиливу, типу та фази розвитку, рівня артеріального тиску, наявності та виявів супутніх захворювань, наявності оклюзійно-дислокаційного синдрому. Із анамнезу захворювання ми з'ясували, що рівень артеріального тиску в момент клінічної маніфестації крововиливу коливався від 300/180 до 150/100 мм рт. ст., у середньому — 221/120 мм рт. ст. На момент госпіталізації реєстрували дещо нижчі показники — від 300/130 до 120/70 мм рт. ст., у середньому — 177/101 мм рт. ст. У жінок середній артеріальний тиск на початку захворювання становив 216/118 мм рт. ст., а при госпіталізації — 175/98 мм рт. ст. У чоловіків — відповідно 224/126 і 178/102 мм рт. ст. Ці дані свідчать про відсутність суттєвої різниці між показниками артеріального тиску у жінок та чоловіків.

За глибиною та розташуванням щодо внутрішньої капсули внутрішньомозкові крововиливи поділяють на латеральні, медіальні, змішані. Латеральні крововиливи розташовуються назовні від внутрішньої капсули, виникають у шкаралупі (*putamen*), огорожі (*claustrum*), розсувають білу речовину півкулі великого мозку, медіальні — розвиваються досередини від внутрішньої капсули, у ділянці таламуса та підгір'я, відбувається вторинне ушкодження внутрішньої капсули. Змішані крововиливи охоплюють базальні ядра, таламус, внутрішню капсулу, шкаралупу, огорожу та поширюються в білу речовину півкулі.

У пацієнтів, які мали супратенторіальні гематоми на тлі гіпертонічної хвороби, латеральних крововиливів було 56 (38,6 %), медіальних — 48 (33,1 %), змішаних — 29 (20 %). Наявність крові у шлуночкової системі діагностували за допомогою КТ- та МРТ-досліджень.

Загальнономозкові симптоми переважали в клінічній картині внутрішньочерепних крововиливів. Хворі скаржилися на різкий головний біль, нудоту, спостерігали багаторазове блювання, генералізовані епіпади, психомоторне збудження, порушення свідомості, вегетативні розлади, менінгальний синдром. При неврологічному огляді також оцінювали функцію черепних нервів, рухову, чутливу та вегетативні функції, сухожилкові та періостальні рефлекси, визначали наявність патологічних рефлексів, вогнищеву симптоматику, що залежали від локалізації геморагії.

Крововиливи в ділянці базальних ядер та внутрішньої капсули виявлялися контрлатеральною ге-

міплегією, геміанестезією, центральним парезом лицьового та під'язикового нервів, при ураженні домінантної півкулі спостерігали афазію.

Крововиливи в таламус виявлялися контрлатеральним геміпарезом, геміанестезією, геміанопсією, геміатаксією. При субтенторіальній локалізації крововиливу відзначено тяжкий клінічний перебіг, що зумовлено певними анатомічними особливостями задньої черепної ямки.

Крововиливи у мозочок супроводжувалися різким головним болем у ділянці потилиці та шиї, запамороченням, ністагмом, багаторазовим блюванням, зміненням м'язовим тонусом, атаксією.

При крововиливі в стовбур мозку хворі були у стані глибокої коми, спостерігали тетраплегію, децеребраційну ригідність, серцево-судинні та дихальні розлади. Ускладненням гострого періоду крововиливу були: прорив крові у шлуночкову систему, оклюзійний та дислокаційний синдроми. В усіх наших пацієнтів внутрішньомозкові крововиливи супроводжувалися проривом крові у шлуночкову систему головного мозку з різким погіршенням стану хворих, поглибленням порушення свідомості, горметонією, децеребраційною ригідністю, розвитком гіпертермії, появою лабільності серцевої діяльності та судинного тонусу.

Внутрішньошлуночкові крововиливи на тлі артеріальної гіпертензії ми розділили залежно від кількості крові у шлуночкової системі так [12]: домішки крові в лікворі — 56 (30,6 %) випадків, парціальна гематоцефалія (кров частково заповнює шлуночки) — 47 (25,7 %), тотальна гематоцефалія (кров, що потрапила у шлуночки і спричинила їхню гемотампонаду) — 80 (43,7 %). Оклюзію лікворних шляхів виявлено у 39 (21,3 %) спостереженнях. Наявність оклюзії встановлювали за даними МРТ- та КТ-досліджень, а саме за розмірами шлуночкової системи та наявністю її гемотампонади.

У пацієнтів з паренхіматозно-вентрикулярними та субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярними крововиливами розмір крововиливу в паренхімі мозку становив від 5 до 290 см³ — 145 (100 %) випадків, з яких субтенторіальних — 12 (8,3 %), супратенторіальних — 133 (91,7 %); до 25 мл — 41 (28,3 %), 25—49 мл — 36 (24,8 %), 50—74 мл — 21 (14,5 %), понад 75 мл — 47 (32,4 %).

Розподіл хворих, у яких причиною крововиливу був розрив артеріальної аневризми чи артеріо-венозної мальформації, за інтенсивністю інтравентрикулярної геморагії був таким: домішки крові в лікворі — 22 (38,6 %), парціальна гематоцефалія — 22 (38,6 %), тотальна гематоцефалія — 13 (22,8 %) пацієнтів. Оклюзію лікворних шляхів виявлено у 8 (14 %) спостереженнях.

За локалізацією артеріо-венозної мальформації, що призвели до крововиливу у 9 хворих, були розташовані у 3 хворих у тім'яно-потиличній ділянці, у 2 — у лобно-скроневої ділянці, у 3 — у скроневої

ділянці, у 1 хворого — у мозолистому тілі. Аневризми середньої мозкової артерії виявлено у 17 випадках, передньої сполучної артерії — у 15, внутрішньої сонної артерії — у 7, передньої мозкової артерії — у 3, вертебро-базиллярного басейну — у 4 та множинні — у 2 випадках.

Субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярних крововиливів було 13 (22,8 %), паренхіматозно-вентрикулярних — 14 (24,6 %), субарахноїдально-вентрикулярних — 30 (52,6 %). У 21 (36,8 %) випадку виявлено внутрішньомозкову гематому: об'ємом до 25 мл — у 8 (14 %) хворих, 25—49 мл — у 3 (5,3 %), 50—74 мл — у 4 (7 %), понад 75 мл — у 6 (10,5 %).

У 228 (93,1 %) хворих після огляду терапевта або кардіолога встановлено діагноз «гіпертонічна хвороба», у 1 (0,4 %) — «симптоматична артеріальна гіпертензія (ендокринного генезу)», у 16 (6,5 %) крововилив стався на тлі нормального артеріального тиску. У 30 (12,3 %) пацієнтів діагностовано цукровий діабет, у 53 (21,6 %) — ішемічну хворобу серця, у 29 (11,8 %) — ожиріння.

Залежно від варіанта лікування хворих ми виділили такі групи: вентрикулярне екстракорпоральне дренування — 5 (2 %) хворих, ендолюмбальне екстракорпоральне дренування — 71 (29 %), комбінація відкритого втручання з ендолюмбальним дренуванням — 50 (20,4 %), вентрикулярне дренування в поєднанні з відкритим втручанням — 5 (2 %), поєднання відкритого втручання, ендолюмбального дренування та вентрикулярного шунтування — 4 (1,6 %), відкриті оперативні втручання, спрямовані на усунення внутрішньочерепної гематоми, та за можливості одночасне усунення причини геморагії без ліквородренування — 32 (13 %), консервативне лікування — 67 (27,3 %).

Ми відзначили залежність результату лікування від стану хворого при госпіталізації, від розмірів внутрішньомозкової гематоми, дислокації серединних структур мозку, об'єму внутрішньошлуночкового крововиливу, наявності чи відсутності оклюзії лікворних шляхів. Отже, чим тяжчим був стан хворого при госпіталізації, чим більшими були розміри гематоми, дислокаційні зміни та об'єм інтравентрикулярної геморагії, тим більше було незадовільних результатів лікування (значний неврологічний дефіцит) в кожній групі за різних варіантів лікування.

Найбільше позитивних результатів (добрих та задовільних — видужання та значне поліпшення стану) було в групах, де використовували ендолюмбальне екстракорпоральне ліквородренування, — 52,2 %, з них добрих — 25,4 %, задовільних — 26,8 % та у разі поєднання ліквородренуючих операцій в комплексі хірургічного лікування — відповідно 32,1, 13,9 і 18,2 %. Значно менше позитивних результатів отримано в групі, де хворих лікували тільки консервативно, — 14,9 % та у разі застосування

відкритого оперативного втручання без ліквородренування — 12,6 %. При використанні ендолюмбального екстракорпорального ліквородренування незадовільних результатів було 18,3 %, при поєднанні ліквородренуючих операцій в комплексі хірургічного лікування — 13,9 %, при лікуванні тільки консервативними методами — 4,5 %, у разі застосування відкритого оперативного втручання без ліквородренування — 15,6 %. При використанні ендолюмбального екстракорпорального ліквородренування летальних наслідків було 29,5 %, при поєднанні ліквородренуючих операцій у комплексі хірургічного лікування — 57,6 %, у разі застосування відкритого оперативного втручання без ліквородренування — 71,6 %, при лікуванні тільки консервативними методами — 80,6 %.

Аналіз результатів лікування крововиливів у шлуночкову систему головного мозку виявив тісну статистично достовірну ($\chi^2 = 50,15$, $p < 0,001$) залежність їх від варіанта лікування. Найбільша кількість позитивних результатів була в групах з використанням ендолюмбального екстракорпорального ліквородренування, що з високим ступенем достовірності перевищувала таку при використанні інших методів лікування. Цей метод лікування виявився статистично достовірно найефективнішим. Летальних наслідків статистично достовірно ($p < 0,01$) найбільше було в групі, де хворих лікували тільки консервативно.

Висновки

Клінічні вияви крововиливів у шлуночкову систему та стан хворого залежать від етіології, локалізації та розмірів крововиливу, інтенсивності інтравентрикулярної геморагії та наявності оклюзії лікворних шляхів.

Вирішальну роль у діагностиці інтравентрикулярних крововиливів відіграють КТ- та МРТ-обстеження головного мозку. Для ранньої діагностики КТ ефективніша. Інтраскопичне обстеження головного мозку слід проводити всім пацієнтам з підозрою на геморагічний інсульт. КТ- та МРТ-обстеження дають змогу діагностувати наявність та кількість крові у шлуночковій системі, оклюзійні та дислокаційні зміни, а зіставлення клінічної картини та результатів КТ- та МРТ-обстежень дає змогу обрати оптимальну лікувальну тактику.

За наявності клінічних ознак розриву артеріальної аневризми або артеріо-венозної мальформації діагностичне обстеження необхідно проводити в спеціалізованій установі, оснащеній сучасною нейровізуалізуючою апаратурою та ангіографом для визначення етіології крововиливу і вирішення питання щодо подальшої тактики хірургічного лікування.

При діагностуванні паренхіматозно-вентрикулярного крововиливу із ознаками дислокаційної симптоматики хірургічне втручання, спрямоване на видалення крові з паренхіми мозку, потрібно доповнювати ліквородренуючими втручаннями,

що прискорюють санацію ліквору та дають змогу контролювати лікворний тиск.

За наявності оклюзії лікворних шляхів показане застосування екстракорпорального вентрикулярного ліквородренування в поєднанні з ендолюмбальним ліквородренуванням та, за наявності показань, — з іншими варіантами хірургічного ліку-

вання, або ендолюмбального екстракорпорального дренажу за відсутності оклюзійного синдрому.

Комплексна діагностика та диференційоване хірургічне лікування з використанням різних варіантів ліквородренування сприяють збільшенню кількості позитивних результатів лікування та знижують кількість негативних результатів та летальних наслідків.

Література

1. Виничук С.М., Пустова О.А., Прокопів М.М. и др. Внутримозговое кровоизлияние: факторы определяющие тяжесть состояния и исход заболевания // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 5 (61).— С. 25—31.
2. Григорян А.А. Сосудистые заболевания головного мозга.— Ереван, 2006.— 144 с.
3. Зорин Н., Дзяк Л., Плющев И. Выбор тактики лечения гипертензивных внутримозговых кровоизлияний // Перший національний конгрес: «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (14—15 вересня 2006 р. Київ): Матеріали конгресу.— К., 2006.— С. 95.
4. Крылов В.В., Дашьян В.Г. Выбор метода хирургического лечения гипертензивных гематом // Нейрохирургия.— 2005.— № 2.— С. 10—16.
5. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 2000.— 586 с.
6. Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Лапшина О.І. та ін. Епідеміологія та фактори ризику розвитку мозкового інсульту в Україні // Перший національний конгрес: «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (14—15 вересня 2006 р., Київ): Матеріали конгресу.— К., 2006.— С. 14.
7. Мороз В.В. Хірургічне лікування розривів артеріальних аневризм головного мозку, ускладнених ангіоспазмом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.05 / Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України.— К., 2004.— 22 с.
8. Одинак М.М., Михайленко А.А., Іванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга.— СПб: Гиппократ, 2003.— 684 с.
9. Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / Под ред. Б.В. Гайдара.— СПб.: Гиппократ, 2002.— 648 с.
10. Feigin V.L. Stroke epidemiology in the developing world // Lancet. 2005.— Vol. 365.— P. 2160—2161.
11. Huisman T.A.G. Intracranial hemorrhage: ultrasound, CT and MRI findings // Eur. Radiol.— 2005.— N 15.— P. 434—440.
12. Griffiths P.D., Wilkinson I.D. MR imaging of recent non-traumatic intracranial emorrhage: early experience at 3 T // Neuroradiol.— 2006.— Vol. 48.— P. 247—254.
13. Pia H.V. Operativ Behandlung intracerebraler und intraventricularer Blutungen // Therapiewoche.— 1974.— Bd. 28.— S. 3142—3144.
14. Stula D., Sigstein W. Intraventricular hemorrhage // Neurochirurgia.— 1993.— Vol. 36, N 5.— P. 156—160.

А.В. РЕГУШ

Клинические проявления и диагностика кровоизлияний в желудочковую систему

Цель — улучшение результатов диагностики и лечения больных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Материалы и методы. Проведено комплексное исследование 245 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения по геморрагическому типу, которые проявлялись внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Самой большой (73,1 %) была группа больных в возрасте от 45 до 59 лет. Преобладали мужчины — 61,6 %. Проведены следующие исследования: общее клиническое, неврологическое, нейровизуализационные — компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография, ультразвуковая доплерография (УЗДГ), церебральная ангиография, консультации окулиста, кардиолога, невролога и т. д.

Результаты. У 2,9 % пациентов было изолированное вентрикулярное кровоизлияние, у 64,5 % — паренхиматозно-вентрикулярное, у 16,7 % — субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярное, у 15,9 % — субарахноидально-вентрикулярное. У 74,7 % больных кровоизлияние произошло на фоне артериальной гипертензии; у 19,6 % больных обнаружены артериальные аневризмы, у 3,7 % — артерио-венозные мальформации, другие причины — у 2 %. Больше всего позитивных результатов (хороших и удовлетворительных — выздоровление и значительное улучшение состояния) было в группах, где использовали ендолюмбальное экстракорпоральное ликвородренувание и при сочетании ликвородренувающих операций в комплексе хирургического лечения. Важную роль в тактике лечения таких больных играют гипертензионно-дислокационные и окклюзионно-гидроцефальные изменения.

Выводы. КТ- и МРТ-исследования дают возможность диагностировать наличие и количество крови в желудочковой системе, окклюзионные и дислокационные изменения, а сопоставление клинической картины и результатов КТ и МРТ — выбрать оптимальную лечебную тактику. Комплексная диагностика и дифференцированное хирургическое лечение с использованием разных вариантов ликвородренувания способствуют увеличению количества положительных результатов лечения и снижают количество негативных результатов и летальных исходов.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, внутрижелудочковое кровоизлияние, диагностика, клиника.

A.V. REGUSH

Clinical manifestations and diagnostics of hemorrhages into the ventricular system

Purpose: improvement of diagnostics and treatment of patients with intraventricular hematomas.

Methods and subjects. 245 patients with acute hemorrhagic disorder of cerebral circulation and intraventricular hemorrhages were extensively investigated and analyzed. The largest group of patients was from 45 to 59 years old and comprised 73.1 %. In gender terms male subjects were predominant – 61.6 %. The following methods were utilized: general clinical examination, neurologic examination, clinico-laboratory investigations, neuroimaging techniques CT, MRI, ultrasonographic studies, cerebral angiography, consultations by other specialists.

Results. 2.9 % patients had isolated ventricular hemorrhage, 64.5 % – parenchymatous-ventricular hemorrhage; 16.7 % – subarachnoidal-parenchymatous-ventricular (mixed hemorrhage); 15.9 % – subarachnoidal-ventricular. In 74.7 % patients hemorrhage occurred against the background of arterial hypertension; in 19.6 % patients arterial aneurisms were detected; in 3.7 % patients arterio-venous malformations were diagnosed, other causes – 2 %. More positive results (favorable and satisfactory – recovery and significant health improvement) was noted in groups with application of endolumbar extracorporeal liquor drainage under the condition of combination of it with surgery. Hypertensive-dislocative and occlusive-hydrocephalic alterations play an important role in treatment strategy for such patients since they directly determine patients' status.

Conclusions. CT and MRI studies allow to diagnosis the presence of blood in ventricular system, occlusive and dislocative changes. Comparison of clinical presentation and MRI or CT findings determines optimal treatment strategy. Complex diagnostics and differentiated surgical treatment with various types of CSF drainage provide more positive results and decrease the number of adverse and lethal outcomes.

Key words: hemorrhagic stroke, intraventricular hemorrhage, diagnostics, clinical presentation.



В.Г. КОСТИНСКИЙ

Институт физиологии им. А.А. Богомольца
НАН Украины, Киев

Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга

Ишемия головного мозга как одна из основных причин смерти и инвалидности в мире является большой медицинской и биологической проблемой. Понимание механизмов повреждения и нейропротекции при этом поражении является крайне важным для изучения новых подходов к лечению ишемии головного мозга. Для исследования этой патологии в настоящее время разработано большое количество экспериментальных моделей. В этой статье рассмотрены основные модели очаговой и глобальной ишемии головного мозга на животных.

Ключевые слова: модели ишемии, мозговое кровообращение, очаговая ишемия, глобальная ишемия, окклюзия.

Поступление недостаточного количества крови и, соответственно, кислорода и глюкозы с кровью к головному мозгу приводит к ишемии. У человека головной мозг составляет 2 % от общей массы тела, но поглощает 20—25 % кислорода и до 70 % свободной глюкозы. По сравнению с любым другим органом клеточное дыхание головного мозга более интенсивное. Дефицит кислорода в клетках головного мозга неблагоприятно сказывается на его функциональной активности.

Основным веществом, участвующим в образовании энергии в головном мозге, является глюкоза. Основной путь ее метаболизма в нервной ткани — аэробный гликолиз. Естественный запас глюкозы в головном мозге незначительный по сравнению с уровнем ее поглощения и может быть исчерпан в течение 3—6 мин. В случае снижения уровня поступления глюкозы головной мозг использует свободную фракцию гликогена, полное окисление которого занимает 5—7 мин.

Истощение запаса питательных веществ до крайнего предела приводит к ишемическому инсульту в случае обескровливания области мозга, которая кровоснабжается заблокированной артерией, и глобальной ишемии в случае прекращения тока крови по магистральным сосудам головного мозга. Степень повреждения, вызванного острой очаговой ишемией головного мозга, зависит от

степени и времени снижения тока крови в последнем (рис. 1). В экспериментах была показана последовательность метаболических ответов ткани головного мозга крысы на прогрессирующее снижение тока крови в последнем [32].

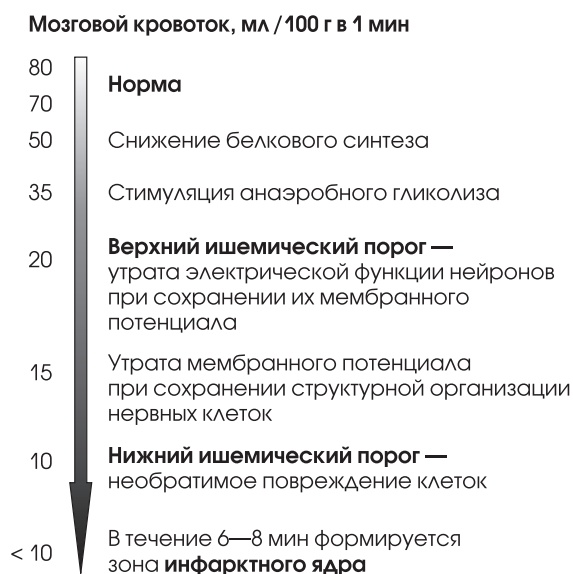


Рис. 1. Последовательность ответов ткани головного мозга крысы на прогрессирующее снижение в нем тока крови

При снижении тока крови до 70—80 % (> 55 мл / 100 г ткани головного мозга в 1 мин, так называемый первый критический уровень) происходит подавление синтеза белков. К. Hossmann [32] объясняет это дезинтеграцией рибосом. Данный процесс наблюдают на первых этапах ишемии головного мозга. При снижении тока крови до 50 % от нормального значения (35 мл / 100 г ткани головного мозга в 1 мин, так называемый второй критический уровень) активируется анаэробный гликолиз и увеличивается концентрация лактата. Результатом этого является ацидоз и развитие цитотоксического отека. При снижении тока крови до 30 % от нормального значения (20 мл / 100 г ткани головного мозга в 1 мин, так называемый третий критический уровень) истощается синтез АТФ, и это приводит к развитию энергетического дефицита. Результатом является дисфункция каналов активного транспорта ионов, нестабильность клеточных мембран и колоссальный выброс возбуждающих нейромедиаторов. При снижении тока крови до 20 % от нормального значения (10—15 мл / 100 г ткани головного мозга в 1 мин) происходит потеря трансмембранных ионных градиентов нейронов и аноксическая деполяризация мембран последних [2]. Изменение метаболизма кислорода и глюкозы наиболее выражено в центральной части ишемизированной территории и наименее — в прилегающих областях [56]. При снижении тока крови в головном мозге до нижнего предела (< 10 мл / 100 г ткани головного мозга в 1 мин) в течение 6—8 мин происходит необратимое повреждение нейронов.

Область головного мозга, в котором это произошло, называют «ишемическим ядром» [20]. В течение нескольких часов ишемическое ядро окружено ишемизированной, но живой тканью, в которой ток крови составляет более 20 мл / 100 г ткани головного мозга в 1 мин. Это так называемая «ишемическая пеньумбра» [2]. В нейронах сохраняется в некоторой степени энергетический обмен, что способствует их выживанию. В то же время подавляется их функциональная активность [72]. Дальнейшее снижение тока крови приводит к распространению инфаркта на область пеньумбры.

Пеньумбра — основная цель для терапевтического воздействия в течение первых часов и дней после ишемии головного мозга. Если окклюзия артерий носит временный характер или если быстро активизируется сеть коллатеральных сосудов, то ток крови в ишемизированной области частично либо полностью восстанавливается [70]. Область пеньумбры рассматривают не только с позиции морфологии. Здесь происходит динамический процесс, в котором нарушения энергетического обмена идут по нисходящей от ишемического ядра к периферии [26]. Время жизни пеньумбры зависит от конкретного организма и позволяет говорить о временных границах (так называемом терапевтическом окне), когда терапевти-

ческое вмешательство имеет наибольшую эффективность. В экспериментах на крысах и мышах показано, что острая очаговая ишемия дает более узкое терапевтическое окно, чем глобальная ишемия [26], при которой ткань головного мозга можно спасти, даже если начать лечение через 24 ч после ишемического эпизода [26]. Полный спектр изменений морфологических показателей при образовании инфаркта в головном мозге происходит в течение примерно 48—72 ч от начала ишемии.

Для изучения ишемии головного мозга в основном используют грызунов. Они имеют относительно гомогенные генетические линии, а их анатомические и физиологические особенности позволяют экстраполировать полученные данные на человека. При исследовании механизмов повреждения головного мозга важно помнить, что ишемическое повреждение — это процесс, а не статическое событие, а динамизм усложняет процесс исследования, способствуя неточным интерпретациям и выводам. Перед описанием собственно моделей глобальной ишемии головного мозга рассмотрим гистопатологию последней.

Глобальная ишемия головного мозга происходит при остановке сердца и тяжелой системной гипотензии. Она приводит к изменениям только в нейронах, наиболее чувствительных к ишемии. К последним относят пирамидные нейроны зоны гиппокампа CA1, нейроны среднего размера в дорсолатеральной зоне стриатума и др. Особенности расположения клеток в гиппокампе позволяют проводить достоверный качественный и количественный анализ полученных препаратов, а небольшой временной порог, необходимый для повреждения нейронов в зоне CA1 (обычно 5—10 мин), — применять кратковременные ишемические воздействия.

Чувствительность нейронов в зоне CA1 гиппокампа ограничена дорсальной частью последнего, с большей чувствительностью в средней части CA1/основании гиппокампа и меньшей — более латерально к этим структурам [63]. Отдельные группы нейронов в зубчатом ядре на ишемию реагируют раньше [19] и при более низком временном пороге развития ишемии [58]. Повреждение в них определяют даже после 2—3-минутных периодов глобальной ишемии головного мозга. Подобные интервалы применяют при исследовании ишемического прекодиционирования [34]. Нейроны перегородки анатомически связаны с CA1 и также чувствительны к ишемии [34], в то время как гранулярные клетки зубчатой извилины и нейроны CA3 обычно реагируют только при тяжелой глобальной ишемии головного мозга [39]. Повреждение нейронов соматосенсорной коры зависит от длительности глобальной ишемии головного мозга и происходит в 3, 5, и 6 слоях [19], которые имеют анатомическую связь с чувствительными областями стриатума [25]. Повреждение самого стриатума

обычно происходит после еще более длительных периодов глобальной ишемии головного мозга [39], но развивается в течение 2 ч после него [19]. К чувствительным клеткам в стриатуме относят проекционные нейроны с шипиками среднего размера, которые составляют 90 % от общей популяции нейронов в этой области [25]. Повреждение стриатума отображает избирательную потерю этих нейронов [37]. Отсроченное повреждение в черном веществе может происходить в течение нескольких недель после повреждения стриатума [9]. Отсроченное повреждение в клетках Пуркинье в эксперименте широко не исследовали, хотя и определяли в клинических условиях [28].

I. Модели глобальной ишемии головного мозга

Модели глобальной ишемии мозга у гербилов, или монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*)

Особенности анатомии сосудов у гербилов позволили разработать наиболее простую в техническом плане модель глобальной ишемии головного мозга. У большинства гербилов отсутствует связь между сонными и позвоночными артериями, то есть Виллизиев круг [35], и ограничены анастомозы между передними артериями головного мозга [7]. Такая анатомическая особенность позволяет индуцировать одностороннюю ишемию переднего мозга путем окклюзии одной сонной артерии [18] с уровнем успешности примерно 40 %. В наше время эта модель применяется редко.

В настоящее время предпочтение отдают модели окклюзии обеих сонных артерий, результатом которой является тяжелая двусторонняя ишемия переднего мозга почти у 90 % животных [38]. Избирательную ишемию заднего мозга вызывают путем двусторонней окклюзии позвоночных артерий [26]. Успешность ишемии в данной модели оп-

ределяется анатомией сосудов, которая значительно варьирует среди животных [43]. Недостаток применения гербилов заключается в том, что их геном не расшифрован и отсутствуют специфические праймеры для проведения генетических исследований. Ограничением также считают отсутствие специально выведенных генетических линий гербилов, что также ограничивает однородность полученных результатов.

Проведение глобальной ишемии у крыс и мышей

А) Модель окклюзии 4 сосудов у крыс

Обычно данный метод имеет два этапа (рис. 2) [2]. В первый день проводят термокоагуляцию позвоночных артерий по дорсальному доступу и изолируют сонные артерии, оставляя на последних приспособления для последующей окклюзии сосудов. С целью дополнительного ограничения коллатерального тока крови к головному мозгу, предлагают проведение нити вокруг мышц шеи в обход трахеи и крупных сосудов для затягивания во время окклюзии сонных артерий [52]. Критерием успешности прерывания тока крови в головном мозге у бодрствующих животных считают утрату рефлекса переворачивания, расширение обоих зрачков и отсутствие ответа на защемление хвоста. Оригинальный метод окклюзии 4 сосудов с описанными модификациями обеспечивает уровень успешности ишемии у 90 % крыс линии Wistar [51]. Для устранения технических трудностей, связанных с термокоагуляцией позвоночных артерий [8], разработали модель окклюзии позвоночных артерий по вентральному доступу [76]. В некоторых исследованиях на наркотизированных животных для улучшения однородности повреждения применяют системную гипотензию [48] или избегают повышения давления после окклюзии общих сонных артерий [1].

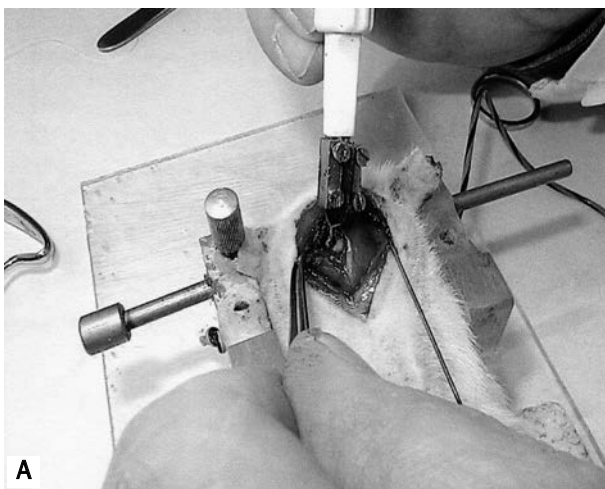


Рис. 2. Модель окклюзии 4 сосудов у крысы: термокоагуляция позвоночных артерий (А); окклюзия сонных артерий (Б)

Еще один вариант проведения глобальной ишемии включает воздействие на 7 сосудов [62], что подразумевает термокоагуляцию базиллярной артерии, пережатие обеих внешних сонных артерий и крылонёбных артерий для ограничения коллатерального тока крови с последующим пережатием общих сонных артерий. Также применяют модель окклюзии 9 сосудов [45]. Подобные модели используют в исследованиях, условием которых является более выраженное снижение тока крови в головном мозге [50]. К осложнениям после глобальной ишемии головного мозга у крыс относят развитие эпилептиформных припадков, частота которых прямо пропорциональна тяжести и продолжительности ишемии. У крыс линии Wistar 20-минутная ишемия вызывает припадки в 20—30 % случаев.

Б) Модель окклюзии 2 сосудов

Другая широко применяемая модель глобальной ишемии головного мозга у крыс предполагает комбинирование окклюзии общих сонных артерий с системной гипотензией [65]. Для данного метода наиболее часто используют крыс линий Wistar и Sprague-Dawley. Рекомендуют понижать давление до 30 мм рт. ст. [65] или повышать концентрацию галотана при проведении анестезии [66]. Другой неинвазивный способ снижения давления крови предполагает отведение крови в нижнюю часть тела [6]. Для более полной ишемии во время окклюзии общих сонных артерий системную гипотензию комбинируют с повышением внутричерепного давления [17].

В) Модель остановки сердца

Наиболее прямой способ проведения глобальной ишемии — остановка сердца. Его применяют для исследования вопросов, связанных с реанимацией после системной ишемии. Что касается исследования самой патологии головного мозга, то главным преимуществом этого метода считают достижение однородной ишемии. Для остановки сердца применяют введение калия хлорида, внешнее сдавливание грудной клетки для сжатия легких и остановки сердца [53] и др.

Г) Модели глобальной ишемии на мышах

Технические сложности при хирургии, физиологическом мониторинге и контроле у мышей ограничивают исследования глобальной ишемии головного мозга на этих животных. Один из подходов предполагает индуцирование глобальной ишемии путем остановки сердца. У мышей линии Balb/c отмечают повреждение более 50 % нейронов зоны гиппокампа CA1 и сравнимое повреждение обычных устойчивых клеток зубчатой извилины после остановки сердца [46]. У мышей линии CD-1 — обратную корреляцию между повреждени-

ем и степенью развития задней соединительной артерии в отдельно взятом полушарии [47].

Другой подход предполагает комбинирование окклюзии общих сонных артерий с системной гипотензией [75]. Мышиным эквивалентом модели окклюзии 4 сосудов у крысы считают метод окклюзии 3 сосудов, в котором комбинируют окклюзию общих сонных артерий с воздействием на базиллярную артерию для нарушения циркуляции в заднем мозге [77]. Более выраженная чувствительность стриатума по сравнению с гиппокампом, часто встречаемая у мышей [40], исключает сравнение с аналогичными моделями на других грызунах.

II. Модели очаговой (фокальной) ишемии головного мозга

А) Модель окклюзии средней мозговой артерии филаментом у крыс и мышей

Для исследований очаговой ишемии головного мозга особенно широко применяют проведение филамента в просвет средней мозговой артерии через внутреннюю сонную артерию (рис. 3). Удерживая филамент в средней мозговой артерии (СМА) или отводя филамент от последней, проводят постоянную или временную окклюзию СМА. Данную модель впервые воспроизвели на крысах в 1986 г. В дальнейшем описаны модификации этой модели [41]. Филамент вводят через общую,

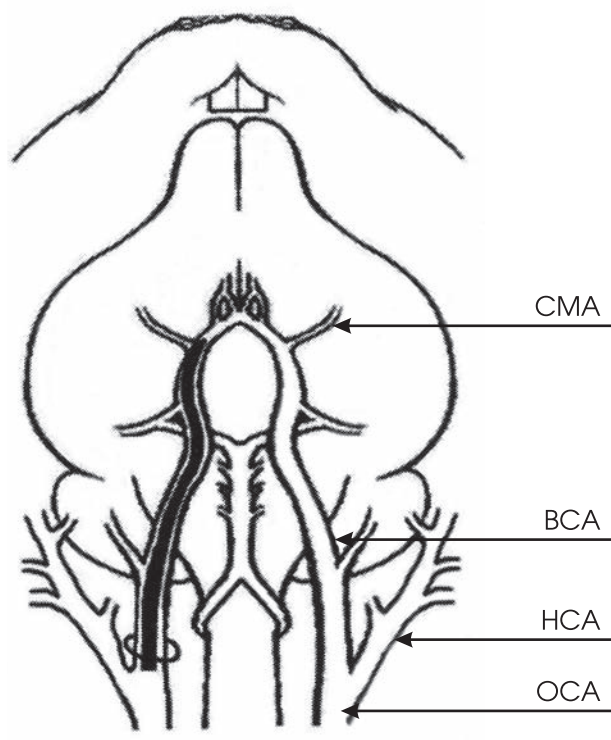


Рис. 3. Схематическое изображение проведения филамента для окклюзии СМА: ОСА — общая сонная артерия; НСА — наружная сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия

внутреннюю или внешнюю сонную артерию. Длина введенной нити от кончика до бифуркации общей сонной артерии (ОСА) составляет 17—22 мм [44] и зависит от массы тела животного, размера кончика, линии крысы и местонахождения бифуркации. В данной модели область инфаркта охватывает латеральную поверхность хвостатого ядра и фронтально-париетальную кору. Отметим, что небольшие различия в характеристиках филаментов (диаметр, предел прочности на разрыв и расширяемость) значительно влияют на размер инфаркта [42]. Для достижения более существенного и однородного повреждения предлагают использовать филамент, покрытый силиконом [5]. Это также позволяет избежать субарахноидальных кровоизлияний из-за прорыва стенки сосуда филаментом. Более глубокое введение филамента увеличивает размер инфаркта за счет блокирования ветвей передней мозговой артерии [79]. Преждевременная реперфузия влияет на вариабельность размера инфаркта [57]. Данную модель применяют и на мышах. Длина введенной в СМА нити от кончика до бифуркации ОСА составляет 9—11 мм [29]. Воспроизводимость повреждения и его локализация не отличаются от таких у крыс. К преимуществам данной модели относят возможность проведения ишемии дистанционно. Это так называемый метод *in-bore* [44], который позволяет контролировать ишемические изменения *in vivo* на ранних стадиях ишемии благодаря технике магнитно-резонансной томографии.

Б) Тромбоэмболическая модель

Тромбоэмболическую ишемию проводят фотохимически либо введением аутологичного или гетерологичного тромба. Введение сгустка крови — наиболее распространенная модель тромбоэмболии у крысы. Первые исследования предполагали введение суспензии с микроэмболическим сгустком. При этом происходит микроэмболизация периферических сосудов и диффузный негомогенный инфаркт в бассейне СМА. В бассейнах передней мозговой артерии и задней мозговой артерии, а также в контрлатеральном полушарии наблюдаются множественные повреждения [36]. Часто происходит ранняя спонтанная реканализация. Это затрудняет оценку эффективности тромбоэмболической терапии. Ранний аутолиз кровяных сгустков связывают с образованием *in vitro* слишком хрупкого красного тромба из крови донора. Для преодоления этой проблемы разработали стойкий к аутолизу белый тромб [49]. При использовании белого тромба отсутствует спонтанная реканализация даже через 2 ч после эмболизации. Это необходимо для изучения тромболитической терапии условие [49].

Идеальная модель тромбоэмболии подразумевает применение одного сгустка крови, который

блокирует проксимальную часть СМА, оставляя дистальные ветви открытыми. Сгустки небольшого размера эмболизируют дистальные сосуды головного мозга, в то время как сгустки большого размера располагаются проксимально от начала СМА. Таким образом, важно контролировать размер (длину и диаметр) и характеристики (насыщенность фибрином и др.) кровяных сгустков. Для надежной окклюзии проксимальной части СМА [12] у крысы во внутреннюю сонную артерию вводят 12 аутологичных сгустков среднего размера, богатых фибрином. При этом наблюдается последовательное снижение тока крови в головном мозге. Через 3 ч после введения отсутствуют ранний спонтанный лизис сгустка в ипсилатеральных сосудах и сгустки в контрлатеральных сосудах.

Типичную окклюзию СМА также вызывают введением сгустка, богатого фибрином, в проксимальную часть СМА либо в начало СМА [80]. Данная модель позволяет значительно снизить ток крови в бассейне СМА. Сгусток крови обнаруживается и через 24 ч после эмболизации [82]. Эта методика также была отработана на мышах [81]. Условия, созданные в данной модели, сопоставимы с клиническими условиями эмболической ишемии у человека. Это связано с тем, что большинство ишемических инсультов у человека вызвано единственным эмболом в бассейне СМА [16].

В) Модель окклюзии СМА

прямым хирургическим доступом

Данная модель инвазионная, так как подразумевает проведение краниотомии. После краниотомии ишемию индуцируют прямым лигированием, термокоагуляцией, зажатием тела СМА или ее ветвей. Выделяют два вида окклюзии СМА — постоянную и кратковременную [69]. Проводят ее у наркотизированных или бодрствующих животных. В качестве экспериментальных животных применяют приматов [33], собак [67], кроликов [64], котов [30], мышей [3] и крыс [55]. Последних применяют чаще остальных.

Типичная модель подразумевает окклюзию основной части СМА проксимально к лентикулостриарным ветвям, которые снабжают кровью латеральную поверхность хвостатого ядра. В результате возникает инфаркт фронтальной коры и латеральной поверхности хвостатого ядра. Окклюзия более дистальной части СМА (не затрагивающая лентикулостриарные ветви) ограничивает область инфаркта корой головного мозга [61]. По сравнению с окклюзией дистальной части СМА, окклюзия проксимальной части приводит к образованию инфаркта большего размера и не настолько вариабельного. Для повышения воспроизводимости инфаркта проводят одновременную окклюзию СМА и ипсилатеральной ОСА [10]. Одновременная окклюзия СМА, ипсилатеральной и контр-

латеральной ОСА приводит к еще лучшей воспроизводимости инфаркта [13].

В данной модели воспроизводимость инфаркта зависит как от расположения, так и от размера участка СМА, подвергающегося окклюзии [4]. Окклюзия очень короткого участка (1—2 мм) СМА приводит к большей вариабельности инфаркта, в то время, как окклюзия СМА в ее начале снижает воспроизводимость инфаркта. Это связывают с постоянной обильной коллатеральной циркуляцией. Более того, из-за вариабельности ветвления СМА [21], подобная окклюзия может не затрагивать лентикулостриарные ветви и ветви коры. Отметим, что у молодых (36 дней) крыс, окклюзия СМА от начала лентикулостриарных ветвей не приводит к повреждению нейронов. Это связывают с лучшим коллатеральным кровоснабжением [14]. Несмотря на это, длинная, сегментарная окклюзия СМА (3—6 мм) проксимально к зрительному пути приводит к однородному как по охвату, так и по расположению инфаркту у всех крыс. Данная окклюзия вовлекает лентикулостриарные ветви, мелкие ветви коры.

Г) Другие эмболические модели

Для воспроизведения ишемического повреждения, схожего с эмболическим, вместо аутологичного или гетерологичного сгустка крови вводят пластиковые микросферы, силиконовые цилиндры, вязкие цилиндры, коллаген и воздух [68]. Размер и степень ишемического повреждения зависят от количества и размера введенных частиц [22]. Введение арахноидата натрия во внутреннюю сонную артерию крысы приводит к тромбозу сосудов головного мозга [23]. В то же время, диффузное распределение инфаркта и его неоднородность затрудняют гистологическую оценку. В связи с этим, предложили вводить 6 керамических сфер от 0,3 до 0,4 мм в диаметре [24]. К преимуществам данного подхода относят отсутствие гипертермии, к недостаткам — невозможность проведения реперфузии. Искусственные эмболические материалы успешно применяют и у других животных [73].

Д) Модель тромбоза, вызванного фотохимически

В данной модели ишемического повреждения достигают путем внутрисосудистого введения фотоактивного красителя. Среди прочих применяют бенгальский розовый [74] или фотофрин [78]. Пос-

ле введения краситель освещают лучом света со специально подобранной длиной волны. Взаимодействие циркулирующего красителя и света вызывает каскад реакций, приводящих к агрегации тромбоцитов и тромбозу [74]. Типичное повреждение в данной модели — четко ограниченный инфаркт, вовлекающий только кору, окруженную небольшой областью пенумбры. Дискуссионным остается вопрос, является ли повреждение, вызванное таким образом, вторичным по отношению к ишемическому эпизоду. Хотя данную модель и применяют для исследования нейропротекторных веществ [15], ее использование ограничено. Это связывают с различиями в патофизиологических механизмах, действующих в данной модели и при ишемическом инсульте у человека.

Е) Модель окклюзии СМА с применением эндотелина

Эндотелин-1 — белок, состоящий из 21 аминокислоты. Его нанесение на изолированную СМА приводит к значительному снижению тока крови в бассейне СМА за счет ее сужения [54]. Распределение области инфаркта соотносится с таковым при постоянной окклюзии СМА прямым хирургическим доступом [60]. К преимуществам данной модели относят возможность проведения ишемии у бодрствующих крыс. К недостаткам — вариабельность ишемического повреждения из-за различных ответов сосудов на применение эндотелина-1 [54] и не поддающуюся контролю продолжительность ишемии. Последнее связывают с постепенным исчезновением сосудосуживающего эффекта эндотелина-1 [59]. Данная модель предполагает проведение краниотомии. Все это снижает популярность модели при разработке препаратов, хотя ее и применяют для исследования их эффективности [60]. Применение эндотелина-3 вместо эндотелина-1 [31] имеет сходные ограничения. Нанесение эндотелина-1 местно на сегмент М2 СМА мартышек приводит к выраженному гемипарезу и инфаркту в коре и подлежащих структурах [71].

Таким образом, применение экспериментальных моделей на животных для исследования ишемии головного мозга расширяет понимание ее патофизиологии. Эти модели предоставляют возможность проведения доклинических исследований новых нейропротективных препаратов.

Литература

- Alps B.J., Hass W.K. The potential beneficial effect of nicardipine in a rat model of transient forebrain ischemia // *Neurology*.— 1987.— 37.— P. 809—814.
- Astrup J., Siesjo B.K., Symon I. // *Stroke*.— 1981.— 12.— P. 723—725.
- Backhauss C., Karkoutly C., Welsch M., Kriegstein J. A mouse model for focal cerebral ischemia for screening neuroprotective drug effects // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*.— 1992.— 27.— P. 27—32.
- Bederson J.B., Pitts L.H., Tsuji M. et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurological examination // *Stroke*.— 1986.— 17.— P. 472—476.

5. Belayev L., Alonso O.F., Busto R. et al. Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture: neurological and pathological evaluation of an improved model // *Stroke*.— 1996.— 27.— P. 1616—1623.
6. Bendel O., Alkass K., Bueters T. et al. Reproducible loss of CA1 neurons following carotid artery occlusion combined with halothane-induced hypotension // *Brain Res.*— 2005.— 1033.— P. 135—142.
7. Berry K., Wisniewski H.M., Svarzbein L. et al. On the relationship of brain vasculature to production of neurological deficit and morphological changes following acute unilateral common carotid artery ligation in gerbils // *J. Neurol. Sci.*— 1975.— 25.— P. 75—92.
8. Blomqvist P., Mabe H., Ingvar M. et al. Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat. 1. Circulatory and functional effects of 4-vessel occlusion // *Acta Neurol. Scand.*— 1984.— 69.— P. 376—384.
9. Blomqvist P., Wieloch T. Ischemic brain damage in rats following cardiac arrest using a long-term recovery model // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1985.— 5.— P. 420—431.
10. Brint S., Jacewicz M., Kiessling M. et al. Focal brain ischemia in the rat: methods for reproducible neocortical infarction using tandem occlusion of the distal middle cerebral and ipsilateral common carotid arteries // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1988.— 8.— P. 474—485.
11. Burda J., Galik J. Four vessel occlusion — Manual. Institute of Neurobiology, Slovak Academy of Sciences.
12. Busch E., Kruger K., Hossmann K.-A. Improved model of thromboembolic stroke and rt-PA induced reperfusion in the rat // *Brain Res.*— 1997.— 778.— P. 16—24.
13. Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L. et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction // *Stroke*.— 1986.— 17.— P. 738—743.
14. Coyle P. Middle cerebral artery occlusion in the young rat // *Stroke*.— 1982.— 13.— P. 855—859.
15. de Ryck M. Animal models of cerebral stroke: pharmacological protection of function // *Eur. Neurol.*— 1990.— 3 (suppl).— P. 21—27.
16. del Zoppo G.J., Poeck K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke // *Ann. Neurol.*— 1992.— 32.— P. 78—86.
17. Dirnagl U., Thoren P., Villringer A. et al. Global forebrain ischemia in the rat: controlled reduction of cerebral blood flow by hypobaric hypotension and two-vessel occlusion // *Neurol. Res.*— 1993.— 15.— P. 128—130.
18. Donadio M.F., Kozlowski P.B., Kaplan H. et al. Brain vasculature and induced ischemia in seizure-prone and non-seizure-prone gerbils // *Brain Res.*— 1982.— 234.— P. 263—273.
19. Eleff S.M., Schleiern C.L., Koehler R.C. et al. Brain bioenergetics during cardiopulmonary resuscitation in dogs // *Anesthesiology*.— 1992.— 76.— P. 77—84.
20. Fisher M., Takano K. Ballierie's clinical neurology, Cerebrovascular disease / Ed. by V. Hachinski.— London, 1995.— P. 279—296.
21. Fox G., Gallacher D., Shevde S. et al. Anatomic variation of the middle cerebral artery in the Sprague-Dawley rat // *Stroke*.— 1993.— 24.— P. 2087—2093.
22. Fukuchi K., Kusuoka H., Watanabe Y., Nishimura T. Correlation of sequential MR images of microsphere-induced cerebral ischemia with histologic changes in rats // *Invest. Radiol.*— 1999.— 34.— P. 698—703.
23. Furlow T.W., Bass N.H. Stroke in rats produced by carotid injection of sodium arachidonate // *Science*.— 1975.— 187.— P. 658—660.
24. Gerriets T., Li F., Silva M.D. et al. The macrosphere model. Evaluation of a new stroke model for permanent middle cerebral artery occlusion in rats // *J. Neurosci. Methods*.— 2003.— 122.— P. 201—211.
25. Ginsberg M.D., Graham D.I., Welsh F.A. et al. Diffuse cerebral ischemia in the cat: III. Neuropathological sequelae of severe ischemia // *Ann. Neurol.*— 1979.— 5.— P. 350—358.
26. Ginsberg M.D. New strategies to prevent neural damage from ischemic stroke.— New York, 1994.— P. 1—34.
27. Hansen A.J. Effect of anoxia on ion distribution in the brain // *Physiol. Rev.*— 1985.— 65.— P. 101—148.
28. Hata R., Matsumoto M., Kitagawa K. et al. A new gerbil model of hindbrain ischemia by extracranial occlusion of the bilateral vertebral arteries // *J. Neurol. Sci.*— 1994.— 121.— P. 79—89.
29. Hata R., Mies G., Wiessner C. et al. A reproducible model of middle cerebral artery occlusion in mice: hemodynamic, biochemical, and magnetic resonance imaging // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1998.— 18.— P. 367—375.
30. Hayakawa T., Waltz A.G. Immediate effects of cerebral ischemia: evolution and resolution of neurological deficits after experimental occlusion of one middle cerebral artery in conscious cats // *Stroke*.— 1975.— 6.— P. 321—327.
31. Henshall D.C., Butcher S.P., Sharkey J. A rat model of endothelin-3 induced middle cerebral artery occlusion with controlled reperfusion // *Brain Res.*— 1999.— 843.— P. 105—111.
32. Hossmann K.A. Glutamate-mediated injury in focal cerebral ischemia: the excitotoxic hypothesis revised // *Brain Pathol.*— 1994.— 4.— P. 23—36.
33. Hudgins W.R., Garcia J.H. Transorbital approach to the middle cerebral artery of the squirrel monkey: a technique for experimental cerebral infarction applicable to ultrastructural studies // *Stroke*.— 1970.— 1.— P. 107—111.
34. Hurn P.D., Koehler R.C., Norris S.E. et al. Dependence of cerebral energy phosphate and evoked potential recovery on end-ischemic pH // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 1991.— 260.— P. H532—H541.
35. Kahn K. The natural course of experimental cerebral infarction in the gerbil // *Neurology*.— 1972.— 22.— P. 510—515.
36. Kaneko D., Nakamura N., Ogawa T. Cerebral infarction in rats using homologous blood emboli: development of a new experimental model // *Stroke*.— 1985.— 16.— P. 76—84.
37. Kawai K., Nitecka L., Ruetzler C.A. et al. Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1992.— 12.— P. 238—249.
38. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia // *Brain Res.*— 1982.— 239.— P. 57—69.
39. Koehler R.C., Backofen J.E., McPherson R.W. et al. Cerebral blood flow and evoked potentials during Cushing response in sheep // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 1989.— 256.— P. H779—H788.
40. Kofler J., Hattori K., Sawada M. et al. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice // *J. Neurosci. Methods*.— 2004.— 136.— P. 33—44.
41. Koizumi J., Yoshida Y., Nakazawa T., Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema 1. A new experimental model of cerebral embolism in which recirculation can be introduced in the ischemic area // *Jpn. J. Stroke*.— 1986.— 8.— P. 1—8.
42. Kuge Y., Minematsu K., Yamaguchi T., Miyake Y. Nylon monofilament for intraluminal middle cerebral artery occlusion in rats // *Stroke*.— 1995.— 26.— P. 1655—1658.
43. Levy D.E., Brierley J.B. Communications between vertebral-basilar and carotid arterial circulations in the gerbil // *Exp. Neurol.*— 1974.— 45.— P. 503—508.
44. Li F., Han S., Tatlisumak T. et al. A new method to improve in-bore middle cerebral artery occlusion in rats. Demonstration with diffusion- and perfusion-weighted imaging // *Stroke*.— 1998.— 29.— P. 1715—1720.
45. Melgar M.A., Park H., Rafols J.A. et al. A model of global forebrain ischemia/reperfusion in the awake rat // *Neurol. Res.*— 2002.— 24.— P. 97—106.
46. Mizushima H., Zhou C.J.L., Dohi K. et al. Reduced postischemic apoptosis in the hippocampus of mice deficient in interleukin-1 // *J. Comp. Neurol.*— 2002.— 448.— P. 203—216.
47. Murakami K., Kondo T., Kawase M. et al. The development of a new mouse model of global ischemia: focus on the relationships between ischemia duration, anesthesia, cerebral vasculature, and neuronal injury following global ischemia in mice // *Brain Res.*— 1998.— 780.— P. 304—310.
48. Nakatomi H., Kuriu T., Okabe S. et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors // *Cell*.— 2002.— 110.— P. 429—441.
49. Overgaard K., Sereghy T., Boysen G. et al. A rat model of reproducible cerebral infarction using thrombotic blood clot emboli // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1992.— 12.— P. 484—490.
50. Phillis J.W., Perkins L.M., Smith-Barbour M. et al. Transmitter amino acid release from rat neocortex: complete versus incomplete ischemia models // *Neurochem. Res.*— 1994.— 19.— P. 1387—1392.
51. Pulsinelli W.A., Buchan A.M. The four-vessel occlusion rat model: method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation // *Stroke*.— 1988.— 19.— P. 913—914.
52. Pulsinelli W.A., Duffy T.E. Regional energy balance in rat brain after transient forebrain ischemia // *J. Neurochem.*— 1983.— 40.— P. 1500—1503.
53. Reid K.H., Young C., Schurr A. et al. Audiogenic seizures following global ischemia induced by chest compression in Long-Evans rats // *Epilepsy Res.*— 1996.— 23.— P. 195—209.

54. Robinson M.J., Macrae I.M., Todd M. et al. Reduction of local cerebral blood flow to pathological levels by endothelin-1 applied to the middle cerebral artery in the rat // *Neurosci. Lett.*— 1990.— 118.— P. 269—272.
55. Robinson R.G., Shoemaker W.J., Schlumpf M. et al. Effect of experimental infarction in rat brain on catecholamines and behaviour // *Nature.*— 1975.— 255.— P. 332—334.
56. Scheinberg P. The biological basis for the treatment of acute stroke // *Neurology.*— 1991.— 41.— P. 1867—1873.
57. Schmid-Elsaesser R., Zausinger S., Hungerhuber E. et al. A critical reevaluation of the intraluminal thread model of focal cerebral ischemia: evidence of inadvertent premature reperfusion and subarachnoid hemorrhage in rats by laser-Doppler flowmetry // *Stroke.*— 1998.— 29.— P. 2162—2170.
58. Shaffner D.H., Eleff S.M., Brambrink A.M. et al. Effect of arrest time and cerebral perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation on cerebral blood flow, metabolism, adenosine triphosphate recovery, and pH in dogs // *Crit. Care Med.*— 1999.— 27.— P. 1335—1342.
59. Sharkey J., Butcher S.P., Kelly J.S. Endothelin-1 induced middle cerebral artery occlusion: pathological consequences and neuroprotective effects of MK801 // *J. Autonom. Nerv. Syst.*— 1994.— 49.— P. S177—S185.
60. Sharkey J., Ritchie I.M., Kelly P.A.T. Perivascular microapplication of endothelin-1: a new model of focal cerebral ischaemia in the rat // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1993.— 13.— P. 865—871.
61. Shigeno T., McCulloch J., Graham D.I. et al. Pure cortical ischemia versus striatal ischemia // *Surg. Neurol.*— 1985.— 24.— P. 47—51.
62. Shirane R., Shimizu H., Kameyama M. et al. A new method for producing temporary complete cerebral ischemia in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1991.— 11.— P. 949—956.
63. Sieber F.E., Koehler R.C., Brown P.R. et al. Diabetic chronic hyperglycemia and cerebral pH recovery following global ischemia in dogs // *Stroke.*— 1994.— 25.— P. 1449—1455.
64. Slivka A., Pulsinelli W. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in experimental stroke // *Stroke.*— 1987.— 18.— P. 1148—1156.
65. Smith M.-L., Bendek G., Dahlgren N. et al. Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat. 2. A 2-vessel occlusion model // *Acta Neurol. Scand.*— 1984.— 69.— P. 385—401.
66. Sugawara T., Kawase M., Lewen A. et al. Effect of hypotension severity on hippocampal CA1 neurons in a rat global ischemia model // *Brain Res.*— 2000.— 877.— P. 281—287.
67. Suzuki J., Yoshimoto T., Tanaka S., Sakamoto T. Production of various models of cerebral infarction in the dog by means of occlusion of intracranial trunk arteries // *Stroke.*— 1980.— 11.— P. 337—341.
68. Takeda T., Shima T., Okada Y. et al. Pathophysiological studies of cerebral ischemia produced by silicone cylinder embolization in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1987.— 7 (suppl).— P. S66.
69. Takizawa S., Hakim A.M. Animal models of cerebral ischemia. 2. Rat models // *Cerebrovasc. Dis.*— 1990.— 1 (suppl 1).— P. 16—21.
70. Tomita M. Microcirculatory stasis in the brain. In: *Microcirculatory stasis in the brain.*— Amsterdam: Excerpta Medica, ICS 1031, 1993.— P. 1—7.
71. Virley D., Hadingham S.J., Roberts J.C. et al. A new primate model of focal stroke: endothelin-1-induced middle cerebral artery occlusion and reperfusion in the common marmoset // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2004.— 24.— P. 24—41.
72. Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al. *Stroke. A Practical Guide to Management.*— Oxford: Blackwell Science Ltd, 1996.
73. Watanabe O., Bremer A.M., West C.R. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 1: *Angio-anatomy and description of an experimental model with selective embolization of the internal carotid artery bifurcation* // *Stroke.*— 1977.— 8.— P. 61—70.
74. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R. et al. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis // *Ann. Neurol.*— 1985.— 17.— P. 497—504.
75. Wellons J.C. III, Sheng H., Laskowitz D.T. et al. A comparison of strain-related susceptibility in two murine recovery models of global cerebral ischemia // *Brain Res.*— 2000.— 868.— P. 14—21.
76. Yamaguchi M., Calvert J.W., Kusaka G., Zhang J.H. One stage anterior approach for four-vessel occlusion in rat // *Stroke.*— 2005.— 36 (10).— P. 2212—2214.
77. Yonekura I., Kawahara N., Nakatomi H. et al. A model of global ischemia in C57 BL/6 mice // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2004.— 24.— P. 151—158.
78. Yoshida Y., Dereski M.O., Garcia J.H. et al. Neuronal injury after photoactivation of photofrin II // *Am. J. Pathol.*— 1992.— 141.— P. 989—997.
79. Zarow G.J., Karibe H., States B.A. et al. Endovascular suture occlusion of the middle cerebral artery in rats: effect of suture insertion distance on cerebral blood flow, infarct distribution and infarct volume // *Neurol. Res.*— 1997.— 19.— P. 409—416.
80. Zhang R.L., Chopp M., Zhang Z.G. et al. A rat model of focal embolic cerebral ischemia // *Brain Res.*— 1997.— 766.— P. 83—92.
81. Zhang Z.G., Chopp M., Zhang R.L., Goussev A. A mouse model of embolic focal cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1997.— 17.— P. 1081—1088.
82. Zhang Z.G., Zhang R.L., Jiang Q. et al. A new rat model of thrombotic focal cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1997.— 17.— P. 123—135.

В.Г. КОСТИНСЬКИЙ

Експериментальні моделі ішемічного ураження головного мозку

Ішемія головного мозку як одна з основних причин інвалідності та смерті у світі є великою медичною та біологічною проблемою. Розуміння механізмів ушкодження та нейропротекції при цьому ураженні надзвичайно важливе для вивчення нових підходів до лікування ішемії головного мозку. Для дослідження цієї патології на сьогодні розроблено велику кількість експериментальних моделей. У цій статті розглянуто основні моделі вогнищевої та глобальної ішемії головного мозку на тваринах.

Ключові слова: моделі ішемії, мозковий кровообіг, вогнищева ішемія, глобальна ішемія, оклюзія.

V.G. KOSTYNSKY

Experimental models of cerebral ischemic injury

As a major cause of death and disability around the world cerebral ischemia is a serious medical and biological problem. Understanding the mechanisms of injury and neuroprotection in this disease is critical for learning new approaches to treat cerebral ischemia. Currently, there are many experimental models available for this purpose. This review summarizes commonly used models of focal and global cerebral ischemia proved on animals.

Key words: ischemic models, cerebral blood flow, focal ischemia, global ischemia, occlusion.



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

Возможности пирацетама в ангионеврологии: механизмы действия и клиническое применение

Рассмотрены современные проблемы фармакотерапии и фармакопрофилактики в ангионеврологии. Проанализированы возможности применения с упомянутой целью ноотропных средств. Основное внимание уделено механизмам действия и клинико-фармакологическим эффектам «золотого стандарта» ноотропов – пирацетама. Обоснованы возможности и перспективы использования пирацетама (Ноотропила) как препарата выбора при разных формах сосудистой патологии головного мозга.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, профилактика, ноотропные препараты, пирацетам.

Нейро- и психофармакология сегодня являются одной из наиболее интенсивно развивающихся областей современной медицины. Это связано прежде всего с тем, что нервная и психическая патология — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности населения в мире. Наиболее актуальна данная проблема у лиц пожилого и старческого возраста, удельный вес которых в современном обществе неуклонно возрастает. У лиц старше 60 лет нервные и психические заболевания выявляют в 40—70 % случаев, причем основную их часть составляют сосудистая патология и непсихотические расстройства.

Цереброваскулярные заболевания являются одним из наиболее характерных проявлений возрастзависимой патологии мозга, к которым, кроме инсульта, относятся преходящие нарушения мозгового кровообращения, атеросклеротическая энцефалопатия, сосудистые деменции, то есть нозологические формы, преимущественно встречающиеся в пожилом и старческом возрасте [10]. Поэтому своевременное и эффективное лечение и профилактика цереброваскулярной патологии являются одной из наиболее приоритетных задач отечественной медицины, в первую очередь, неврологии и гериатрии.

Фармакотерапия острой стадии инсульта, выраженных форм энцефалопатий и деменций представляет значительные трудности и зачастую не способна предотвратить развитие или устранить проявления неврологического дефицита или психических нарушений, то есть грубые и, как правило, необратимые изменения ткани мозга. Поэтому все большую актуальность приобретают поиск и разработка способов ранней медикаментозной терапии и, особенно, профилактики упомянутых форм патологии, тесно сопряженной с проблемой геропротекции и фармакопрофилактики в целом.

В последние годы все большее внимание, как исследователи, так и практические врачи уделяют предотвращению или торможению перехода организма из состояния «предболезни» в болезнь, сохранению возможностей для полноценной реализации социальных функций, поддержанию оптимального психоэмоционального баланса. На этапе, когда накопление нарушений в деятельности органов и систем на молекулярном и биохимическом уровнях в результате процесса старения, стресса либо конкретного патологического фактора еще не проявилось в виде того или иного заболевания (но для этого уже созданы все предпосылки), направленное фармакологическое воздействие может

быть особенно эффективным. Согласно одному из определений, «фармакопрофилактика — это целенаправленный долговременный прием лекарственного средства с целью защиты от постоянно действующего патологического влияния (физической, химической, биологической или социальной природы) или предупреждения возрастных изменений организма, способных привести к развитию конкретных заболеваний» [3]. Из этого следует, что фармакопрофилактика является перспективной для максимально широкого использования в практической медицине, особенно в неврологии, психиатрии и гериатрии. Применение нейро- и психотропных средств в пожилом и старческом возрасте может быть эффективным способом предупреждения прогрессирования возрастных изменений мозга, то есть трансформации «физиологического» старения в «патологическое», и развития таких типичных форм возрастзависимой патологии ЦНС, как деменции, болезнь Паркинсона, сосудистые поражения, депрессии и т. д.

Одним из наиболее характерных возрастзависимых феноменов является ослабление когнитивных функций, вызванное комплексом нейродегенеративных и сосудистых изменений, как правило, умеренно выраженное, и не имеющее характер динамического, прогрессирующего процесса. В то же время у некоторых 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 «мягкое когнитивное снижение» (МКС, *mild cognitive impairments*) [8, 11] и представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией, характеризующуюся повышенным риском развития деменции в течение 3—5 лет [8].

Применение адекватной фармакопрофилактической стратегии при МКС может оказаться гораздо более эффективным, чем при уже манифестировавшей клинической картине деменции. Разработка методов фармакологического воздействия при данном состоянии представляется весьма важной, поскольку позволяет улучшить социальную и бытовую адаптацию еще недементных, социально активных людей и отсрочить наступление деменции при прогрессировании когнитивного дефицита.

Сегодня в неврологии предъявляют особые требования к поиску и внедрению в практику новых высокоэффективных лекарственных средств, а также к дальнейшему совершенствованию клинического применения уже известных препаратов.

Из обширного спектра современных нейротропных средств в последние годы все большее внимание привлекают ноотропные препараты. Согласно современным представлениям, ноотро-

пы — это вещества нейрометаболического типа действия, способные активировать пластические процессы в ЦНС, улучшать энергообеспечение нервных клеток, повышать их устойчивость к воздействию негативных факторов различной природы, оказывать положительное влияние на высшие психические функции [4, 11]. Исключительно важным аспектом действия ноотропных средств является возможность коррекции с их помощью нарушений метаболических процессов в мозге при старении, для развития различных форм возрастной нервно-психической патологии, то есть геропротекторный эффект данных препаратов.

Подобной комплексной фармакологической активностью не обладают представители других групп нейро- и психофармакологических препаратов. Все сказанное выше характерно для «истинных» ноотропов, которые следует дифференцировать от лекарственных средств с разнообразными механизмами действия, обладающих в той или иной степени «ноотропоподобным» компонентом в спектре своей клинико-фармакологической активности [7], но, по сути, весьма отличающихся от «истинных» ноотропов. К таким средствам относятся препараты с преимущественно вазотропным типом действия (ницерголин, винпоцетин, нимодипин, циннаризин), нейропротекторы мембранного типа действия (цитиколин, холина альфосцерат), антиоксиданты (мексидол), средства растительной природы (препараты гинкго билоба) и др.

В отличие от других средств, создававшихся и применяющихся с целью лечения конкретной формы патологии, идеология создания и применения ноотропов заключается, прежде всего, в регуляции естественных метаболических процессов в ЦНС, их нормализации в условиях воздействия того или иного патогенного фактора, в т. ч. стресса, а также при старении, когда возрастные изменения деятельности мозга создают основу для развития определенного заболевания (сосудистые поражения, болезнь Паркинсона, старческие деменции, депрессии и т. д.). Таким образом, ноотропы являются единственной группой нейротропных средств, с успехом применяющейся с целью как фармакотерапии, так и фармакопрофилактики. Благодаря своему многогранному действию ноотропы обладают широким спектром клинического использования, включающим большинство форм заболеваний ЦНС — от самых ранних их проявлений на этапе «предболезни» до стадии выраженной патологии.

Уникальность фармакологического спектра действия ноотропов, исключительное разнообразие возможностей и перспектив их применения в различных областях медицины во многом объясняют высокий интерес к ним и фармакологов, и клиницистов. Так, в США сегодня ноотропы (вместе с антидепрессантами) являются наиболее интенсивно разрабатываемой группой среди нейро-

и психотропных средств как в плане поиска новых биологически активных веществ с ноотропной активностью, так и расширения спектра показаний к применению, создания новых лекарственных форм уже известных ноотропных препаратов [26].

Родоначальником группы ноотропов, остающимся до сегодняшнего дня их «золотым стандартом», является пирацетам (оригинальный препарат Ноотропил, «УСВ», Бельгия).

На сегодняшний день препараты пирацетама составляют более половины ноотропов, предлагаемых на европейском рынке, причем их перечень неуклонно увеличивается. Подобная популярность, прежде всего, объясняется тем, что на сегодняшний день именно пирацетам по сравнению с другими препаратами данной группы обладает максимальной широтой фармакологического спектра ноотропной активности, что объясняет исключительное многообразие его клинического применения [4, 11].

Рассмотрим основные механизмы действия пирацетама, обуславливающие его эффективность в неврологической практике.

Прежде всего, следует отметить мембранотропные эффекты пирацетама. Данный препарат обладает выраженным мембраностабилизирующим действием в отношении нейронов головного мозга, в частности, он уменьшает повышенную при старении микровязкость нейрональных мембран, нормализует проницаемость их фосфолипидного слоя и соотношение холестерин : фосфолипиды [31, 36]. В результате повышается устойчивость мембран нейронов к оксидативному стрессу и патогенному воздействию свободных радикалов. Таким образом, реализуются важнейшие клинико-фармакологические эффекты пирацетама — нейропротекторный и антиоксидантный. Подобным комплексным мембранотропным действием не обладает ни одно из известных на сегодня ноотропных средств. Нарушения липидного спектра нейрональных мембран являются основой развития патологических процессов сосудистой и нейродегенеративной природы, связанных со старением мозга (цереброваскулярная патология, старческие деменции, болезнь Паркинсона и т. д.), а также существенно усугубляют негативное воздействие свободнорадикальных реакций в результате развития гипоксии мозга, как последствия различных цереброваскулярных заболеваний (инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия). Помимо этого, пирацетам обладает непосредственным антиоксидантным действием, основанным на активации ключевых ферментов естественной антиоксидантной системы организма — каталазы и супероксиддисмутазы [31, 37].

Антигипоксические эффекты пирацетама связаны со стимуляцией пентозофосфатного и гексофосфатного метаболических путей, то есть альтернативных механизмов поддержания энергетического

обмена, в частности окислительного фосфорилирования и накопления макроэргических соединений в условиях недостатка кислорода, возникающего вследствие ишемии мозга [7].

Особо следует отметить относительно новое направление в изучении механизмов действия пирацетама — анализ его влияния на митохондриальную дисфункцию. Известно, что при старении, стрессе и связанной с ними гипоксии возникает дегенерация и деструкция внутренних митохондриальных мембран с развитием процесса апоптоза и гибели клетки, что наблюдается при всех формах хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК) и когнитивных расстройств [14, 15]. Доказано, что пирацетам (единственный из всех ноотропов) оказывает непосредственное стабилизирующее влияние на микровязкость митохондриальных мембран за счет активации их фосфолипидного компонента [28]. В результате происходит стабилизация мембранного потенциала митохондрий и уровня АТФ после оксидативного стресса и восстановление дыхательных цепей [29].

Важнейшим свойством пирацетама является его стимулирующее влияние на белоксинтетические процессы, что непосредственно отражается на интеллектуально-мнестических функциях. Известно, например, что пирацетам активирует стероидзависимую транскрипцию генов, ответственных за белковый синтез в нейронах [30]. С данным эффектом связывают активизирующее влияние пирацетама на межполушарный обмен информацией и, в частности, на развитие межнейронных связей, определяющих формирование долгосрочной памяти и способности к обучению [36]. Под влиянием пирацетама повышается синтез ядерной РНК и содержание белка в цитоплазме нейронов, стимулируется включение лейцина в белки головного мозга, лизосомальные мембраны предохраняются от разрушения, то есть происходит не только активация, но и качественное улучшение процессов биосинтеза белка в нервной ткани. Ослабление белоксинтетической функции нейронов является основой развития возрастных нарушений когнитивных функций и патогенеза различных возрастзависимых форм неврологической и психической патологии — инволюционных деменций (болезнь Альцгеймера, сосудистые и смешанные формы), дисциркуляторной энцефалопатии, а также нейротравм, нейроинтоксикаций и нейроинфекций, как правило, чрезвычайно трудно поддающихся рутинной фармакотерапии.

Пирацетам также оказывает разностороннее влияние на нейромедиаторные процессы и, в частности, на холинергическую и глутаматергическую нейромедиацию, играющую ведущую роль в реализации интеллектуально-мнестических функций. Важно подчеркнуть, что пирацетам не обладает каким-либо специфическим нейротрансмиттерным

эффектом. Его действие в большей степени может быть охарактеризовано как неспецифический модулирующий эффект, реализующийся путем разнонаправленного комплексного воздействия на натриевые, калиевые и кальциевые потенциалзависимые мембранные каналы [22]. Отмечено активирующее влияние пирарцетама на биосинтез ацетилхолина и постсинаптических М-холинорецепторов и AMPA-подтипа глутаматных рецепторов, а также высвобождение глутамата. Кроме того, выявлено его стимулирующее действие на биосинтез серотониновых, дофаминовых и адренорецепторов в различных регионах мозга [36]. Результатом описанного интегрального модулирующего действия является системная нормализация нейромедиаторного дисбаланса, возникающего при разных формах патологии ЦНС, а также лежащего в основе старения мозга [4, 14]. Подобным поликомпонентным действием не обладает ни одно из известных нейротропных средств.

Таким образом, пирарцетам обладает разнообразным и уникальным механизмом действия на нейрохимические процессы, лежащие в основе жизнедеятельности головного мозга. Но этим сфера его влияния на организм не исчерпывается. Не менее значимо и наличие у пирарцетама сосудистого компонента действия. Данный препарат влияет на ключевые механизмы формирования цереброваскулярной патологии, в частности снижает степень адгезии тромбоцитов к поверхности эпителия сосудистой стенки, уменьшает агрегацию тромбоцитов, вязкость плазмы и цельной крови, ослабляет спастическую реакцию гладкомышечных сосудистых клеток [1, 33, 37]. Особый интерес представляют данные о влиянии пирарцетама на мембрану эритроцитов. За счет специфического воздействия данного препарата на ее основные фосфолипидные компоненты — фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин — повышается пластичность эритроцитов, уменьшается их способность к адгезии с сосудистым эпителием и снижается вязкость крови [31, 32], что имеет важное значение в ангионеврологической практике.

Все вышеописанное позволяет предположить наличие у пирарцетама широкого спектра клинико-фармакологической активности, прежде всего при различных формах ангионеврологической патологии. Мировой опыт применения пирарцетама (Ноотропила), данные клинических исследований, выполненных в различных форматах (рандомизированные, двойные слепые или открытые, плацебо-контролируемые или сравнительные) полностью подтверждают это предположение.

Наиболее широкое применение пирарцетам нашел при разнообразных формах нарушений мозгового кровообращения, что послужило основанием для массового внедрения ноотропов в ангионеврологическую практику.

Известно, что ведущим фактором, определяющим динамику клинической картины и принципы фармакотерапии в острой стадии ишемического инсульта, является полипатогенетичность развития патологических нарушений, включающая сосудистый, нейрометаболический, реологический и другие компоненты. Пирарцетам, благодаря своему комплексному нормализующему влиянию на процессы метаболизма и кровоснабжения головного мозга, оказывает разносторонний терапевтический эффект у данных больных. Упомянутое действие пирарцетама детально изучено в рамках обширного мультицентрового, двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования эффективности пирарцетама при остром инсульте у 927 пациентов (PASS) [33]. При назначении препарата внутривенно в дозе 12 г в сутки, начиная с первых 12 ч после инсульта и в течение 4 недель (с переходом на 4-й день на пероральный путь приема), пирарцетам выражено улучшал качество и ускорял сроки восстановления речевой функции при постинсультной афазии, а при назначении в первые 7 ч после инсульта уменьшал проявления неврологического дефицита и улучшал функциональный прогноз. Эти данные коррелируют с результатами другого плацебоконтролируемого исследования [20], где пирарцетам также существенно улучшал двигательную активность у постинсультных больных. Кроме того, у больных с остаточными явлениями острого нарушения мозгового кровообращения пирарцетам существенно ускорял сроки восстановления функций, особенно эффективно влияя на редукцию проявлений постинсультной афазии, а также на ослабление проявлений астенического синдрома [9, 27].

В данной ситуации следует особо подчеркнуть необходимость применения пирарцетама в высоких дозах. Только соответствующая дозовая нагрузка данным препаратом позволяет достигнуть ожидаемого клинического эффекта.

Раннее лечение высокими дозами пирарцетама в острый период мозгового инсульта может ограничить зону ишемического повреждения. С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) была выявлена нормализация перфузии и метаболизма глюкозы у таких больных под влиянием пирарцетама, причем максимальный эффект отмечен именно в очаге и перифокальной зоне, уменьшаясь при переходе к неповрежденным тканям [25].

Несмотря на наличие противопоказания к применению пирарцетама при мозговой апоплексии, имеющиеся на сегодняшний день данные с учетом уникальной комбинации антитромбоцитарных, гемореологических и нейропротекторных свойств позволяют обосновать применение пирарцетама в острый период не только ишемического, но и геморрагического инсульта. В отличие от винпоцетина, высокие дозы пирарцетама можно использо-

вать для недифференцированной терапии инсульта еще до проведения компьютерной томографии и точной верификации диагноза. Как известно, назначение винпоцетина больным с геморрагическим инсультом допускается только после исчезновения острых явлений заболевания (обычно через 5—7 дней). Кроме того, одновременное парентеральное применение винпоцетина и гепарина не рекомендовано ввиду повышенного риска возникновения кровотечения, в то время как высокие дозы пирацетама безопасно комбинируются с тромболитиками и препарат быстро достигает ишемизированных тканей.

Дальнейшее изучение дозозависимой эффективности пирацетама показало [12], что его оптимальные дозы для лечения ишемического инсульта следующие: с первых часов до 2—4 нед — 12 г/сут внутривенно. Первую дозу (ударная) — 12 г вводят болюсно в течение 20 мин, в последующем — 12 г/сут внутривенно в 3—4 приема в течение 2 нед. С учетом того, что период полувыведения пирацетама из спинномозговой жидкости составляет 8—9 ч, для поддержания постоянной терапевтической концентрации и обеспечения максимального нейропротекторного эффекта в острый период необходимо парентеральное введение препарата в 3—4 приема. Затем переходят на пероральный прием в дозе 2,4—4,8 г/сут в 2—3 приема в течение 4—8 нед в зависимости от выраженности когнитивных и речевых нарушений.

Особо следует отметить благоприятное влияние пирацетама на проявления афазии, наблюдающиеся при инсульте у 20—30 % больных [9, 16]. Существуют убедительные доказательства [23] эффективного воздействия пирацетама на восстановление речевых функций заключающееся: а) во влиянии на когнитивные функции; б) в интенсификации мозгового кровотока в речевых центрах; в) в облегчении межполушарной транскаллозальной передачи информации.

Воздействие пирацетама на реологические свойства крови послужило поводом для исследования возможностей его использования при вторичной профилактике ишемического инсульта. Были проведены клинические сравнения пирацетама с Аспирином, являющегося общепризнанным средством вторичной профилактики сосудистых катастроф. Выявлена сопоставимая эффективность данных препаратов в отношении частоты развития случаев инсульта и показателей смертности в течение 2-летнего периода наблюдения, но частота побочных эффектов при применении пирацетама была существенно ниже по сравнению с Аспирином [24]. Пирацетам в данной ситуации особенно показан в тех случаях, когда больные не реагируют на стандартную антиагрегантную терапию или у них имеются противопоказания к ее назначению [9].

Не менее эффективным оказалось применение пирацетама и при хронической цереброваскулярной недостаточности — дисциркуляторной энцефалопатии. В ходе открытого мультицентрового исследования у 5306 пациентов различного возраста с данным диагнозом назначение препарата в дозе не менее 1,2 г в сутки (оптимальная доза — 2,4—3,2 г/сут) в течение 4 недель, улучшение состояния (субъективно и по данным инструментального анализа) отмечено у 80 % больных, что является высоким показателем, учитывая частую резистентность таких больных к различным методам фармакотерапии [19]. Пирацетам эффективно ослаблял или устранял такие типичные проявления данной патологии, как головокружение, звон в ушах, депрессия, повышенная утомляемость, а также улучшал концентрацию внимания, способность к восприятию информации, сон, нормализовал адаптационные реакции на фоне очень хорошей переносимости препарата [2, 19, 21].

Таким образом, основными механизмами действия пирацетама при хронической цереброваскулярной патологии можно считать: а) когнитивный; б) антиастенический; в) психостимулирующий эффекты, а также нормотимическое, сомнологическое и адаптогенное влияние.

При преходящих нарушениях мозгового кровообращения, помимо вышеописанного действия, пирацетам также устранял остаточную неврологическую симптоматику (микроочаговые проявления, легкие формы пирамидной недостаточности, нарушения координации и т. д.), сопутствующие астено-вегетативные проявления (головная боль, головокружение, инсомния, астенический синдром). Максимальная выраженность клинико-фармакологического действия пирацетама отмечена в среднем через 6 нед приема препарата, а оптимальная доза составляла в среднем 4,8 г/сут [19].

Пирацетам также является эффективным средством комплексной терапии деменций различного генеза, в частности сосудистой и смешанной форм. Помимо собственно нейрометаболического действия, препарат оказывал непосредственно специфическое влияние на пластические процессы в нервной системе — биосинтез белка и функцию памяти. Применение пирацетама в дозе 2,4—4,8 г/сут в течение 6—12 нед на ранних этапах развития сосудистой деменции способствовало улучшению памяти, сна, концентрации внимания, нормализации эмоций и кровообращения головного мозга [9, 31]. Под влиянием пирацетама подвергались регрессу поведенческие и когнитивные симптомы, что позволяет сделать вывод об улучшении в результате лечения у таких пациентов способности к самообслуживанию и взаимодействию с окружающей средой, то есть важных критериев эффективности фармакотерапии больных с синдромом слабоумия. Учитывая

крайне низкою курабельністю всіх форм деменції і вельма обмежений в данному випадку арсенал фармакотерапевтичних засобів, данну область застосування пірацетаму слід вважати вельма перспективною.

При застосуванні препарату в дозі 2,4 г/сут в течение 6 нед спостерігали покращення як об'єктивних (по результатам психометричних тестів), так і суб'єктивних показувачів у пацієнтів з синдромом МКС, а також високу ступінь комплаєнсу на протязі курсу лікування [6].

Таким чином, ефективність пірацетаму переконливо продемонстрована при різних захворюваннях ЦНС. Слід підкреслити, що пірацетам викликає вплив не тільки на власне патогенетичні ланки розвитку цереброваскулярної патології, але і на вікові зміни метаболізму і кровопостачання мозку, що є основою віквозалежних патологічних процесів в ЦНС. Тому ефекти пірацетаму в данному випадку слід розглядати не тільки як фармакотерапевтичні, але і як фармакопрофілактичні, що дозволяють реалізувати на практиці стратегію нейрогеропротекції.

Важким практичним питанням є тривалість лікування пірацетамом, особливо при різних формах хронічної цереброваскулярної недостаточності. При дозовій навантаженні 2,4—4,8 г/сутки (в залежності від діагнозу, анамнезу, переносимості лікування і т. д., про що докладніше буде сказано нижче) тривалість лікування є фактором індивідуальним. Не підлягає сумніву необхідність мінімального курсу лікування в течение 8 нед, оскільки тільки такою строком терапії є достатнім для реалізації клініко-фармакологічних ефектів пірацетаму. Даліше продовження лікування визначається, перш за все, клінічним відповім на терапії і її переносимістю. При цьому можливі як тривалий неперервний прийом препарату (до 6 мес), так і лікування короткостроковими (8 нед) курсами з інтервалом між ними до 3 мес.

В зв'язі з вищезгаданим необхідно залишатися на проблемі безпеки при ліванні пірацетамом. Як відомо, хоча ноотропи і є найбільш безпечними засобами в нейрофармакології, тим не менше, їх застосування вимагає від лікаря знання їх можливих побічних ефектів, уваги анамнезу пацієнта, супутньої фармакотерапії, а також готовності (психологічної і практичної) до можливим небажаним проявам при ліванні ноотропами і мінімізації їх наслідків [5].

Побічні ефекти при прийомі оригінальних лікарських форм пірацетаму зазвичай рідкі і слабо або помірно виражені. Частіше інших (менше ніж в 5 % клінічних спостережень) зустрічаються явища збудження нервової системи —

нервозність, подразливість, безсонниця, підвищена рухлива активність. Рідше відзначаються слабкість, сонливість, диспептичні розлади, головні болі, алергічні реакції. Потенційно небезпечними можуть бути вельма рідкі випадки розвитку судорожного синдрому, а у літніх хворих — провокація приступів стенокардії.

Профілактикою можливої гіперстимуляції ЦНС є прийом препарату в першій половині дня (до 15 ч), уважливий увага анамнезу (особливо з точки зору виявлення судорожних приступів і ішемічної хвороби серця), а також зниження дози при перших проявах побічних ефектів (крім випадків судом і стенокардії, коли необхідно негайно відмінити препарат). Слід відзначити, що в більшості випадків розвиток реакцій гіперстимуляції ЦНС не є основою для припинення лікування, оскільки частіше за все дані реакції розвиваються на початковій стадії терапії і своєчасне зниження дози може забезпечити ефективність і безпеку наступного довготривалого курсу лікування.

Сьогодні пірацетаму належить провідне місце серед ноотропних засобів. В той же час велика кількість генеричних препаратів пірацетаму, не завжди порівнянних за якістю, ускладнює вибір адекватного засобу. В цьому зв'язі слід підкреслити, що «золотим стандартом» пірацетаму, його оригінальним і найбільш відомим препаратом, на основі досвіду застосування якого сформульована доказальна база його ефективності при різних нозологіях, є Ноотропил виробництва компанії «УСВ» (Бельгія), в лабораторії якої він і був створений. Сьогодні Ноотропил доступний в Україні в різних лікарських і дозових формах: капсули 400 мг, таблетки 800 мг і 1000 мг, розчин для перорального застосування 20 %, розчин для ін'єкцій 20 %. Подібне різноманітність дозволяє максимально індивідуалізувати лікування, адаптувати схеми і курси терапії до особливостей того або іншого захворювання у конкретного хворого, з увагою до його клінічного стану, анамнезу, супутніх захворювань, ефективно переключатися з парентерального на пероральний прийом при покращенні стану, легко варіювати дозові навантаження і т. д.

Сьогодні ноотропи, і в частині пірацетаму (Ноотропил), залишаються незамінним компонентом комплексної фармакотерапії і фармакопрофілактики різних форм неврологічної патології і, перш за все, цереброваскулярних захворювань. Грамотне і своєчасне застосування Ноотропила дозволяє вирішувати ряд важливих клінічних завдань і може сприяти прогресу нейрофармакотерапії в ангионеврології.

Литература

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.И. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама) // Рос. психиатр. журн.— 2001.— № 1.— С. 46—53.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.— М., 2001.— 768 с.
3. Бурчинський С.Г. Сучасні аспекти фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби // Вісн. фармакол. фарм.— 2003.— № 5.— С. 18—21.
4. Бурчинський С.Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств.— К., 2004.— 21 с.
5. Бурчинський С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? // Рациональная фармакотер.— 2007.— № 1.— С. 62—66.
6. Воробьева О.В. Цереброваскулярная болезнь: возможности ноотропной терапии // Фарматека.— 2005.— № 9.— С. 1—5.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и перспективы // Эксп. клин. фармакол.— 1998.— № 4.— С. 3—9.
8. Гаврилова С.И. Концепция мягкого когнитивного снижения // Болезнь Альцгеймера и старение.— М.: Пульс, 2003.— С. 9—20.
9. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Эффективность использования ноотропила у больных с церебральным инсультом // Журн. неврол. психиат.— 2008.— № 1.— С. 82—86.
10. Кузьменко В.М. Распространенность и некоторые особенности профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц разного возраста // Проблемы старения и долголетия.— 2001.— Т. 10, № 4.— С. 401—409.
11. Нейрометаболическая фармакотерапия.— М., 2000.— 53 с.
12. Новое в терапии цереброваскулярной патологии // Здоров'я України.— 2003.— № 20.— С. 22—23.
13. Нурмухаметов Р. Ноотропные препараты в современной неврологии // Рус. мед. журн.— 1999.— Т. 7, № 9.— С. 44—46.
14. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса.— Л.: Наука, 1991.— 277 с.
15. Федин А.И. Пирацетам в лечении инсульта и когнитивных расстройств // Атмосфера. Нервные болезни.— 2006.— № 4.— С. 22—28.
16. Berthier M.I. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment // Drugs Aging.— 2005.— Vol. 22.— P. 163—182.
17. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: A review // Int. J. Geriatr. Psychiat.— 2004.— Vol. 19.— P. 313—319.
18. De Reuck J., van Vleymen B. The clinical safety of high-dose piracetam — its use in the treatment of acute stroke // Pharmacopsychiatry.— 1999.— Vol. 32, suppl.1.— P. 33—37.
19. Dormehl I.C., Jordaаn B., Oliver D.W., Croft S. SPECT monitoring of improved cerebral blood flow during long-term treatment of elderly patients with nootropic drugs // Clin. Nucl. Med.— 1999.— Vol. 24.— P. 29—34.
20. Enderby P., Broeckx J., Hospers W. et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study // Clin. Neuropharmacol.— 1994.— Vol. 17.— P. 320—331.
21. Fondarai J. Clinical efficacy and safety of piracetam in the treatment of chronic cerebrovascular pathology in the elderly // Geriatrics.— 1988.— Vol. 11.— P. 538—541.
22. Gouliav A.H., Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics // Brain Res. Rev.— 1994.— Vol. 19.— P. 180—222.
23. Greener J., Enderby P., Whuff R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke // Cochrane Database Syst. Rev.— 2001.— Vol. 4.— CD000424.
24. Grottemeyer K.H., Husstedt W., Schtacke H.P. Piracetam and ASA in secondary stroke prophylaxis: a two year follow-up pilot study // J. Cerebr. Blood Flow Metab.— 1995.— Vol. 15.— P. 129.
25. Heiss W.-D., Fisen H.W., Wagner R. et al. Remote functional depression of glucose metabolism in stroke and its alteration by activating drugs // Positron Emission Tomography of the Brain.— Berlin, 1983.— P. 162—168.
26. Holmer A.F. Survey finds 103 medicines in clinical testing for mental disorders // New Med. Develop. Mental Illnesses.— 2000.— N 6.— P. 1—16.
27. Huber W., Willmes K., Poeck K. et al. Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 1997.— Vol. 78.— P. 245—250.
28. Keil U. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress // Br. J. Pharmacol.— 2006.— Vol. 147.— P. 199—208.
29. Leuner K. Protective effect of piracetam on mitochondrial function in brain ageing // Cognitive disorders: clinical manifestations and treatment.— Izmir, Turkey, 2007.— P. 6—7.
30. Mondadori C. Involvement of a steroidal component in the mechanism of action of piracetam-like nootropics // Behav. Brain Res.— 1990.— Vol. 506.— P. 101—108.
31. Muller W.E., Eckert G.P., Eckert A. Piracetam: novelty in a unique mode of action // Pharmacopsychiatry.— 1999.— Vol. 32, suppl. 1.— P. 2—9.
32. Naibandian R.M., Henry L.R., Burek C.L. et al. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam // Am. J. Hematol.— 1983.— Vol. 15.— P. 147—151.
33. Neurochemical and psychopharmacological approaches to cognitive enhancers.— Kyoto, 1995.— 268 p.
34. Orgogozo J.M. Piracetam in the treatment of acute stroke // Pharmacopsychiatry.— 1999.— Vol. 32, suppl. 1.— P. 25—32.
35. Ricci S., Celani M.G., Cantisani T.A. et al. Piracetam for acute stroke // Cochrane Database Syst. Rev.— 2002.— Vol. 4.— CD000479.
36. SMART Drugs: Enhance cognitive function with piracetam.— Basel, 1999.— 629 p.
37. Tacconi M.T., Wurtman R.J. Piracetam: physiological disposition and mechanism of action // Adv. Neurol.— 1986.— Vol. 43.— P. 675—685.
38. Waegemans T., Wilsher C.R., Danniau A. et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis // Dement. Geriatr. Cogn. Disord.— 2002.— Vol. 13.— P. 217—224.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

Можливості пірацетама в ангіоневрології: механізми дії та клінічне застосування

Розглянуто сучасні проблеми фармакотерапії та фармакопрофілактики в ангіоневрології. Проаналізовано можливості застосування із зазначеною метою ноотропних засобів. Основну увагу приділено механізмам дії та клініко-фармакологічним ефектам «золотого стандарту» ноотропів — пірацетама. Обґрунтовано можливості і перспективи застосування пірацетама (Ноотропілу) як препарату вибору при різних формах судинної патології головного мозку.

Ключові слова: цереброваскулярні захворювання, профілактика, ноотропні препарати, пірацетам.

S.G. BURCHYNSKY

Piracetam possibilities in angioneurology: action mechanism and clinical application

Modern pharmacotherapeutic and pharmacopreventive problems in angioneurology are considered in the article. Possibilities of nootropic medications application are demonstrated. The action mechanism and clinical and pharmacological effects of nootropic «golden standard» — piracetam are analyzed. The possibilities and perspectives of its application as a medication for different types of cerebral vessels pathology are proved.

Key words: cerebrovascular diseases, prevention, nootropic medications, piracetam.



Є.Г. ПЕДАЧЕНКО,
В.М. ЖДАНОВА, О.Ю. ГРАБАРЧУК

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

Ультрафонофорез мазі Хондрасил у комплексному лікуванні хворих з остеохондрозом хребта

Доведено ефективність застосування мазі Хондрасил у комплексному лікуванні хворих з остеохондрозом хребта, ускладненим розвитком протрузій та невеликих гриж міжхребцевих дисків. Використання ультрафонофорезу мазі Хондрасил є ефективнішим, ніж місцеве нанесення препарату, і дає змогу значно поліпшити результати лікування хворих з неврологічними виявами дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта.

Ключові слова: остеохондроз хребта, грижі міжхребцевих дисків, лікування.

Дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта нині є одними з найпоширеніших хронічних захворювань, що характеризуються прогресуючими змінами міжхребцевих дисків, суглобів, зв'язкового апарату хребта, можуть ускладнюватися тяжкими неврологічними, ортопедичними та вісцеральними порушеннями і часто призводять до втрати працездатності. Відомо, що після 30 років кожна п'ята людина в світі страждає на дискогенний радикуліт, що є одним із синдромів дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта. Статистичні дані свідчать не лише про велику частоту захворювань хребта, а й про відсутність тенденції до її зменшення. Із загальної кількості листків непрацездатності, виданих лікарями-неврологами, понад 70 % припадає на різні клінічні вияви дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта. Такі захворювання лікують комплексно, із застосуванням медикаментозної терапії, блокад, а також фізіотерапевтичних методів.

Попри широкий арсенал загальноприйнятих консервативних засобів та методів лікування, результати лікування пацієнтів з неврологічними виявами дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта не завжди є задовільними. Пошук нових ефективних, патогенетично обґрунтованих методик лікування є актуальним завданням [2—4, 6, 7].

Мета дослідження — поліпшити результати лікування хворих з неврологічними виявами дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта, ускладнених розвитком протрузій та гриж міжхребцевих дисків.

Матеріали і методи

Проаналізовано результати лікування 62 хворих віком від 19 до 65 років (середній вік — $39 \pm 5,4$) року з неврологічними виявами вертеброгенної патології. Жінок було 34 (54,8 %), чоловіків — 28 (45,2 %).

У дослідження включали хворих, у яких за даними комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) були верифіковані протрузії та грижі міжхребцевих дисків. У 24 (38,7 %) пацієнтів виявлено патологію одного диска: на рівні $L_{III}-L_{IV}$ (4 хворих), $L_{IV}-L_{V}$ (7) та $L_{V}-S_1$ (13). У 38 (61,3 %) пацієнтів спостерігали множинні протрузії: на двох рівнях ($L_{III}-L_{IV}$, $L_{V}-S_1$) — 21 випадок, на трьох ($L_{III}-L_{IV}$, $L_{IV}-L_{V}$, $L_{V}-S_1$) — 13, на чотирьох ($L_{II}-L_{III}$, $L_{III}-L_{IV}$, $L_{IV}-L_{V}$, $L_{V}-S_1$) — 4.

Пацієнтам призначали базовий курс лікування протягом 2—3 тижнів з використанням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів, а саме ультразвукової терапії, магнітолазерної терапії, д'арсонвалізації та лікувальної фізкультури.

Хворі були розподілені на три групи таким чином, щоб розподіл пацієнтів за вираженістю клінічних виявів та терміном їх існування, за співвідношенням статей та віком був ідентичним.

Хворі першої групи (15 осіб) отримували лише базовий курс лікування. Хворим другої (20) та третьої (27) груп застосовували препарат мазь Хондрасил («Фармак», Україна): в другій групі — у вигляді місцевого нанесення на шкіру попереково-крижового відділу хребта двічі на добу, в третій — за допомогою ультрафонофорезу (УФФ). УФФ призначали паравертебрально, з потужністю ультразвукового випромінювання $0,7 \text{ Вт/см}^2$ в постійному режимі тривалістю 10 хв щодня з перервою на вихідні, курс лікування — 10 процедур.

Мазь Хондрасил — хондропротекторний, хондростимулювальний, регенерувальний та знеболювальний засіб. Він містить хондроїтин натрію сульфату та диметилсульфоксид. Хондроїтин бере участь у формуванні хрящової тканини, запобігає компресії сполучної тканини, збільшує продукцію суглобової рідини та рухливість уражених суглобів. Диметилсульфоксид виявляє протизапальну, анальгетичну та фібринолітичну дію, сприяє кращому проникненню хондроїтину крізь клітинні мембрани [1, 8].

Провідними неврологічними синдромами у хворих були: больовий синдром, рухові, чутливі, вегетативно-судинні та трофічні порушення. Для оцінки терапевтичної ефективності комплексного лікування вивчали динаміку інтенсивності больового синдрому, стан рухової активності, а також тяжкість виявів сенсорних порушень. Електроміографічне (ЕМГ) дослідження включало вивчення швидкості проведення імпульсів сенсорними і руховими волокнами; М-відповідь з м'яза, що іннервується конкретним нервом; Н-рефлекс та амплітуду довільного м'язового скорочення.

Для виявлення ураженого сегмента тестували такі м'язи:

- рівень $L_{II}-L_{III}$ — клубово-поперековий, тонкий, чотириголовий м'язи стегна, великий довгий та короткий привідні м'язи стегна;
- рівень $L_{IV}-L_{V}$ — клубово-поперековий, передній великогомілковий, чотириголовий м'яз стегна, великий, довгий та короткий привідні м'язи стегна;
- рівень $L_{IV}-S_1$ — двоголовий м'яз стегна, довгий розгинач пальців, задній великогомілковий, литковий, камбалоподібний м'язи.

Виразеність радикулярного больового синдрому оцінювали з використанням бальної системи оцінки: 0 балів — виражений біль у стані спокою, що потребує застосування анальгетиків, 1 бал — біль у стані спокою, що не потребує застосування анальгетиків, 2 бали — виражений біль при найменшому фізичному навантаженні (ходьба, стояння), потребує застосування анальгетиків, 3 бали — легкий біль при навантаженні, що не потребує застосування анальгетиків, 4 бали — легкий біль при значних фізичних навантаженнях, 5 балів — відсутність болю [5].

Стан рухової активності (м'язову силу) оцінювали за 6-бальною шкалою: 0 балів — елегія, 1 бал — візуально чи пальпаторно спостерігається скорочення м'язів, 2 бали — активні рухи, які не можуть протистояти гравітаційній силі, 3 бали — активні рухи, які можуть протистояти гравітаційній силі, 4 бали — активні рухи в повному обсязі, які можуть протистояти помірному опору, 5 балів — активні рухи в повному обсязі, які можуть протистояти сильному опору [5].

Стан поверхневої чутливості оцінювали за 5-бальною шкалою, що дає змогу диференціювати ступінь тяжкості сенсорних порушень: 0 балів — відсутність чутливості, 1 бал — значно виражені порушення чутливості, 2 бали — виражені порушення чутливості, 3 бали — незначна гіпестезія, 4 бали — нормальна чутливість [5].

Стан поверхневої чутливості оцінювали за 5-бальною шкалою, що дає змогу диференціювати ступінь тяжкості сенсорних порушень: 0 балів — відсутність чутливості, 1 бал — значно виражені порушення чутливості, 2 бали — виражені порушення чутливості, 3 бали — незначна гіпестезія, 4 бали — нормальна чутливість [5].

Результати та обговорення

Використаний у роботі комплексний підхід (клінічний, електроміографічний методи, МТР та КТ) дав змогу уточнити не лише рівень ураження корінців, а й характер порушень у рефлекторній дузі — її сенсорній та руховій частинах. Результати лікування аналізували з урахуванням динаміки неврологічних порушень та даних ЕМГ-дослідження.

При оцінці вираженості радикулярного больового синдрому в динаміці відзначено достовірне поліпшення показників у хворих усіх груп, однак у третій групі результати лікування були кращими порівняно з пацієнтами другої, тоді як результати лікування у другій групі були кращими, ніж у першій. До лікування у 13 (3 з першої, 3 з другої та 7 з третьої групи) хворих вираженість радикулярного больового синдрому оцінено 1 балом, у 32 (6, 9 та 17 відповідно) — 2 балами, у 17 (6, 8 та 3) — 3 балами. Після курсу лікування вираженість радикулярного больового синдрому в 9 (5 з першої, 3 з другої та 1 з третьої групи) пацієнтів відповідала 3 балам, у 41 (8, 15 та 18 відповідно) — 4 балам, у 12 (2, 2 та 8) — 5 балам.

Позитивну динаміку виявлено також при оцінці показників, що характеризують рухову активність та ступінь вираженості сенсорних порушень. Стан рухової активності (м'язова сила) до лікування відповідав 2 балам у 10 (3 з першої, 3 з другої та 4 з третьої групи) хворих, 3 балам — у 39 (8, 13 та 18 відповідно), 4 балам — у 13 (4, 4 та 5) пацієнтів. Після курсу лікування стан рухової активності у 19 (7 з першої, 4 з другої та 6 з третьої групи) пацієнтів оцінено 3 балами, у 22 (5, 7 та 10 відповідно) — 4 балами, у 21 (3, 9 та 11) — 5 балами.

До лікування стан поверхневої чутливості відповідав 1 балу в 19 (5 з першої, 6 з другої та 8 з третьої групи) пацієнтів, 2 балам — у 21 (4, 7 та 10 відповідно), 3 балам — у 12 (6, 3 та 3), 4 балам — у 10 (0, 4 та 6) хворих. Після лікування чутливі пору-

шення регресували і були оцінені 3 балами у 18 (7 з першої, 6 з другої, 5 з третьої групи) пацієнтів та 4 балами — у 44 (11, 14 та 19 відповідно).

За даними ЕМГ після застосування УФФ мазі Хондрасил в комплексному лікуванні хворих спостерігали більш значуще, ніж у контрольній групі, збільшення швидкості проведення імпульсів сенсорними (в 1,5 разу) та моторними (в 1,3 разу) волокнами, амплітуда довільного скорочення м'язів збільшилася в 1,5 разу, що свідчить про суттєве об'єктивне поліпшення провідності по ураженому корінцю та низхідному нерву.

При клінічному обстеженні відзначено зменшення або зникнення болючості при пальпації остистих та поперечних відростків хребців, паравертебральних точок, поліпшення рухливості поперечного відділу хребта, зменшення функціональних блоkad хребтово-рухових сегментів. Значне поліпшення та поліпшення виявлено у 23 (85,2 %) хворих третьої групи, у 15 (75 %) — другої та у 10 (66,7 %) — першої групи.

Згідно з даними проведених клінічних досліджень, радикулярний больовий синдром та порушення чутливості, які були значно вираженими при

радикулопатії, регресували більшою мірою у хворих третьої та другої груп. Така сама тенденція відзначена і при оцінці рухових порушень, які були вираженішими при радикулошемії.

Побічних ефектів при нашкірному застосуванні мазі Хондрасил та при проведенні ультрафонофорезу в жодного хворого не виявлено.

Висновки

Застосування препарату мазь Хондрасил є ефективним у комплексному лікуванні хворих з остеохондрозом хребта, ускладненим розвитком протрузій та невеликих гриж міжхребцевих дисків.

Використання ультрафонофорезу мазі Хондрасил є ефективнішим, ніж місцеве нанесення препарату, і дає змогу значно поліпшити результати лікування хворих з неврологічними виявами дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта.

Отримані дані дають підстави рекомендувати для широкого застосування ультрафонофорезу мазі Хондрасил з метою лікування хворих з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта як у стаціонарі, так і в амбулаторно-поліклінічних умовах.

Література

1. Борткевич О.П., Білявська Ю.В. Сучасні уявлення про терапію пацієнтів з дегенеративними захворюваннями суглобів та хребта препаратами, що модулюють структуру хряща // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 5 (67).— С. 78—82.
2. Маркин С.П. Лечение больных с неврологическими проявлениями остеохондроза // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.— 2005.— № 2.— С. 36—38.
3. Никифоров А.С., Мендель О.И. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника: их осложнения и лечение // Здоров'я України.— 2006.— № 20 (153).— С. 54—55.
4. Оржешковский В.В., Оржешковский Вас.В. Лекции по общей физиотерапии.— К.: Куприянова Е.А., 2005.— 368 с.
5. Полищук Н.Е., Слынько Е.И., Бринкач И.С. Анализ результатов хирургического лечения больных в зависимости от локализации гриж поясничных межпозвоночных дисков // Укр. нейрохирург. журн.— 2002.— № 4.— С. 82.
6. Тюрников В.М. Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника: диагностика, клиника и лечение // Рус. мед. журн.— 2008.— № 26.— С. 65 — 69.
7. Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия.— Мн.: Интерпресс Сервис, 2003.— 511 с.
8. Хитров Н.А., Цурко В.В., Семочкина Е.Н. Локальная терапия остеоартроза // Лечащий врач.— 2002.— № 3.— С. 82—89.

Е.Г. ПЕДАЧЕНКО, В.Н. ЖДАНОВА, Е.Ю. ГРАБАРЧУК

Ультрафонофорез мазі Хондрасил в комплексном лечении больных с остеохондрозом позвоночника

Доказана эффективность использования мази Хондрасил в комплексном лечении больных с остеохондрозом позвоночника, осложненным развитием протрузий и небольших грыж межпозвоночных дисков. Использование ультрафонофореза мази Хондрасил более эффективно, чем местное нанесение препарата, и позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с неврологическими проявлениями дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.

Ключевые слова: остеохондроз хребта, грыжи межпозвоночных дисков, лечение.

E.G. PEDACHENKO, V.M. ZHDANOVA, O.Yu. GRABARCHUK

Ultraphonophoresis of Hondrasyl ointment in the complex treatment of patients with spinal column osteochondrosis

The efficacy of Hondrasyl ointment application in the complex treatment of patients with spinal column osteochondrosis, complicated protrusion and moderate intervertebral cartilages hernias development is considered. Application of ultraphonophoresis of Hondrasyl ointment is more effective than local application as it gives the opportunity to improve treatment results of patients with neurological manifestations of degenerative and dystrophic spinal column lesions.

Key words: spinal column osteochondrosis, intervertebral cartilages hernias, treatment.

Академия медицинских наук Украины
 Министерство здравоохранения Украины
 ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»
 Ассоциация по проблемам болезни Паркинсона
 Общество неврологов г. Киева

ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗРАСТ III УКРАИНСКИЙ СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Приглашаем Вас принять участие в научно-практической конференции с международным участием «ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗРАСТ», которая состоится 24—25 сентября 2009 г. в Киеве.

Во время конференции планируется рассмотрение актуальных вопросов **патогенеза, клиники, дифференциальной диагностики, лечения и реабилитации больных старшего возраста, страдающих экстрапирамидными заболеваниями.**

Основные направления научной программы конференции:

- Болезнь Паркинсона: итоги и перспективы исследований
- Немоторные проявления болезни Паркинсона
- Генетические и молекулярные основы болезни Паркинсона
- Вторичный паркинсонизм
- Гиперкинезы
- Современные алгоритмы фармакотерапии болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваний
- Хирургическое лечение паркинсонизма и других экстрапирамидных заболеваний
- Медицинская и социальная реабилитация больных с расстройствами движений. Вопросы качества жизни
- Национальный Протокол ведения больного с болезнью Паркинсона.

В программе конференции планируется проведение пленарного заседания, секции стендовых докладов, круглого стола, выступление ведущих специалистов по проблеме.

Просьба сообщить о желаемой форме участия: доклад или участие в конференции без доклада (указать в регистрационной карте или электронном письме).

Докладчикам необходимо предоставить в электронном виде (компакт-диск или по электронной почте) тезисы доклада, набранные в текстовом редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, размер шрифта 12 пт, не более 2800 знаков, одинарный интервал. Таблицы, рисунки, фотографии не допускаются. Язык — украинский, русский, английский. При оформлении тезисов следует придерживаться следующей последовательности: название доклада (заглавными буквами жирным шрифтом), в следующей строке — инициалы и фамилия авторов. Далее (курсивом) — полное название учреждения и города.

Тезисы должны быть структурированы (цель, методы, результаты, выводы). При отправке тезисов по электронной почте **файл с тезисами должен быть назван латинскими буквами по фамилии первого автора и прислан вместе с электронным вариантом регистрационной карты.**

Тезисы высылать по адресу:

Карабань Ирине Николаевне
 Институт геронтологии АМН Украины
 ул. Вышгородская, 67
 04114 г. Киев, Украина

Электронный адрес для отправки тезисов: kin@geront.kiev.ua

Конференция внесена в Реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, которые будут проводиться в 2009 году.

Контактные телефоны оргкомитета:

Карабань Ирина Николаевна

(зав. отделом клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы
 Института геронтологии АМН Украины, д-р мед. наук, проф.)
 Тел.: (044) 431-05-49, 431-05-02; 8-097-394-80-57

Карасевич Нина Васильевна

(ст. науч. сотр. отдела клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы
 Института геронтологии АМН Украины, канд. мед. наук)
 Тел.: (044) 431-05-49, 431-05-02; 8-097-380-10-64

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте гарантовано отримувати «Український неврологічний журнал» у поточному **2009 році**, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 198, передплатний індекс 96 474; вартість одного номера 21 гривня 37 копійок);
- у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. В призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату та заповнену анкету читача надішліть на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8-а
 Редакція «Українського неврологічного журналу».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (044) 465-30-83.



Заява на переказ готівки

Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач		Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																									
Код:		Розрахунковий рахунок:								МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Квитанція

Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач		Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																									
Код:		Розрахунковий рахунок:								МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:		Контролер:				Бухгалтер:				Касир:																	

Український неврологічний журнал

Анкета читача

Прізвище, ім'я, по батькові _____

Спеціальність _____

Спеціалізація _____

Науковий ступінь та звання _____

Категорія _____

Місце роботи _____

Посада _____

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) _____

Домашня адреса _____

Службовий телефон _____

Домашній телефон _____

Адреса електронної пошти (e-mail) _____

Чи зацікавлені ви у публікуванні своїх статей
в «Українському неврологічному журналі»? _____

Підпис _____

Дата _____

**Заповнену анкету відправте поштою на адресу:
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8-а
Редакція «Українського неврологічного журналу»**



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 Гельсінкській декларації 1975 року та її перегаду 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 надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті 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.