

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 3 (16)
2010

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку
наукових фахових видань України

Додаток до постанови президії ВАК України
від 26 травня 2010 р. № 1-05/4

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2010

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)

О. М. Дзюба (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

В. І. Цимбалюк (Київ)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

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 03.09.2010 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. 14,65
Замовлення № 0310N
Наклад – 2000 прим.
Папір крейдований, друк офсетний
Формат 60×84/1–16
Підписано до друку 07.09.2010 р.

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

Тел.: (44) 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, 2010 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2010

Передплатний індекс 96474

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

5 Магнітно-резонансна томографія у діагностиці хронічної герпесвірусної нейроінфекції, асоційованої з епілептичними нападами

В.Є. КАЗМІРЧУК, Д.В. МАЛЬЦЕВ, Г.М. ЗІЛЬБЕРБЛАТ, Ю.І. ІЛЮК, В.Ф. ГРИЦИК,
Я.Я. НЕДОПАКО, Н.М. МАКОМЕЛА, Л.Р. ЗАБУДСЬКА, Ю.І. ЯЩУК, О.С. ЗАКОМОРНИЙ

*Magnetic-resonance tomography in the diagnosis
of chronic herpesvirus neuroinfection complicated with seizures*
V.E. KAZMIRCHUK, D.V. MALTSEV, G.M. ZILBERBLAT, Yu.I. ILIUK, V.F. GRYSYK,
Ya.Ya. NEDOPAKO, N.M. MAKOMELA, L.R. ZABUDSKA, Yu. I. YASCHUK, O.S. ZAKOMORNYI

ЛЕКЦІЇ

23 Мозговой кровоток, метаболизм перигематомы и нейропротекторная стратегия после внутримозгового кровоизлияния

С.М. ВИНИЧУК, С.В. РОГОЗА

*Cerebral blood flow, perihematoma metabolism and neuroprotection strategy
after intracerebral hemorrhage*
S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

30 Хондродистрофическая миотония

Н.А. ШНАЙДЕР

Chondrodystrophic myotonia
N.A. SHNAYDER

ОГЛЯДИ

39 Проблема резистентности к антитромбоцитарной терапии при ишемическом инсульте

О.Е. ДУБЕНКО

Problem of resistance to antiplatelet therapy in ischaemic stroke
O.E. DUBENKO

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

45 Фатальный острый ишемичный инсульт

І.С. ЗОЗУЛЯ, О.П. МОШЕНСЬКА, А.О. КАМІНСЬКИЙ

Fatal acute ischemic stroke
I.S. ZOZULJA, O.P. MOSHENSKA, A.O. KAMYNSKYI

51 Патогенетичні аспекти виникнення гострих порушень мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні та принципи їх лікування з включенням статинів і Оксібразу

С.І. ГЕНИК, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

*Pathogenetic aspects of acute disorders of cerebral circulation in a vertebro-basilar pool origin
and principles of their treatment including statins and Oxybral*
S.I. GENYK, R.D. GERASYMCHUK

59 Цитопротекторна терапія ішемічного інсульту у поєднанні з цереброкардіальним синдромом

Г.В. ВАКАРЧУК

Cytoprotecting therapy of ischemic stroke and cerebrocardial syndrome
H.V. VAKARCHUK

68 Функціональний стан коркових структур слухового аналізатора у хворих з порушенням мозкової гемодинаміки

Я.Ю. ГОМЗА

*The hearing analyzer functional condition in patients
with cerebral hemodynamic disturbances*
Ya.Yu. GOMZA

73 Якість життя протягом року після ішемічного інсульту

Л.В. ПАНТЕЛЕЄНКО

Quality of life within a year after the ischemic stroke
L.V. PANTELEIENKO

80 Восстановительное лечение рефлекторных мышечно-тонических болевых синдромов, связанных с нарушениями биомеханики позвоночного столба

А.А. ЯРОШЕВСКИЙ

Medical rehabilitation of responsive muscular-tonic painful syndromes connected with spinal cord biomechanics injury

A.A. YAROSHEVSKY

88 Является ли аномалия Киари причиной сирингомиелии?

МОХАММЕД КАМЕЛЬ М.М. РАЖАБИ

Does the anomaly Chiari cause syringomyelia?

MOHAMED KAMEL M.M. RAGABI

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

93 Пункционная перкутанная вертебропластика в лечении опухолей и патологических переломов позвоночника

Е.И. СЛЫНЬКО, А.Н. ХОНДА, В.В. ВЕРБОВ

Percutaneous vertebroplasty in treatment of tumors and pathological vertebrae fractures

E.I. SLYNKO, A.N. KHONDA, V.V. VERBOV

103 Клінічні вияви гіпертензивних крововиливів у мозочок та стовбур мозку

О.М. ГОНЧАРУК

Clinical manifestations of hypertensive hemorrhage in cerebellum and brain stem

O.M. HONCHARUK

108 До питання причини постінсультних когнітивних порушень

О.Р. ПУЛИК

Analysis of the stroke associated cognitive impairments

O.R. PULYK

112 Клинические особенности заболеваний нервной системы у ВИЧ-положительных пациентов и больных в стадии СПИДа

В.С. ГОЙДЫК, Н.А. ГУМЕНЮК, Н.С. ГОЙДЫК, А.И. ГОЖЕНКО

Clinical peculiarities of nervous diseases at HIV-positive patients and patients in the stage of AIDS

V.S. GOYDYK, N.A. GUMENYUK, N.S. GOYDYK, A.I. GOZHENKO

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

116 Современные подходы к холинергической фармакотерапии посттравматических когнитивных нарушений

Л.А. ДЗЯК, Е.В. МИЗЯКИНА, Е.С. ЦУРКАЛЕНКО, В.М. СУК

Modern approaches to cholinergic pharmacotherapy of posttraumatic cognitive impairments

L.A. DZYAK, Ye.V. MIZYAKINA, Ye.S. TSURKALENKO, V.M. SUK

120 Тики у детей. Основные направления лечения

Л.С. ЧУТКО

Children's tics. Treatment approach

L.S. CHUTKO

122 Результаты ретроспективного когортного анализа безопасности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2

Results of retrospective cohort study of selective inhibitors COX-2 safe application

125 До уваги передплатників

126 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



В.Є. КАЗМІРЧУК¹, Д.В. МАЛЬЦЕВ¹,
Г.М. ЗІЛЬБЕРБЛАТ², Ю.І. ІЛЮК²,
В.Ф. ГРИЦИК², Я.Я. НЕДОПАКО²,
Н.М. МАКОМЕЛА³, Л.Р. ЗАБУДСЬКА³,
Ю.І. ЯЩУК³, О.С. ЗАКОМОРНИЙ³

¹Інститут імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ

²Комунальний заклад Київської обласної ради
«Обласне психіатрично-наркологічне
медичне об'єднання»

³ТОВ «Олександрівський консультативно-діагностичний
центр», Київ

Магнітно-резонансна томографія у діагностиці хронічної герпесвірусної нейроінфекції, асоційованої з епілептичними нападами

Магнітно-резонансна томографія є методом вибору при проведенні нейровізуалізації у хворих з герпесвірусними інфекціями ЦНС. Дослідження, виконані в режимі T2-зважених зображень, дифузійно-зваженому і FLAIR-режимах, що демонструють гіперінтенсивні вогнища ураження мозкової тканини, є найбільш інформативними для верифікації різних церебральних пошкоджень, опосередкованих герпесвірусними агентами. Ці вогнища можуть бути результатом прямої цитопатичної дії вірусів, як це має місце при гострому HSV-1-енцефаліті, однак найчастіше вони є наслідком цитотоксичної імунної відповіді щодо інфікованих нейронів і клітин глії, локальної запальної реакції в місці репродукції інфекційного агента, ішемії внаслідок церебрального васкуліту або вірусіндукованого демієлінізуючого процесу, як це зазвичай має місце при нейроінфекціях, спричинених VZV, EBV, CMV, HHV-6 і HHV-7. Інструментальні симптоми атрофії мозку, фокальної атрофії гіпокампа і скроневих часток, лептоменінгеального фіброзу, деформації порожнин лікворної системи, гіпертрофії шлуночкових судинних сплетень, кальцинатів, кістоутворення та лейкоареозу також слід враховувати при комплексному аналізі нейровізуалізаційних знімків. Судоми можуть бути єдиним клінічним проявом інфекційного ураження ЦНС, тому методи нейровізуалізації мають важливе значення для проведення адекватної диференційної діагностики між ідіопатичними і вторинними формами епілепсії. Проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ліквору з видоспецифічними праймерами герпесвірусів або використання правильно спланованих серологічних досліджень у деяких випадках можуть бути єдиним способом належної діагностики герпесвірусного походження судомних випадків або різкого когнітивного зниження в осіб молодого віку з імунодефіцитними хворобами. Ідентифікація ДНК герпесвірусних агентів у цереброспінальній рідині є інформативним тестом для підтвердження діагнозу у зв'язку з високою чутливістю і специфічністю цього методу, однак можлива локальна репродукція патогену *in situ* без вивільнення віріонів до ліквору, що зумовлює хибнонегативні результати ПЛР при дослідженні спинномозкової рідини. В таких випадках тільки порівняльні серологічні дослідження, які виявляють аномальне співвідношення концентрацій сироваткових і лікворних специфічних антитіл, дають змогу сформулювати правильне судження щодо наявності церебрального інфекційного процесу. Оцінка імунного статусу у пацієнтів з доведеною герпесвірусною нейроінфекцією є обов'язковою складовою раціонального діагностичного пошуку. Результати імунологічних досліджень не тільки пояснюють причину реактивації опортуністичних герпесвірусних агентів, а й можуть дати корисну інформацію для вибору адекватної імунотропної терапії.

Ключові слова: герпесвірусна нейроінфекція, магнітно-резонансна томографія, епілепсія.

Вважається, що принаймні 90—95 % представників сучасної людської популяції інфіковано хоча б одним вірусом родини *Herpesviridae* [53]. Хоча в більшості випадків інфекція перебігає безсимптомно, ці вірусні агенти можуть бути причиною тяжких органних уражень у деяких пацієнтів, як це описано при СНІДі або у реципієнтів трансплантатів органів і тканин. З огляду на нейротропізм герпесвірусів, типовим є ураження структур ЦНС. Це досить поширена патологія. Наприклад, у США герпесвірусну нейроінфекцію діагностують з частотою 3 випадки на 100 тис. населення щороку. Про цю інфекцію слід пам'ятати і враховувати при проведенні диференційної діагностики [42]. Герпесвірусна нейроінфекція часто є причиною смерті або інвалідності пацієнта. Зокрема, рівень летальності при гострому енцефаліті, спричиненому вірусом герпесу 1 типу, сягає близько 70 %, а принаймні у 10 % осіб, які видужали, в подальшому розвиваються епілептичні припадки, що суттєво погіршують якість життя і призводять до зміни особистості пацієнта.

Характерними симптомами церебрального ураження, зумовленого герпесвірусними інфекціями, є епілептичні припадки та прогресуюча психопатологічна симптоматика, а грубі рухові розлади, пов'язані з ураженням пірамідних шляхів, трапляються лише в обмеженого контингенту хворих, що пояснює певні діагностичні труднощі при виявленні герпесвірусних уражень ЦНС у клінічній практиці. Зокрема, скроневий енцефаліт, спричинений вірусом герпесу 1 типу, може виявлятися у вигляді ізольованого синдрому делірію, що часто є причиною грубих діагностичних помилок, і тільки поява судом може бути тією ознакою, яка дає змогу запідозрити органічне ураження мозку і відкинути хибний діагноз первинної психіатричної патології [44, 53].

На сьогодні відкрито і схарактеризовано 8 видів ДНК-вмісних вірусів родини *Herpesviridae*, яким властива здатність уражати тільки людський організм (антропонозність), а також убіквітарність, пантропізм та опортуністичність [6]. Ці вірусні агенти мають складну стратегію паразитування в організмі людини, яка передбачає можливість формування принципово різних форм інфекції (первинної, латентної, персистуючої, реактивованої), кожна з яких обирається вірусом залежно від конкретних умов, зокрема — від імунного статусу інфікованого організму [18, 52]. Це свідчить про високий ступінь адаптованості цих інфекційних агентів до умов людського організму.

Як відомо, розвиток клінічно маніфестних герпесвірусних нейроінфекцій відбувається переважно в імуноскомпрометованих хворих [2]. До причин так званої канонічної імуносупресії, які сьогодні є добре вивченими і не викликають сумнівів, відносять первинні імунodefіцити (спадкові імунodefіцитні хвороби), СНІД, тривалий прийом цитостати-

ків і глюкокортикоїдів (в тому числі — терапія аутоімунних хвороб і злоякісних новоутворень, а також профілактика відторгнення трансплантата у реципієнтів органів і тканин), проходження курсів променевої терапії та вживання деяких наркотичних речовин [53]. Останнім часом дедалі більшу увагу звертають на так звану неканонічну імуносупресію, яка також може опосередковувати розвиток герпесвірусних церебральних уражень у низці випадків. Йдеться про синдром системної запальної відповіді, алкоголізм, наслідки хронічного стресу, фізичного виснаження, тяжких травматичних пошкоджень, опіків, порожнинних хірургічних втручань, ускладненої вагітності і пологів, порушень харчування, деяких ендокринопатій [33]. Все більше повідомлень у літературі присвячено описанню випадків тяжких герпесвірусних нейроінфекцій у імунокompетентних осіб [3, 8, 27, 33, 47, 59, 60], однак причина реактивації опортуністичного вірусу в умовах нормального імунного нагляду залишається незрозумілою. Можливо, такі випадки можна пояснити недосконалістю сучасних методів оцінки імунного статусу організму людини. Так, нещодавно встановлено, що дефіцит білка UNC93B, який призводить до зниженої продукції інтерферонів, часто має місце у хворих, які перенесли гострий герпесвірусний енцефаліт [11]. Однак зазначений показник не входить до складу імунограм, які застосовують в широкій клінічній практиці.

Упровадження в клінічну практику сучасних методів нейровізуалізації дало змогу досягнути значного прогресу в діагностиці органічних уражень головного мозку в пацієнтів з неврологічними захворюваннями в цілому і герпесвірусною нейроінфекцією зокрема. Серед методів нейровізуалізації, які можуть бути рекомендовані для верифікації діагнозу герпесвірусного ураження ЦНС, провідне місце посідає магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка ґрунтується на реєстрації випромінювання, генерованого протонами ядер водню, який міститься в органах і тканинах, при перебуванні людського організму в зоні дії штучно створеного електромагнітного поля [5]. На відміну від комп'ютерної томографії (КТ) МРТ має широкий спектр імпульсних послідовностей, які забезпечують різний тип тканинної контрастності на МР-зображеннях, що надає більші можливості для характеристики різноманітних тканин ЦНС. Крім того, протоколи сучасних МР-томографів містять спеціальні програми використання імпульсних послідовностей з подальшою математичною обробкою отриманих даних, що забезпечує ґрунтовний аналіз результатів дослідження. Поліпроєкційність МРТ дає змогу точно оцінювати розташування і форму вогнищ пошкодження, адекватно простежувати динаміку їхньої трансформації та обґрунтовано судити про взаємозв'язок між виявленими енцефалітичними вогнищами і серединними структурами мозку, лік-

ворними шляхами, венозними синусами, базальними ядрами тощо. За допомогою МРТ можна здійснити найбільш ранню і точну діагностику як вогнищового, так і дифузного церебрального ураження, спричиненого вірусним агентом, що забезпечило безпрецедентно успішне використання цього методу нейровізуалізації для діагностики інфекційних уражень ЦНС, зумовлених герпетичними патогенами [53].

Високий ступінь поінформованості неврологів, нейрохірургів, реаніматологів та інфекціоністів щодо МР-симптомів інфекційних уражень ЦНС є запорукою суттєвого прогресу на шляху підвищення якості діагностики герпесвірусних нейроінфекцій людини. Ми маємо певний досвід такого діагностичного пошуку і хочемо представити на розсуд медичної громадськості низку нейровізуалізаційних знімків, отриманих у хворих з герпесвірусною нейроінфекцією, верифікованою за допомогою молекулярно-генетичних досліджень спинномозкової рідини (кількісна або напівкількісна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)) [24] або серологічного методу (за порушенням співвідношенням концентрацій сироваткових і лікворних специфічних антитіл) [31, 49], що відповідають сучасним вимогам до постановки діагнозу цієї патології.

Принцип методу МРТ

Принцип методу МРТ ґрунтується на реєстрації і подальшій комп'ютерній обробці енергії радіочастотного випромінювання протонів ядер атомів водню під час T1- і T2-релаксації після збудження їх радіочастотним імпульсом, генерованим випромінюючою котушкою сканера. Інтенсивність МР-сигналу прямо пропорційна кількості атомів водню в одиниці об'єму обстежуваної тканини (вокселі). Під час процесу сканування пацієнт перебуває у постійному магнітному полі, в якому вектор сумарної намагніченості протонів водню тіла пацієнта орієнтований у напрямку магнітного поля системи. Після генерації випромінюючою котушкою радіочастотного імпульсу вектор сумарної намагніченості протонів водню тіла змінює свій напрямок, отримавши додаткову енергію, і розташовується перпендикулярно (в площині XY) до напрямку магнітного поля сканера (вісь Z). Після припинення дії радіочастотного імпульсу цей вектор повертається у вихідне положення, що збігається з напрямком магнітного поля системи. Протони атомів водню при цьому випромінюють отриману енергію у вигляді радіочастотних імпульсів, які фіксуються сприймаючою котушкою, з подальшою комп'ютерною обробкою і отриманням серії T1-зважених зображень (T1-33). При отриманні T2-зважених зображень (T2-33) відбувається схожий процес, але в площині XY. Вектор сумарної намагніченості протонів водню тіла пацієнта одразу після припинення дії радіочастотного імпульсу перебуває у

площині XY і обертається у фазі (синхронно) навколо осі Z (напрямок магнітного поля сканера). Внаслідок впливу магнітного поля кожного окремого протона на інший за короткий проміжок часу відбувається зсув їх векторів по фазі аж до моменту, коли жоден з векторів не буде збігатися з іншим. Цей процес дефазування векторів називається T2-релаксацією. Коли обидва процеси релаксації завершені, сумарний вектор намагніченості знову спрямований вздовж магнітного поля сканера, і протони обертаються не в фазі. Для кожної тканини організму час T1- і T2-релаксації різний, що і забезпечує високу контрастність зображення.

Як було зазначено вище, МРТ має широкий спектр режимів та імпульсних послідовностей, комбінуючи які можна максимально інформативно візуалізувати ту чи іншу патологію. Зокрема, при обстеженні пацієнтів з підозрою на ураження мозку вірусної етіології найбільш інформативними будуть такі імпульсні послідовності, як: T2-33, FLAIR — для візуалізації вогнища ураження за рахунок цитотоксичного набряку або демієлінізації, DWI — для виявлення ділянок обмеження чи полегшення дифузії, T1-33 з використанням парамагнітних контрастних речовин — для візуалізації свіжих або активних вогнищ з порушенням цілісності гематоенцефалічного бар'єру. Наприклад, при HSV-1-енцефаліті на ранніх строках захворювання спостерігатиметься відсутність контрастного посилення, з часом — накопичення контрасту мозковими оболонками та вінцеподібне контрастування на межі білої і сірої речовини мозку по периферії вогнища ураження; при HSV-2 візуалізується накопичення контрастної речовини м'якою мозковою оболонкою [5].

Характеристика уражень мозку, спричинених представниками різних видів герпесвірусів

Якщо говорити про ураження нервової системи (таблиця), то HSV-1, HHV-2 і HHV-3, які належать до α -герпесвірусів, репродукуються здебільшого у нервових клітинах [3], а HHV-6 і HHV-7, що належать до β -герпесвірусів, — переважно у клітинах глії [18, 29, 52], що зумовлює деякі відмінності у характері мозкового ураження, спричиненого цими агентами [40, 56]. Як відомо, HSV-1 є причиною гострого некротично-геморагічного енцефаліту з переважним ураженням скроневих і лобних часток головного мозку, який трапляється спорадично з частотою 1 випадок на 250 тис. населення щороку [3, 23, 54]. У США частка герпесвірусного енцефаліту становить 20 % серед усіх випадків діагностованого інфекційного ураження мозку [54]. У 40 % таких хворих у гострий період відзначають судомні припадки, а принаймні у 10 % пацієнтів епілепсія формується у віддалений період після перенесеної нейроінфекції [53]. HSV-2 відомий як збудник неонатального енцефаліту, який розвивається у дітей

Т а б л и ц я

Типові клінічні форми нейроінфекції, спричиненої різними видами герпесвірусів людини

Вид герпесвірусу	Клінічні форми нейроінфекції
Вірус простого герпесу 1-го типу (HSV-1)	Гострий скроневий енцефаліт, менінгіт, менінгоенцефаліт, неврит лицьового нерва, хвороба Альцгеймера (?)
Вірус простого герпесу 2-го типу (HSV-2)	Неонатальний енцефаліт
Вірус вітряної віспи/оперізувального герпесу (VZV, або HHV-3)	Гостра мозочкова атаксія, неврит зорового нерва, оптикомієліт, поперечний мієліт, васкуліт церебральних судин, синдром Ханта, постгерпетична невралгія
Вірус Епштейна — Барр (EBV, або HHV-4)	Васкуліт церебральних судин, лімфоми головного мозку
Цитомегаловірус (CMV, або HHV-5)	Вади розвитку мозку внаслідок внутрішньоутробної нейроінфекції, мікронодулярний енцефаліт, вентрикулоенцефаліт, полірадикулоневрити, мононеврити
Віруси герпесу 6-го та 7-го типу (HHV-6, HHV-7)	Лімбичний фокальний енцефаліт, фебрильні судоми, гіпокампальний склероз, скронева мезіальна епілепсія, васкуліт церебральних судин, синдром хронічної втоми, розсіяний склероз, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
Вірус герпесу 8-го типу (KSHV, або HHV-8)	Неврологічні ускладнення саркоми Капоші

першого місяця життя внаслідок інтранатального зараження вірусом у разі збігання рецидиву генітального герпесу у матері з періодом пологів [41, 64, 65]. Судомний синдром є облігатною ознакою цієї форми герпесвірусної нейроінфекції у зв'язку зі зниженим порогом судомної готовності у немовлят [53]. *Varicella zoster virus* призводить до розвитку гострої мозочкової атаксії [21, 32, 33, 53], оптикомієліту [35], поперечного мієліту [22], неврити зорового нерва [27, 46] та церебрального васкуліту з вторинними вогнищами ішемії в тканині мозку [1, 35]. При цьому у практиці найчастіше трапляються саме VZV-васкуліти, для клінічної картини яких типовими є судомний синдром, когнітивні розлади, цефалгія і зміна особистості [30, 32]. Цитомегаловірус (ЦМВ) у разі антенатального інфікування спричиняє формування перивентрикулярних кальцинатів і гідроцефалії, які можна виявити на комп'ютерній і магнітно-резонансній томограмах [5]. У разі тяжких уражень при зараженні в перші три місяці внутрішньоутробного розвитку на МРТ можуть реєструватися ознаки агрії (лісенцефалії), гіпоплазії мозочка і виразної вентрикуломегалії. При цьому відзначається мертвонародження або у життєздатної дитини реєструються олігофренія і груба органічна неврологічна симптоматика [17]. При інфікуванні протягом постнатального онтогенезу зазначений агент здатен призводити до формування вірусних енцефалітів двох типів: так званого дифузного багатовогнищового мікронодулярного енцефаліту, який має хронічний перебіг і виявляється клінічно у вигляді прогресуючої деменції, що зближує цю хворобу з церебральною ВІЛ-інфекцією, та вентрикулоенцефаліту, що має гострий перебіг, супроводжується грубою органічною симптоматикою і судомами, будучи подібним за клініко-інструментальними даними до внутрішньоутробної ЦМВ-інфекції [53]. Вірус Епштейна — Барр

уражає ЦНС рідко. При цьому здебільшого формується церебральний васкуліт або виникають лімфоми головного мозку, причому в клінічній картині кожної із зазначених форм нейроінфекції провідне місце посідають епілептичні випадки [63]. Первинна форма HHV-6 інфекції може виявлятися фебрильними судомами [28, 67], реактивована — призводити до розвитку фокального скроневого енцефаліту [18, 29, 60] або церебрального васкуліту, а персистуюча — до гіпокампального склерозу [39, 50], скроневої мезіальної епілепсії [20, 25, 58, 66] та демієлінізуючого процесу [48]. Результати низки епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик формування епілепсії у людей, у яких були фебрильні судоми протягом першого року життя [12, 38].

Накопичено дані про можливу асоціацію HHV-6 і розсіяного склерозу [26, 43, 55, 57], на що вказують підвищені титри специфічних антитіл у сироватці крові і лікворі у пацієнтів з доведеним діагнозом розсіяного склерозу [7], а також ідентифікація ДНК збудника в біоптатах мозку, отриманих з церебральних бляшок [13, 55, 61], і ефективність противірусних препаратів для вторинної профілактики цієї демієлінізуючої хвороби, зокрема — β -інтерферонів, противірусна активність яких майже в 100 разів перевищує таку α -інтерферонів [6]. Описано випадок розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії у пацієнтки з верифікованою HHV-6-нейроінфекцією [48].

Як зазначалося вище, для верифікації осередкових або дифузних змін мозку, зумовлених герпесвірусною інфекцією, досить інформативною є МРТ [5]. У деяких пацієнтів епілептичні випадки можуть бути єдиною клінічною ознакою хронічної нейроінфекції [37], тому проведення нейровізуалізаційного дослідження з метою виявлення інструментальних ознак ураження мозку є необхідною умовою

для проведення правильної диференційної діагностики ідіопатичних і вторинних форм епілепсії, які потребують різної терапевтичної стратегії.

Якщо розглядати можливі шляхи взаємозв'язку герпесвірусної нейроінфекції і судом, то слід виділити принаймні чотири варіанти розвитку подій:

1. Судоми як симптом гострої нейроінфекції (наприклад, судомні припадки у хворого зі скроневим HSV-1-енцефалітом).

2. Судоми як симптом хронічної герпесвірусної нейроінфекції (типичним прикладом є судомний синдром у пацієнта з VZV-васкулітом).

3. Судоми як наслідок постінфекційних змін у мозку (наприклад, судомний синдром у пацієнта з кістозно-атрофічним процесом у зоні перенесеного гострого герпесвірусного енцефаліту).

4. Судоми як симптом іншої хвороби ЦНС, тригером до клінічної маніфестації якої слугувала герпесвірусна інфекція (прикладом може бути судомний синдром у пацієнтів з природженими вогнищами нейронної ектопії, які починають генерувати припадки внаслідок приєднання герпесвірусної нейроінфекції).

Сьогодні існує мало ґрунтовних наукових публікацій, присвячених опису ознак, які виявляють на МР-томограмах у хворих з підтвердженою герпесвірусною нейроінфекцією. Можливо, саме це зумовлює певний брак знань із зазначеної проблеми у практичних лікарів. Хоча МРТ є інформативною складовою діагностичного пошуку при герпесвірусних нейроінфекціях, у багатьох випадках нейровізуалізація забезпечує лише виявлення вогнищевих змін у тканині головного мозку, однак не дає змоги встановити інфекційну етіологію такого ураження, тому вкрай важливим є проведення додаткової діагностики з метою ідентифікації інфекційного агента. Причинами, що обмежують діагностичну значущість МРТ при герпесвірусних нейроінфекціях, є такі:

- подібна МР-картина при ураженнях тканини мозку різної природи (ішемія, запалення, гліоз та ін.);
- зміна з часом МР-характеристик вогнища інфекційного ураження, що зумовлює гетерогенні результати нейровізуалізаційного дослідження на різних фазах розвитку інфекційних вогнищ;
- ідентичні МР-характеристики вогнищ ураження при інфекціях, спричинених різними видами герпесвірусів [5].

Сучасний діагноз герпесвірусної нейроінфекції ґрунтується на трьох основних компонентах: характерній клінічній картині, типових даних нейровізуалізації та позитивних результатах лабораторних методів ідентифікації інфекції, зокрема, даних ПЛР ліквору і правильно спланованих порівняльних серологічних досліджень [19, 31, 44, 56]. Такий підхід є загальноприйнятим у світовій медичній практиці [53], що дає змогу вважати результати проведеного діагностичного пошуку вірогідними та обґрунтованими [38, 40, 46].

МР-діагностика гострих герпесвірусних енцефалітів

Найдетальніше вивчено класичну форму герпесвірусної нейроінфекції — гострий некротично-геморагічний енцефаліт, спричинений HSV-1. При цьому на МР-томограмах відзначається субтотальне або тотальне ураження скроневих часток головного мозку [54]. Крім того, має місце перифокальний набряк, що робить межі вогнища нечіткими, а диференціацію сірої і білої речовини — невиразною. У разі великих вогнищ з перифокальним набряком можлива поява так званого мас-ефекту, який полягає у зміщенні серединних структур мозку, звуженні субарахноїдальних просторів, згладженні кортикальних борозен. Зазвичай інфекційний процес розпочинається у медіальних відділах темпоральної частки і згодом поширюється на всю скроневу ділянку, а в подальшому може охоплювати базальні відділи лобних часток. Тому площа ураження, виявлена на МР-томограмах, залежить не тільки від обсягу пошкодження, а й від терміну, коли виконано нейровізуалізаційне дослідження. МРТ є інформативною вже з 3-го дня від початку інфекційного процесу, тоді як КТ дає змогу діагностувати нейроінфекцію лише з 2-го тижня хвороби [21]. На МР-знімках, виконаних у T1-33, патологічні вогнища є гіпоінтенсивними, а в T2-33 — гіперінтенсивними. Динаміка МР-ознак енцефалітичних вогнищ полягає у поступовому зниженні сигналу у T1-33 і підвищенні — у T2-33, починаючи з центру ураження. Вогнища посиленого сигналу реєструють також на дифузійно-зважених знімках і томограмах, виконаних у режимі FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), тобто з пригніченням сигналу від вільної води (спинномозкової рідини) зі збереженням базової T2-зваженості зображення. При тривалому перебігу патологічного процесу межі некротизованих вогнищ чіткішають, з'являються дрібні кальцинати, на периферії утворюються ділянки гліозу, а прилеглі відділи шлуночкової системи розширюються, що зумовлює феномен асиметрії лікворних шляхів. У разі генералізованого ураження відбувається рівномірне розширення шлуночкової системи, що свідчить про фіброзно-атрофічні зміни мозку. У разі видужання повного відновлення мозкової речовини не відбувається, а на МРТ відзначають картину мультифокальної енцефаломалії. Утворені кісти можуть мати різний розмір і форму і реєструються в тих ділянках мозку, де були максимально виразні запальні й некротичні зміни в гострий період інфекції.

На рис. 1 наведено МР-томограми головного мозку, виконані в T2-33, отримані у пацієнта віком 51 рік з гострим енцефалітом HSV-1-етіології. В аксіальній і фронтальній проекціях візуалізовано велике однобічне енцефалітичне вогнище, що виповнює частину темпоральної частки на знімку від 14.12.2009 р. і майже всю праву скроневу частку

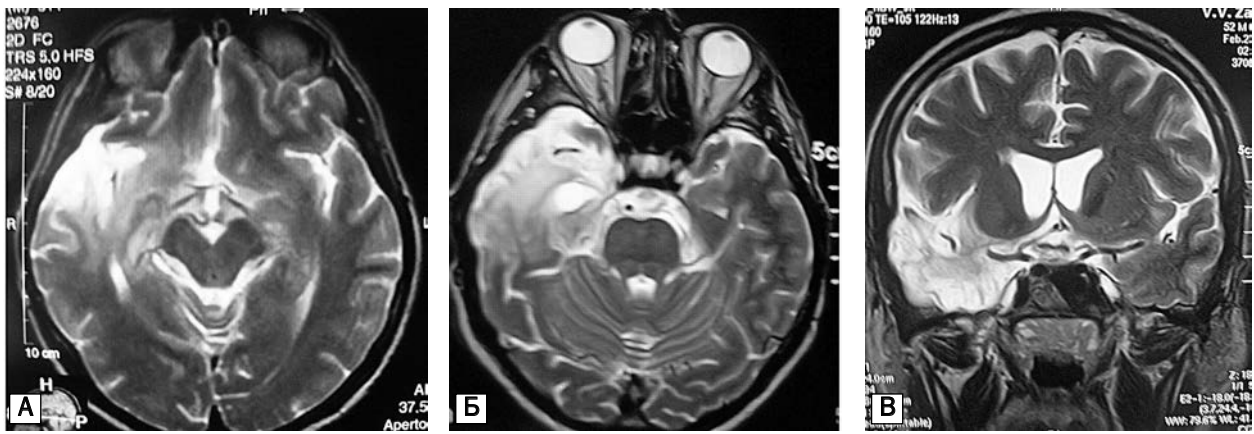


Рис. 1. МРТ в T2-33 пацієнта з гострим HSV-1-енцефалітом в аксіальній (А — 14.12.2009 р.; Б — 23.02.2010 р.) та фронтальній (В — 23.02.2010 р.) проекції

головного мозку на знімках від 23.02.2010 р., що свідчить про прогресування патологічного процесу. Вогнище є джерелом гіперінтенсивного сигналу і неоднорідне за структурою. Контури вогнища нечіткі, а навколо зони ураження порушено диференціацію сірої і білої речовини, що свідчить про наявність перифокального набряку, який розвинувся внаслідок реалізації запального процесу. Відзначається незначна деформація шлуночкової системи.

Така картина змін на МРТ є практично патогномічною ознакою HSV-1-енцефаліту, тому результат ПЛР ліквору з видоспецифічними праймерами даного вірусного агента в цих випадках є досить прогнозованим.

Причина імуносупресії, що зумовила реактивацію патогену, залишилася не відомою, однак, можливо, це було спричинене перенесеним стресом і пов'язаною з ним серією алкогольних ексцесів, на які вказував хворий. У клініці відзначено сплутаність свідомості, психопатологічні реакції (нюхові галюцинації, маячня), фебрилітет і генералізовані судоми, причому до появи епілептичних нападів хворого спостерігали з діагнозом первинного психічного захворювання. Лікування ацикловіром було призначено запізно, у зв'язку з чим встигло

сформуватися велике енцефалітичне вогнище. Імунний статус не був оцінений, не проведена відповідна імунотерапія. Більше того, на початковому етапі лікування хворий помилково отримував потужну антипсихотичну терапію, яка має імуносупресивний вплив, що могло негативно відбитися на динаміці інфекційного процесу. Через три місяці після видужання у хворого поновилися епілептичні припадки, а на МРТ відзначено збільшення первинного вогнища ураження (див. рис. 1Б, В). Проведені нами молекулярно-генетичні дослідження виявили ДНК HHV-6 у спинномозковій рідині, що свідчило про реактивацію HHV-6 у тканині мозку. Причина зазначеної реактивації полягала у збереженні порушень імунного статусу, оскільки при імунологічному дослідженні верифіковано глибокий дефект клітинної ланки набутого імунітету.

У деяких випадках процес поширюється за межі скроневої ділянки і може залучати тім'яну і навіть потиличну частки мозку, що є прогностично несприятливим чинником. На рис. 2 наведено МР-томограми пацієнтки віком 32 роки з гострим енцефалітом HSV-1-етіології з одностороннім тотальним ураженням скроневої частки і переходом патологічного процесу на іпсилатеральну парієтальну ді-

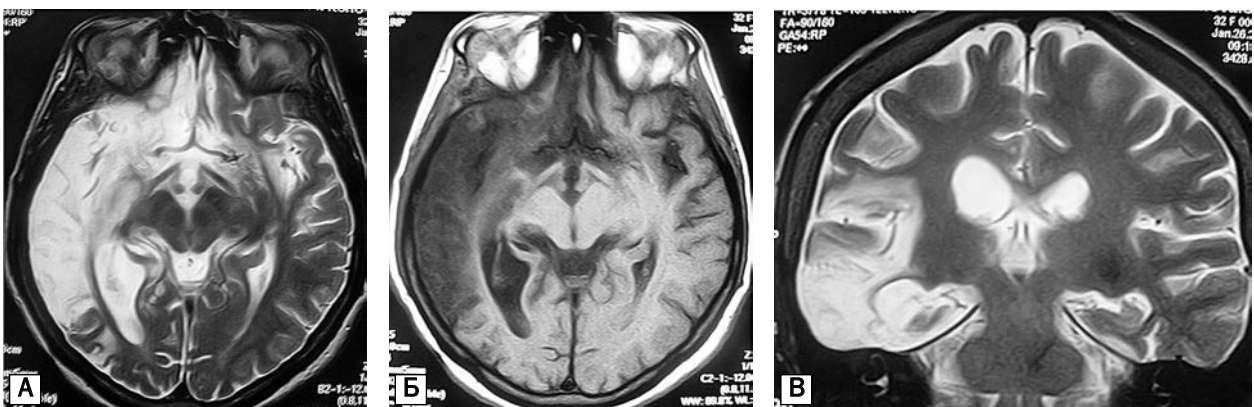


Рис. 2. МРТ головного мозку пацієнтки 32 років з гострим енцефалітом HSV-1-етіології в аксіальній (А, Б) та фронтальній (В) проекції

лянку. Вогнище є гіперінтенсивним на T2-ЗЗ (див. рис. 2А, В) і гіпоінтенсивним — на T1-ЗЗ (рис. 2Б) у зв'язку з розвитком некрозу і майже однорідним, що свідчить про тотальне пошкодження речовини мозку в зоні інфекційного ураження. Контури вогнища є розмитими, що свідчить про наявність перифокального набряку та гліозу. Відзначається виразна деформація шлуночкової системи за рахунок суттєвого розширення рогу бічного шлуночка з однойменного боку.

Реактивація інфекції відбулася у зв'язку з ускладненими пологами, що призвели до виснаження організму й імуносупресії. Єдиними симптомами енцефаліту були коматозний стан і фебрилітет. На жаль, хворій помилково було встановлено діагноз післяпологового ендометриту і в ургентному порядку виконано екстирпацію матки. Тільки після з'ясування факту неефективності проведеного хірургічного втручання і збереження розладів свідомості було здійснено розширений діагностичний пошук і виявлено енцефалітичне вогнище, яке спочатку було помилково інтерпретоване як вогнище ішемічного інсульту. При проведенні ПЛР у лікворі ідентифіковано ДНК HSV-1, а в сироватці крові — EBV. Тільки після цього було призначено лікування ацикловіром та імуноглобуліном для внутрішньовенного введення. На тлі терапії нормалізувалася температура тіла, відновилася ясна свідомість, поступово усунулися прояви дезорієнтації в часі і просторі, агресивності, когнітивного зниження та інсомнії. Однак збереглися такі психічні феномени, як зниження критичного ставлення до свого стану та неможливість адекватної оцінки ситуації. Хоча вдалося досягнути виразної позитивної динаміки, була допущена ще одна груба помилка, яка полягала у відсутності оцінки імунного статусу пацієнтки. У зв'язку з цим через рік після перенесеного енцефаліту стан хворої погіршився внаслідок виникнення судомних припадків і різкого порушення когнітивних функцій. На МРТ відзначено появу «свіжих» дрібних вогнищ у білій речовині півкуль на тлі постенцефалітичного вогнища. На підставі порушеного співвідношення концентрацій сироваткових і лікворних антитіл вдалося верифікувати EBV-нейроінфекцію, яка була причиною погіршення стану хворої. Ацикловір є неефективним щодо пригнічення репродукції вірусу Епштейна — Барр, тому проведена в минулому протівірусна терапія не усунула реактивовану інфекцію, зумовлену цим вірусним агентом. Необхідно було провести амбулаторний курс терапії валацикловіром у дозі 3 г/добу протягом 1—2 місяців з подальшою підтримувальною дозою 1 г/добу ще 1—2 місяці для належної супресії репродуктивної активності EBV, ДНК якого виявлена в сироватці крові при первинному вірусологічному обстеженні. Також обґрунтованою була раціонально спланована імунотропна терапія за допомогою препаратів α -інтерферонів для корекції

дефіциту клітинної ланки імунітету, який відзначався у пацієнтки.

Як вже зазначалося, рівень летальності від герпесвірусного енцефаліту сягає 70 %, причому у пацієнтів з поширеними ураженнями високий в перші 48—72 год від початку хвороби ризик летального наслідку у зв'язку з транстеноторіальним вклиненням скроневих часток. Своєчасне призначення специфічного протівірусного лікування може зменшити смертність до 30 %, що обґрунтовує необхідність якомога ранньої діагностики. Завдяки проведенню терапії ацикловіром у згаданій хворій було усунуто гострий епізод інфекції. До нас ця пацієнтка звернулася через рік після перенесеного енцефаліту у зв'язку з виникненням частих генералізованих епілептичних припадків, що виявилися рефрактерними до низки антиконвульсантів. Завдяки проведенню ПЛР ліквору вдалося підтвердити збереження репродукції того вірусного агента, який був проігнорований у гострий період HSV-1-енцефаліту. Причинами неповного видужання є неправильно сплановане протівірусне лікування і відсутність імунотерапії, тобто збереження набутої імунodefіцитної хвороби, яка опосередкувала реактивацію опортуністичного вірусу.

Як видно з наведених прикладів, обізнаність практичних лікарів з проблемою герпесвірусних інфекцій є важливим чинником мінімізації грубих діагностичних і лікувальних помилок, яких часто припускають щодо пацієнтів з нейроінфекцією.

Ураження мозку у разі гострого енцефаліту HHV-6-етіології також відзначається переважно у скроневій частці з одного або двох боків. Однак обсяг пошкоджень, спричинених інфекційним процесом, у таких випадках зазвичай є обмеженим, оскільки вірус репродукується переважно у гліальних клітинах, а не в нейронах. Енцефалітичне вогнище зрідка виповнює всю темпоральну ділянку; здебільшого реєструється картина фокального енцефаліту [29]. На рис. 3. представлено серію МР-томограм в аксіальній проекції, виконаних у різних режимах, які демонструють обмежені енцефалітичні вогнища в обох скроневих частках головного мозку у пацієнта, що приймав імуносупресивну терапію цитостатиками.

На представлених МР-томограмах, виконаних у FLAIR (див. рис. 3А, В) та дифузійно-зваженому (див. рис. 3Б, Г) режимах, візуалізуються обмежені гіперінтенсивні вогнища у скроневих долях головного мозку з обох боків. Така обмеженість вогнищ ураження є однією з характерних ознак гострих енцефалітів, спричинених вірусом герпесу 6-го типу, що відрізняє їх від HSV-1-енцефалітів, коли формуються здебільшого масивні тотальні або субтотальні темпоральні енцефалітичні вогнища на тлі виразного перифокального набряку і мас-ефекту.

У клінічній картині пацієнта відзначали ажитацию, безсоння, сплутаність свідомості, субфебри-

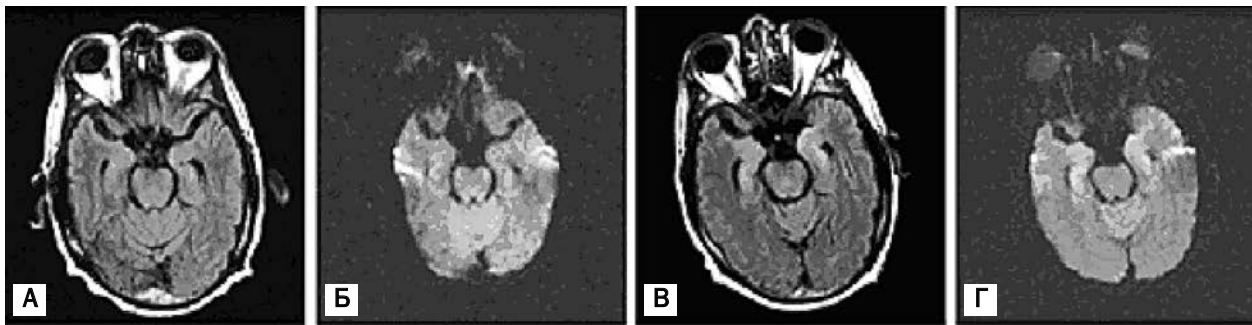


Рис. 3. МРТ у FLAIR (А, В) і ДЗ (Б, Г) режимах в аксіальній проекції головного мозку пацієнта 29 років з фокальним скроневим енцефалітом HHV-6-етіології

літет, зниження пам'яті та уваги, нюхові галюцинації і судоми. Завдяки проведенню ПЛР вдалося виявити ДНК HHV-6 у спинномозковій рідині. Нормалізація результатів ПЛР-дослідження відбулася на 5-й день лікування ганцикловіром.

Складними для діагностики є випадки HSV-1-енцефалітів з локальними вогнищами ураження скроневої частки, що може бути результатом обмеженої нейроінфекції завдяки реалізації ефективної імунної відповіді або проведення діагностичного втручання на ранньому етапі розвитку нейроінфекції. В таких випадках за отриманою МР-картиною неможливо провести диференційний діагноз між різними видами герпесвірусної нейроінфекції, і тільки ПЛР ліквору або правильно організовані серологічні дослідження дають змогу встановити точний діагноз. Максимальна точність діагностики має принципово важливе значення, оскільки HSV-1 і HHV-6 характеризуються різною чутливістю до ациклічних аналогів гуанозину, що слід урахувати при плануванні адекватного противірусного лікування. Якщо у разі HSV-1-нейроінфекції ефективною щодо пригнічення репродукції вірусного агента є терапія ацикловіром у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно краплинно тричі на день протягом 10—14 діб, то при HHV-6-енцефаліті перевагу слід віддавати ганцикловіру в дозі 5 мг/кг, який необхідно призначати внутрішньовенно краплинно принаймні 10-денним курсом. Оцінка імунного статусу і проведення належної імунотерапії є обов'язковими компонентами діагностики і лікування зазначених хвороб.

МР-діагностика герпесвірусних нейроінфекцій з формуванням невеликих фокальних уражень

Виявлення поодиноких дрібних вогнищ у різних відділах великих півкуль головного мозку може спричинити значні діагностичні труднощі при інтерпретації отриманих результатів нейровізуалізаційного дослідження у зв'язку з недостатньою специфічністю таких інструментальних симптомів для нейроінфекції. В осіб похилого віку поодинокі вогнища некрозу мозкової тканини, опосередковані герпесвірусами, часто помилково розціню-

ють як наслідки лакунарних інфарктів атеросклеротичного походження. У молодих людей такі ознаки іноді неправильно інтерпретують як прояви дебюту розсіяного склерозу, посттравматичних залишкових явищ або віддалених наслідків перенесених внутрішньоутробних нейроінфекцій. Для виключення діагностичних помилок необхідно оцінювати отримані нейровізуалізаційні дані з урахуванням клінічної симптоматики, а в усіх сумнівних випадках використовувати рекомендовані молекулярно-генетичні і серологічні методи ідентифікації інфекції.

Поодинокі вогнища мозкового ураження при герпесвірусній нейроінфекції візуалізуються як невеликі гіперінтенсивні вогнища на знімках, виконаних у T2-ЗЗ, дифузійно-зваженому і FLAIR-режимах, і недоступні для візуалізації або слабо інтенсивні на T1-ЗЗ. Однак при внутрішньовенному контрастуванні свіжі вогнища накопичують контрастний агент і характеризуються гіперінтенсивним МР-сигналом на T1-ЗЗ. Локалізуються вони переважно в скроневих і лобних частках, які є типовими зонами церебральної персистенції герпетичних агентів, однак, з огляду на пантропізм зазначених патогенів, подібні вогнища можуть реєструватися в будь-якому відділі ЦНС. Такі вогнища можуть бути гетерогенними за механізмом розвитку. У деяких пацієнтів вони є результатом прямої цитопатичної дії реактивованого вірусу, як у випадку HSV-1- та HSV-2-інфекцій, в інших — наслідком цитотоксичної імунної відповіді щодо інфікованих клітин, запальної реакції в місці репродукції інфекційного агента, ішемії при церебральних васкулітах або вірусіндукованого демієлінізуючого процесу, як при нейроінфекціях, спричинених VZV, EBV, CMV, HHV-6 та HHV-7.

На рис. 4. наведено МР-знімок пацієнта 34 років з 2 обмеженими енцефалітичними вогнищами в задньому відділі правої лобної частки головного мозку. В цереброспинальній рідині методом ПЛР ідентифіковано ДНК HHV-6. Клінічна картина була ідентичною описаному вище випадку і полягала у комбінації рецидивної лихоманки і прогресуючого судомного синдрому у вигляді частих генералізованих тоніко-клонічних пароксизмів і короткочасних

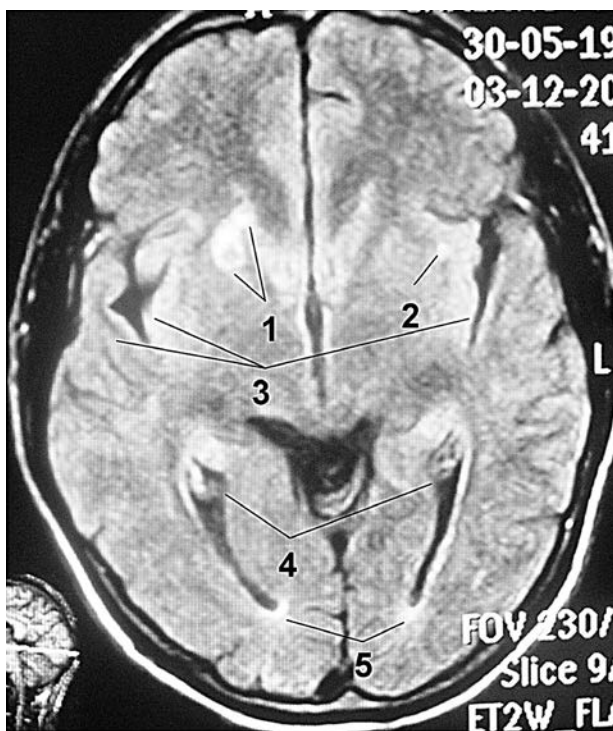


Рис. 4. МРТ у режимі FLAIR в аксіальній проекції головного мозку пацієнта з верифікованою HHV-6-нейроінфекцією та формуванням локального вогнища в лобній частці (пояснення в тексті)

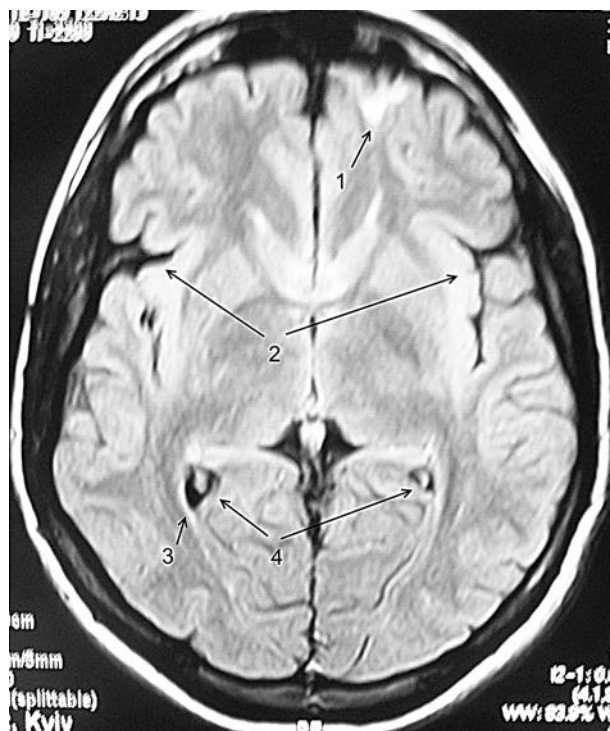


Рис. 5. МРТ у режимі FLAIR в аксіальній проекції головного мозку пацієнтки з герпесвірусною мікст-нейроінфекцією та локальним ураженням переднього полюсу лобної частки (пояснення в тексті)

нападів психозу. За допомогою аналізу анамнестичної інформації та даних 4 імунологічних досліджень вдалося верифікувати спадкове імунodefіцитне захворювання — дефіцит мієлопероксидази нейтрофілів, у зв'язку з чим призначено базисну терапію поліоксидонієм та препаратами імунoglobulinів, що дало виразний позитивний ефект.

На МР-томограмі видно, що вогнища контактують одне з одним і є, ймовірно, вогнищем гліозу (1) та дрібним гіперінтенсивним вогнищем в ділянці острівка ліворуч (2). Спостерігають ознаки атрофії мозку і особливо — скроневи часток з розширенням сильвієвої борозни і зменшенням об'єму темпоральної тканини мозку (3). Також добре видно гіперплазію шлуночкових судинних сплетень (4) і лейкоареоз навколо задніх рогів бокових шлуночків (5), що є додатковими ознаками хронічної персистуючої HHV-6-нейроінфекції, верифікованої за допомогою ПЛР ліквору.

Нетипова локалізація поодиноких обмежених енцефалітичних вогнищ у передніх відділах лобних часток або в окципітальній зоні головного мозку може зумовлювати суттєві діагностичні труднощі, однак слід пам'ятати про потенційний пантропізм герпесвірусних агентів, що зумовлює здатність цих вірусів уражати будь-який орган, зокрема, будь-який відділ головного мозку. На рис. 5 наведено МР-знімок, на якому візуалізується невелике поодиноке гіперінтенсивне вогнище (1) у передньому полюсі лівої лобної частки головного мозку, що є

відображенням вірус-індукованої енцефаломаліації. Крім того, відзначаються типові дифузні зміни, які включають початкові ознаки двобічної атрофії скроневи часток (2), що виявляється локальним розширенням лікворних шляхів, поглибленням темпоральних звивин і зменшенням об'єму мозкової тканини, а також лейкоареоз у ділянці задніх рогів бокових шлуночків (3) та невелику асиметрію шлуночкової системи мозку (4).

Єдиним симптомом хвороби були генералізовані епілептичні припадки, що виявляли рефрактерність до низки антиконвульсантів. У пацієнтки верифіковано хронічну змішану EBV- і HHV-6-нейроінфекцію за детекцією порушеного співвідношення концентрацій сироваткових і лікворних специфічних антитіл. На підставі аналізу анамнестичних даних та результатів серії імунограм вдалося підтвердити діагноз спадкового імунodefіцитного захворювання — загального варіабельного імунodefіциту. Проведення адекватного противірусного (валацикловір у дозі 3 г/добу протягом 1 міс з підтримувальною дозою 1 г/добу протягом ще 1 міс) та імунотропного лікування за допомогою препаратів імунoglobulinів, призначених із замісною метою, дало змогу досягти ремісії судомного синдрому.

На рис. 6 наведено МР-томограму головного мозку пацієнтки віком 27 років з верифікованою за допомогою ПЛР ліквору і сироватки крові EBV і HHV-7 мікст-нейроінфекцією. Візуалізуються поодинокі невеликі гіперінтенсивні вогнища у білій ре-

човині потиличних часток головного мозку з обох боків, що розташовані перивентрикулярно (два ліворуч і один праворуч). Вогнище праворуч має видовжену форму і чіткіші контури (1), а лівобічні вогнища характеризуються неправильною формою, неоднорідністю і розмитими контурами у зв'язку з перифокальним набряком (2). Крім того, відзначаються типові дифузні зміни: ознаки лейкоареозу навколо передніх (3) і задніх рогів (4) бокових шлуночків та початкової атрофії скроневих часток (5).

Єдиними проявами хвороби були прогресуючі когнітивні розлади і судомний синдром у вигляді генералізованих тоніко-клонічних припадків. Захворіла під час вагітності, коли, як відомо, відбувається фізіологічна імуносупресія для запобігання передчасній реалізації імунної реакції відторгнення плоду, що містить чужорідні для материнського організму антигени. На EEG спостерігали епілептичну біоелектричну активність у відведеннях від тім'яно-потиличних відділів, що відповідало локалізації вогнищевого ураження мозку, візуалізованого на МР-томограмах. В імунограмах виявлено дефіцит клітинної ланки природженого та набутого імунітету. Досягнуто виразного позитивного впливу з індукцією ремісії судомного синдрому внаслідок проведення комбінованого протівірусного та імунотропного лікування за допомогою валацикловіру, препаратів α -інтерферонів та поліоксидонію.

На рис. 7 представлено МР-зображення подинного вогнища з посиленням сигналом у задньому відділі лобної частки справа (1). З іншого боку видно майже симетрично розташоване дрібне гіперінтенсивне вогнище (2). Крім того, зафіксовано типові додаткові ознаки, які мають місце при персистуючій нейроінфекції: початкові ознаки атрофії скроневих часток (3), гіпертрофію судинних шлуночкових сплетень (4) та асиметрію лікворних шляхів (5).

За допомогою ПЛР ліквору у цього пацієнта вдалося верифікувати HHV-7 нейроінфекцію. Єдиними проявами інфекції були рецидивуючий субфебрилітет, відчуття нездужання і часті генералізовані епіприпадки.

МР-діагностика герпесвірусних нейроінфекцій у пацієнтів з первинно скомпрометованим головним мозком

При аналізі МР-томограм, отриманих у пацієнтів, які в минулому перенесли різні хвороби ЦНС, можуть виникнути значні труднощі щодо правильної інтерпретації даних нейровізуалізаційних знімків у зв'язку з формуванням нетипової картини внаслідок нашарування ознак нейроінфекції на залишкові явища перенесених у минулому органічних уражень головного мозку. Ретельний аналіз анамнестичної інформації та порівняння отриманих результатів нейровізуалізації з попередніми МР-томограмами дають змогу здійснити адекватної діагностичний пошук у таких ситуаціях.



Рис. 6. МРТ в режимі FLAIR в аксіальній проекції головного мозку хворої 27 років з підтвердженою EBV та HHV-7 мікст-нейроінфекцією та переважним ураженням потиличної частки мозку (пояснення в тексті)

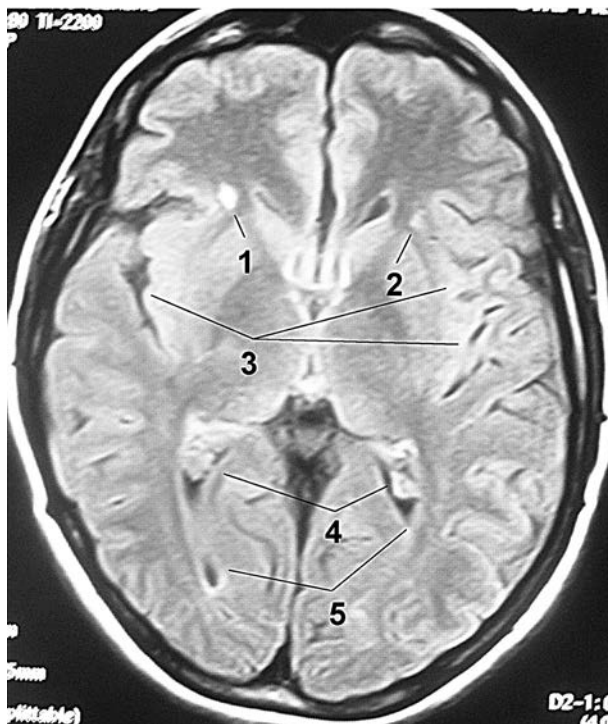


Рис. 7. МРТ у режимі FLAIR в аксіальній проекції головного мозку пацієнта з HHV-7-нейроінфекцією з подинними осередками в лобній частці мозку (пояснення в тексті)

Перенесені в минулому нейроінфекції асоціюються з підвищеним ризиком розвитку герпесвірусного ураження мозку в майбутньому. З одного боку, бактеріальна нейроінфекція може бути симптомом імунodefіцитної хвороби, яка в подальшо-

му опосередковуватиме реактивацію латентних герпесвірусних агентів, а з другого — внаслідок менінгіту або абсцесу мозку у первинно імунокомпетентної людини можливе формування порушення місцевого імунітету ЦНС, що погіршує імунний нагляд за латентними патогенами.

На рис. 8 наведено МР-томограму пацієнта, в якого у минулому виник отогенний пневмококовий абсцес скроневої частки мозку, з приводу чого було виконано дренуючу нейрохірургічну операцію. Через 7 років після нейроінфекції у хворого відзначено появу частих генералізованих судомних нападів, схильних до серійності та рефрактерних до низки антиконвульсантів. На підставі виявлення порушеного співвідношення вмісту сироваткових і лікворних специфічних антитіл верифіковано HHV-6-нейроінфекцію. Після курсу противірусного та імунотропного лікування досягнуто зниження частоти епілептичних випадків майже вдвічі без зміни дози застосовуваного протисудомного препарату. Ефективність специфічного лікування нейроінфекції може бути одним із критеріїв правильності встановлення діагнозу у складних випадках. Різке погіршення стану у хворих, які перенесли в минулому верифіковані нейроінфекції, має бути підставою для настороженості щодо реактивації латентного інфекційного агента і проведення додаткового діагностичного пошуку. Тільки такий підхід може забезпечити своєчасне виявлення герпесвірусних уражень мозку у складних для діагностики випадках.

На МРТ візуалізовано неправильної форми гіперінтенсивне вогнище у лівій скроневої частці мозку, що є результатом фіброзування ураженої тканини в зоні перенесеного отогенного пневмококового абсцесу (1). Чітко видно деформацію і зміщення шлуночкової системи мозку в бік фіброзно-дистрофічного процесу (позначено квадратом). Знімок відображує стан тканини мозку хворого після виконання дренуючого нейрохірургічного втручання і приєднання персистуючої HHV-6-нейроінфекції, яка розвинулася, ймовірно, у зв'язку з постінфекційним порушенням місцевого імунітету.

Згідно з теорією мікродизонтогенезу походження ідіопатичної епілепсії пояснюють наявністю вогнищ ектопічно розташованих нейронів, які є джерелом аномальної біоелектричної активності у зв'язку з деаферентаційною гіперчутливістю. Так, С. Sarkar та співавт. при патоморфологічному дослідженні зразків тканини мозку 153 хворих на рефрактерну темпоральну епілепсію, яким було виконано лікувальну лобарну резекцію, виявили наявність вогнищ мікродизонтогенезу у 15 % випадків [51]. Однак недостатньо вивченими залишаються причини тривалого безсимптомного збереження ектопічних ділянок мозкової тканини, як і умови, що призводять до дебюту епілепсії у таких пацієнтів. На рис. 9 наведено МР-томограму головного

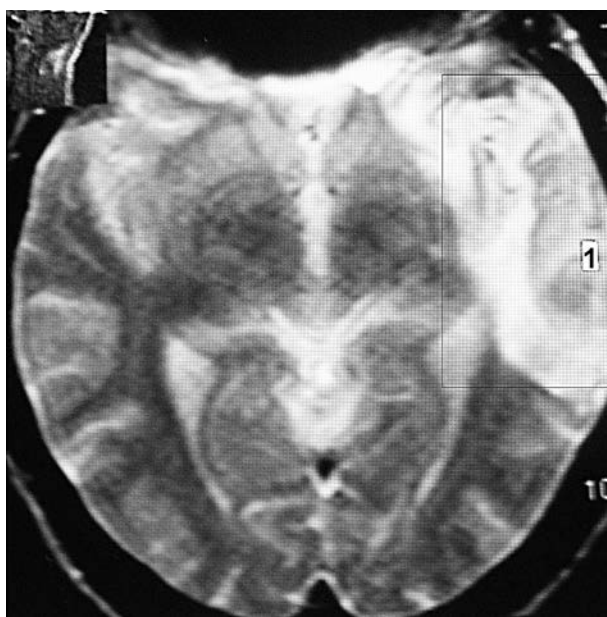


Рис. 8. МРТ в T2-33 в аксіальній проекції головного мозку пацієнта з персистуючою HHV-6-нейроінфекцією, в якого в минулому виник пневмококовий абсцес скроневої доли мозку (пояснення в тексті)



Рис. 9. МРТ в T2-33 в аксіальній проекції головного мозку пацієнтки з ознаками мікродизонтогенезу мозку, в якій проваючим чинником дебюту епілепсії була персистуюча HHV-6 нейроінфекція (пояснення в тексті)

мозку хворої, яка страждала на рефрактерну генералізовану епілепсію. На представленій аксіальній МР-томограмі, виконаній у T2-33, візуалізується вогнище мікродизонтогенезу (субependимної гетеротопії сірої речовини) з латерального боку зад-

нього рогу бокового шлуночка ліворуч розміром 33×10×20 мм, позначене квадратом (1), що призводить до локальної деформації шлуночкової системи. Крім того, видно ознаки розширення церебральних периваскулярних просторів (2). До приєднання персистуючої HHV-6 нейроінфекції зазначене вогнище було безсимптомним, а після цього спричинило розвиток рефрактерного судомного синдрому.

Судомні припадки у цієї пацієнтки дебютували лише у 20-річному віці після тяжкої ГРВІ. Нам вдалося верифікувати персистуючу HHV-6 нейроінфекцію за порушеним співвідношенням вмісту сироваткових та лікворних антитіл. Проведення противірусної та імунотропної терапії дало змогу досягнути ремісії судомного синдрому. Приєднання герпесвірусної нейроінфекції може бути чинником, який зумовлює клінічну маніфестацію ектопічних вогнищ, сформованих унаслідок порушеного внутрішньоутробного розвитку тканини мозку.

Сьогодні розглядають такі можливі причини зазначеного негативного впливу герпесвірусних агентів: індукція локальної запальної реакції у відповідь на персистуючий патоген [15], вірусіндуковане посилення вивільнення глутамату [25] або реалізація гуморальної імунної відповіді з синтезом анти-GluR3-автоантитіл [34, 45].

Як зазначалося вище, інфікування герпесвірусами в перші три місяці внутрішньоутробного розвитку може призвести до виразної енцефаломалії з формуванням великих кіст у мозковій тканині. У таких пацієнтів підвищений ризик реактивації латентних герпесвірусів протягом постнатального онтогенезу, що може зумовити додаткове пошкодження первинно скомпрометованого головного мозку. На нашу думку, такі пацієнти потребують спеціального спостереження для своєчасного виявлення подібних ускладнень. Оцінка імунного статусу має посідати важливе місце у такому моніторингу, оскільки імуносупресія є типовим провокуючим чинником реактивації латентних вірусних агентів. На рис. 10 наведено МРТ головного мозку пацієнтки з гострим геморагічним менінгоенцефалітом, що став причиною тяжкого рефрактерного судомного синдрому і розвинувся на тлі великої природженої кісти лівої півкулі головного мозку, яка, ймовірно, є наслідком внутрішньоутробного інфікування. В лівій півкулі головного мозку візуалізовано велике кулясте гіперінтенсивне об'ємне утворення діаметром 5,3 см, що є енцефалітичним вогнищем, просоченим кров'ю (1), навколо якого відзначається півмісяцева зона зниженого сигналу, що є деформованою енцефалітичним вогнищем природженою кістою мозку, заповненою ліквором (2). З іншого боку, відзначається поздовжня гіперінтенсивна ділянка, яка є зображенням субдуральної гематоми (3). Діагноз енцефаліту підтверджений інтраопераційно.

МР-ознаки церебральних васкулітів, спричинених герпесвірусами

Васкуліт церебральних судин є одним із характерних проявів герпесвірусної нейроінфекції, однак така форма інфекційного ураження ЦНС рідко діагностується. Хоча найкраще вивчена так звана VZV-васкулопатія, на практиці частіше трапляються випадки васкуліту, спричиненого вірусом Епштейна — Барр і вірусами герпесу 6-го і 7-го типів. Виділяють два типи уражень, зумовлених VZV, — односторонній гранулематозний артеріїт великих судин та багатовогнищеву васкулопатію дрібних судин. Клінічними проявами церебрального васкуліту, спричиненого HHV4, HHV6 та HHV7, який перебігає здебільшого за типом багатовогнищеві васкулопатії дрібних судин, є стійка цефалгія, субфебрилітет, прогресуючі когнітивні порушення, зміна особистості та судомний синдром. Ураження пірамідних шляхів відзначають не більше ніж у третини пацієнтів, причому здебільшого реєструють симптоми пірамідної недостатності або легкого геміпарезу. На МР-томограмах відзначають множинні гіперінтенсивні вогнища у білій речовині обох півкуль, які є результатом ішемічного ушкодження тканини мозку. Особливістю є переважна локалізація вогнищ посиленого сигналу в перехідній зоні білої речовини, яка розміщується на межі з сірою, що зумовлено рясною васкуляризацією мозку в цій ділянці. При розсіяному склерозі, навпаки, вог-

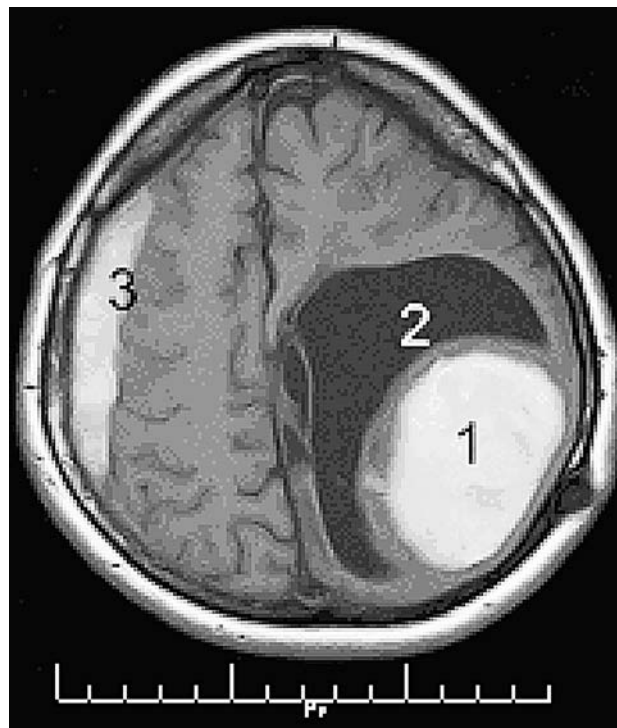


Рис. 10. МРТ у режимі FLAIR в аксіальній проекції головного мозку пацієнтки з реактивованою HSV-1-нейроінфекцією на тлі залишкових явищ перенесеної внутрішньоутробної інфекції (пояснення в тексті)

нища демієлінізації розташовуються переважно перивентрикулярно, а в клініці переважають ознаки атаксії і рухових розладів, причому судомний синдром трапляється не частіше ніж у 20 % випадків.

На рис. 11 наведено МР-томограму пацієнта 40 років з церебральною васкулопатією, спричиною вірусом герпесу 1-го типу. Візуалізуються множинні вогнища посиленого сигналу в білій речовині обох великих півкуль головного мозку діаметром від 2 до 8 мм з тенденцією до переважної локалізації в межовій зоні з сірою речовиною (1 і 2) без ознак об'ємного впливу і перифокального набряку, що є типовою ознакою герпесвірусних васкулітів дрібних судин. Осередки ішемії мають різний розмір — від точкових до таких, що мають діаметр 0,6—0,8 см, і в даному випадку розташовані переважно в лівій півкулі. Відзначаються ознаки перивентрикулярного свічення (3) та асиметрії шлуночкової системи (4). Крім того, візуалізовано початкові ознаки атрофії мозку, зокрема — поглиблення кіркових борозен (5) і розширення конвексимальних лікворних шляхів (6). В клініці у цього хворого спостерігали судомний синдром, виразні прогресуючі когнітивні розлади та зміну особистості, внаслідок яких хворий втратив працездатність.

У ранньому дитинстві переніс фебрильні судоми. В 33 роки дебютувала епілепсія у вигляді вегетативних епіприпадків, які супроводжуються зміною свідомістю, відчуттям дискомфорту в епігастрії, серцебиттям, тремтінням в тілі і тривають близько 2—3 хв. На ЕЕГ зареєстрована епілетична біоелектрична активність у відведеннях від

скроневих часток мозку. Протягом життя аномально часто хворів на ангіни, фарингіти, ГРВІ, рецидиви лабіального герпесу (понад 10 за рік), що свідчило про скомпрометованість імунної системи. В імунограмі відзначається дефіцит клітинної ланки адаптивного імунітету. При ПЛР дослідження слини верифіковано персистуючу EBV-інфекцію з високим вірусним навантаженням на організм (1440 копій ДНК у пробі).

Для лікування цього пацієнта недостатньо монотерапії ацикловіром. Якщо будуть збережені імунні розлади, то існуватиме ризик реактивації наявної персистуючої вірусної інфекції Епштейна — Барр, яка нечутлива до ацикловіру.

На рис. 12 наведено МР-томограму головного мозку пацієнта з васкулопатією церебральних судин Епштейна — Барр вірусної етіології. Візуалізуються множинні дрібні вогнища посиленого сигналу в білій речовині півкуль з тенденцією до розташування в межовій зоні з сірою речовиною справа (1) і зліва (2). У лівій півкулі виявлено вогнище локальної атрофії мозку (позначено квадратом). Також виявлено лейкоареоз навколо передніх рогів бокових шлуночків з обох боків (3), гіпертрофію судинних шлуночкових сплетень (4) та асиметрію лікворної системи (5).

У клінічній картині мали місце субфебрилітет, стійкий головний біль, безсоння, емоційно-вольові розлади, однак на перший план виходили саме ознаки виразного когнітивного зниження і судомний синдром у вигляді генералізованих тоніко-клонічних припадків. Хворому вдалося верифікувати зазначену нейроінфекцію тільки на підставі поруше-



Рис. 11. МРТ в режимі FLAIR в аксіальній проекції головного мозку пацієнта 40 років з церебральною васкулопатією HSV-1-етіології (пояснення в тексті)

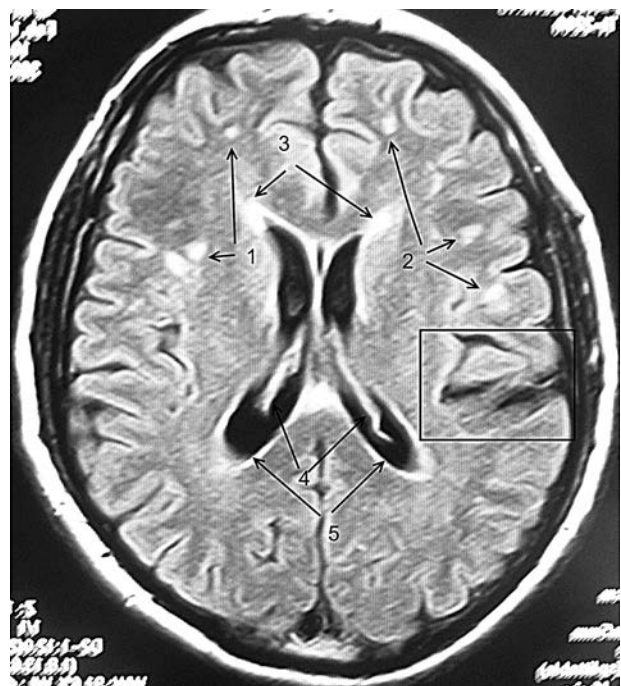


Рис. 12. МРТ у режимі FLAIR в аксіальній проекції головного мозку пацієнта з церебральною EBV-васкулопатією (пояснення в тексті)

ного співвідношення вмісту сироваткових і лікворних специфічних антитіл, оскільки результати ПЛР дослідження ліквору виявилися негативними. Віруси Епштейна—Барр та герпесу 6-го типу активно репродукувалися в слинних залозах, що було зафіксовано за допомогою ПЛР слини, де ідентифіковано ДНК цих збудників у великій кількості.

Інші МР-симптоми при герпесвірусних нейроінфекціях

Симптоми ураження менінгеальних оболонок можуть бути єдиними клінічними й нейровізуалізаційними ознаками герпесвірусної нейроінфекції, причому у разі гострої інфекції відзначають прояви менінгіту, а у разі хронічної — лептоменінгеального фіброзу. Ускладненням цих процесів є лікворно-гіпертензійний синдром з формуванням картини гідроцефалії. Вірус потрапляє в мозкові оболонки або гематогенним шляхом або периневрально вздовж трійчастого нерва, що іннервує тверду мозкову оболонку передньої і середньої черепної ямки. На рис. 13 наведено МР-томограму головного мозку хворого, який переніс гострий пахіменінгіт HSV-1-етіології. Візуалізовано розширення субарахноїдальних просторів по конвексимальній поверхні обох великих півкуль головного мозку, в середньому до 0,8 см. Сигнал від зони виявленої аномалії збігається за інтенсивністю з таким від ліквору. Це свідчить про наявність зовнішньої гідроцефалії.

Клінічними проявами персистуючої нейроінфекції були гіпертермія, стійкий інтенсивний головний біль і генералізовані судомні припадки.

Лептоменінгеальний фіброз є частою знахідкою як у хворих, які перенесли гострі форми герпесвірусного ураження мозку в минулому, так і у пацієнтів з хронічною нейроінфекцією, тому проведення молекулярно-генетичних досліджень є вкрай важливим для виключення тривалої персистенції вірусного агента в тканині мозку у таких випадках. На рис. 14. наведено МР-томограму головного мозку хворого віком 25 років, у якого мали місце стійка цефалгія з періодичною нудотою, прогресивне когнітивне зниження і зміна особистості. Візуалізуються ознаки лептоменінгеального фіброзу, який розвинувся внаслідок хронічної HHV-6-нейроінфекції, яка була підтверджена на підставі порушеного співвідношення вмісту сироваткових і лікворних специфічних антитіл. Зокрема, виявлено посилений сигнал від оболонок, звуження та нерівномірність висоти заповнених ліквором конвексимальних просторів за рахунок процесів фіброзування. Такі зміни призводять до розвитку клінічно значущих ліквородинамічних порушень, які частіше за все виявляються у вигляді характерного цефалгічного синдрому.

У хворого верифіковано неуточнену спадкову імунodefіцитну хворобу, пов'язану з дефектом клітинної ланки імунітету (порушена цитотоксичність мононуклеарів). Крім зазначених ознак, у пацієнта

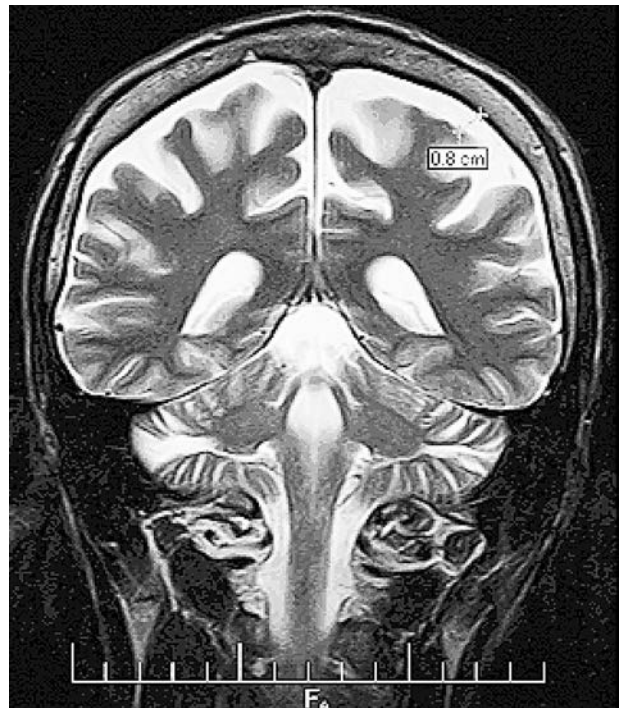


Рис. 13. МРТ в T2-33 у фронтальній проекції головного мозку хворого з явищами зовнішньої гідроцефалії, який страждав на HSV-1-нейроінфекцію

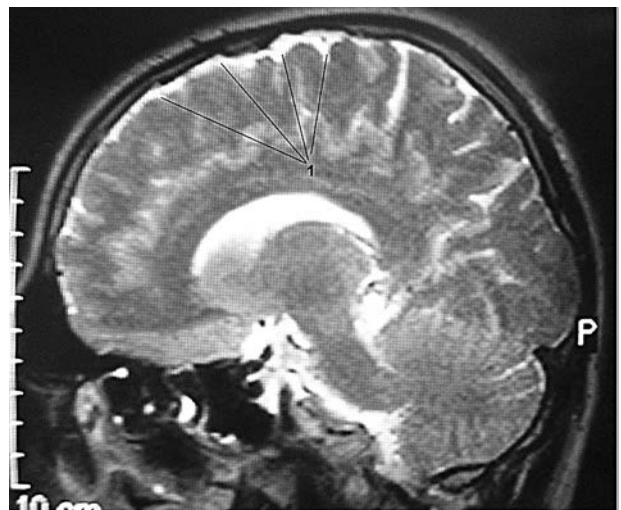


Рис. 14. МРТ головного мозку в T2-33 у сагітальній проекції, що демонструє ознаки лептоменінгеального фіброзу у хворого з хронічною HHV-6-нейроінфекцією

з дитинства мали місце аномально часті ГРВІ, ангіни, бронхіти, пневмонії. Одночасно з клінічною симптоматикою нейроінфекції спостерігалася стійка діарея за типом спруподібного синдрому зі схудненням і ознаками вторинних гіповітамінозів.

Проникнення HSV-1 у мозок за допомогою периневральної міграції вздовж волокон нюхового нерва пояснює переважне ураження медіальних відділів скроневих часток у разі гострих нейроінфекцій, спричинених цим вірусом, адже саме у цій зоні розташована центральна частина нюхового аналіза-

тора [16, 62]. Периневральна міграція при HHV-6-нейроінфекції досі не була виявлена в клініці та експерименті, однак аналогічне вибіркоче ураження скроневих часток при гострих формах цієї нейроінфекції дає підставу припустити подібний шлях зараження мозку [18, 29]. Також стало відомо, що у хворих з персистуючою HHV-6-нейроінфекцією єдиною нейровізуалізаційною знахідкою є гіпокампальний склероз або атрофія скроневих часток, що може призводити до появи симптомів так званої мезіальної скроневої епілепсії. Переважна атрофія медіальних відділів скроневих часток при хворобі Альцгеймера привернула увагу клініцистів до проблеми можливої асоціації цієї тяжкої нейродегенеративної хвороби з персистуючою герпесвірусною нейроінфекцією [4, 36] Тим більше, що у хворих з ідентифікованою ДНК HSV-1 у церебральних біоптатах виявлено посилену експресію аполіпопротеїну E (apoE e4), який асоціюється з підвищеним ризиком розвитку хвороби Альцгеймера в похилому віці [9]. Питання щодо такої асоціації ще остаточно не вирішено, проте є низка наукових праць, що вказують на ідентифікацію ДНК HSV-1 у зонах сенильних бляшок у хворих з підтвердженою хворобою Альцгеймера [36].

Слід приділяти увагу стану скроневих часток мозку у хворих з клінічними симптомами і результатами молекулярно-генетичних досліджень, що свідчать про наявність герпесвірусної нейроінфекції, оскільки у таких пацієнтів часто відзначають передчасну появу ознак атрофічного процесу в темпоральних ділянках, що полягають у зменшенні об'єму скроневих часток, поглибленні темпоральних борозен і зменшенні розміру відповідних звин, а також розширенні сильвієвої борозни. На рис. 15 наведено МР-томограму пацієнта віком 17 років з підтвердженою за допомогою ПЛР ліквору герпесвірусною HHV-6-нейроінфекцією. Візуалізуються ознаки фокальної двобічної атрофії скроневих часток головного мозку (позначено квадратами), що може бути розцінено як ознака персистуючої герпесвірусної інфекції за наявності відповідної клінічної симптоматики і позитивних результатів вірогідних методів ідентифікації інфекції.

Місце МРТ у сучасному алгоритмі діагностики герпесвірусних нейроінфекцій людини

МРТ є методом вибору при проведенні нейровізуалізації у хворих з герпесвірусними інфекціями ЦНС. Дослідження, виконані в T2-33, дифузійно-зваженому і FLAIR-режимах, що демонструють гіперінтенсивні вогнища ураження мозкової тканини, є найбільш інформативними для верифікації різних церебральних пошкоджень, опосередкованих герпесвірусними агентами. Ці вогнища можуть бути результатом прямої цитопатичної дії вірусів, як це має місце при гострому HSV-1-енцефаліті, однак найчастіше вони є наслідком цитотоксичної імунної відпові-

ді щодо інфікованих нейронів і клітин глії, локальної запальної реакції в місці репродукції інфекційного агента, ішемії внаслідок церебрального васкуліту або вірусіндукованого демієлінізуючого процесу, як це зазвичай має місце при нейроінфекціях, спричинених VZV, EBV, CMV, HHV-6 і HHV-7, що характеризуються обмеженою прямою цитопатичною дією. Інструментальні симптоми атрофії мозку, фокальної атрофії гіпокампа і скроневих часток, лептоменінгального фіброзу, деформації порожнин лікворної системи, гіпертрофії шлуночкових судинних сплеть, кальцинатів, кіст та лейкоареозу є частими, однак недостатньо специфічними ознаками герпесвірусної нейроінфекції, які потрібно враховувати при інтерпретації нейровізуалізаційних знімків.

Судоми можуть бути єдиним клінічним проявом інфекційного ураження ЦНС, тому методи нейровізуалізації мають принципово важливе значення для проведення адекватної диференційної діагностики між ідіопатичними і вторинними формами епілепсії, які потребують різної терапевтичної стратегії. Наявність гіпертермії та інших симптомів загальноінфекційного синдрому у пацієнта з гострою неврологічною симптоматикою може бути відправною точкою для діагностичного пошуку з метою верифікації герпесвірусної нейроінфекції за допомогою додаткових нейровізуалізаційних і молекулярно-генетичних досліджень. Однак ці вияви можуть бути відсутніми або стертими у пацієнтів з тяжкою імуносупресією у зв'язку з гіпореактивністю організму, тому проведення ПЛР ліквору з ви-

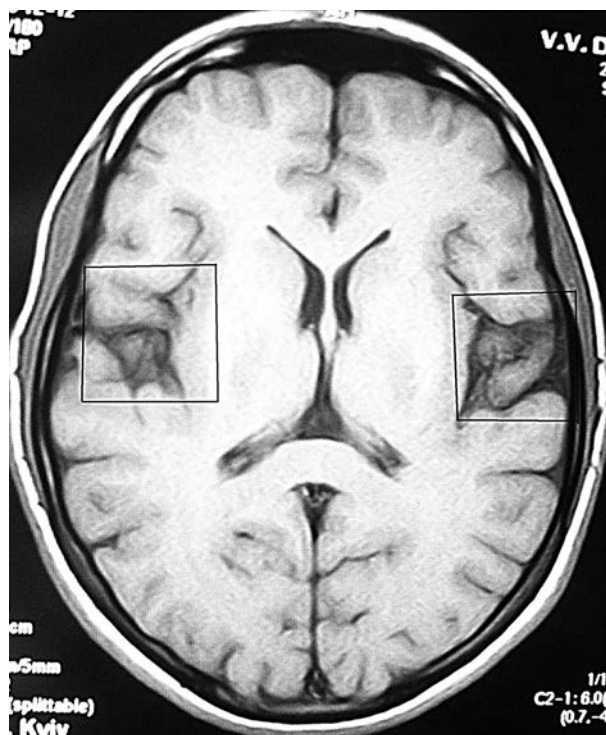


Рис. 15. МРТ в T1-33 в аксіальній проекції головного мозку пацієнта 17 років з початковими ознаками атрофії скроневих часток

доспецифічними праймерами герпесвірусів або використання належно спланованих серологічних досліджень можуть бути єдиним способом правильної діагностики герпесвірусного походження судомних випадків або прогресуючого когнітивного зниження в осіб молодого віку з імунodefіцитними хворобами [14]. Ідентифікація ДНК герпесвірусних агентів у цереброспінальній рідині є інформативним тестом для підтвердження діагнозу у зв'язку з високою чутливістю і специфічністю цього методу, однак слід пам'ятати, що можлива локальна репродукція патогену *in situ* без вивільнення віріонів до ліквору [10, 24], що зумовлює хибнонегативні результати ПЛР при вивченні спинномозкової рідини. В таких випадках тільки дослідження біопатів мозку або проведення порівняльних серологічних досліджень, які виявляють аномальне співвідношення концентрацій сироватко-

вих і лікворних специфічних антитіл, дають змогу сформуванню правильного висновку щодо наявності церебрального інфекційного процесу [31].

Оцінка імунного статусу у пацієнтів з доведеною герпесвірусною нейроінфекцією є обов'язковою складовою раціонального діагностичного пошуку з огляду на опортуністичні властивості цих збудників і їхню потенційну здатність до індукції вторинної імуносупресії в зараженому організмі. Результати імунологічних досліджень не тільки пояснюють причину реактивації опортуністичних герпесвірусних агентів, а й можуть дати інформацію для вибору адекватної імунотропної терапії. В деяких випадках у пацієнтів можна діагностувати первинний імунodefіцит, що потребує перегляду терапевтичної стратегії.

Сподіваємося, що дані, наведені в цій публікації, сприятимуть підвищенню якості діагностики герпесвірусних нейроінфекцій в Україні.

Література

1. Amlie-Lefond C., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Mahalingam R. et al. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis // *Ann. Neurol.*— 1995.— Vol. 37.— P. 784—790.
2. Appelbaum E., Kreps S.I., Sunshine A. Herpes zoster encephalitis // *Am. J. Med.*— 1962.— Vol. 32.— P. 25—31.
3. Aurelius E., Johansson B., Skoldenber B., Forsgren M. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid // *J. Med. Virol.*— 1993.— Vol. 39.— P. 179—186.
4. Ball M.J. Limbic predilection in Alzheimer dementia: is reactivated herpesvirus involved? // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1982.— Vol. 9.— P. 303—306.
5. Bashkin H.J., Hedlund G. Neuroimaging of herpesvirus infections in children // *Pediatr. Radiol.*— 2008.— Vol. 38.— P. 949—963.
6. Bergstrom T. HHV 6, 7 and 8. Recently discovered herpesviruses explain the etiology of well-known diseases // *Lakartidningen.*— 1999.— Vol. 96.— P. 3161—3165.
7. Berti R., Brennan M.B., Soldan S.S. et al. Increased detection of serum HHV-6 DNA sequences during multiple sclerosis exacerbations and correlation with parameters of multiple sclerosis disease progression // *J. Neurovirol.*— 2002.— Vol. 8.— P. 250—256.
8. Birnbaum T., Padovan C.S., Sporer B. et al. Severe meningoencephalitis caused by herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 40.— P. 887—889.
9. Burgos I.S., Ramirez C., Sastre I., Valdivieso F. Effect of apolipoprotein on the cerebral load of latent herpes simplex virus type 1 DNA // *J. Virol.*— 2006.— Vol. 80.— P. 5383—5387.
10. Casas I., Pozo F., Trallero G. et al. Viral diagnosis of neurological infection by RT multiplex PCR: a search for entero- and herpesviruses in a prospective study // *J. Med. Virol.*— 1999.— Vol. 57.— P. 145—51.
11. Casrouge A., Zhang S.Y., Eidenschen C. et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency // *Science.*— 2006.— Vol. 314.— P. 308—12.
12. Cendes F. Febrile seizure and mesial temporal sclerosis // *Curr. Opin. Neurol.*— 2004.— Vol. 17.— P. 161—164.
13. Cermelli C., Berti R., Soldan S.S. et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection // *J. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 187.— P. 1377—1387.
14. Cinque P., Cleator G.M., Weber T. et al. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 61.— P. 339—345.
15. Crespel A., Coubes P., Rousset M.C. et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis // *Brain Res.*— 2002.— Vol. 952 (2).— P. 159—169.
16. Davis L.E., Johnson R.T. An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis? // *Ann. Neurol.*— 1979.— Vol. 5.— P. 2—5.
17. Demmler G.J. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease // *Rev. Infect. Dis.*— 1991.— Vol. 13.— P. 315—329.
18. Dewhust S. Human herpesviruses type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system // *Herpes.*— 2004.— Vol. 11, suppl. 2.— P. 105A-111A.
19. Domingues R.B., Tsanaclis A.M., Pannuti C.S. et al. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples // *Clin. Infect. Dis.*— 1997.— Vol. 25.— P. 86—91.
20. Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections // *Neurology.*— Vol. 2003.— P. 61.— P. 1405—1411.
21. Dutt M.K., Johnston I.D. Computed tomography and EEG in herpes simplex encephalitis, their value in diagnosis and prognosis // *Arch. Neurol.*— 1982.— Vol. 39.— P. 99—102.
22. De Silva S.M., Mark A.S., Gilden D.H. et al. Zoster myelitis: improvement with antiviral therapy in two cases // *Neurology.*— 1996.— Vol. 47.— P. 929—31.
23. Ejima M., Tanaka H., Ueda M. et al. A case of chronic herpes encephalitis with myelodysplastic syndrome (MDS) // *Rinsho Shinkeigaku.*— 1994.— Vol. 34.— P. 246—49.
24. Fodor P.A., Levin M.J., Weinberg A. et al. Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF // *Neurology.*— 1998.— Vol. 51.— P. 554—59.
25. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N. et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy // *PLoS Med.*— 2007.— Vol. 4.— P. e180.
26. Fotheringham J., Jacobson S. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: potential mechanisms for virus-induced disease // *Herpes.*— 2005.— Vol. 12.— P. 3.
27. Galbusera A., Tagliabue E., Frigo M. et al. Isolated bilateral anterior optic neuritis following chickenpox in an immunocompetent adult // *Neurol. Sci.*— 2006.— Vol. 27.— P. 278—80.
28. Gamkrelidze N., Butsashvili M., Barbadze K., Kamkamidze G. Rare recurrence of seizures in children with episodes of febrile seizures associated with herpesvirus 6 infection // *Georgian Med. News.*— 2006.— Vol. 134.— P. 88—90.
29. Gewurz B.E., Marty F.M., Baden L.R., Katz J.T. Human herpesvirus 6 encephalitis // *Curr. Infect. Dis. Rep.*— 2008.— Vol. 10.— P. 292—299.
30. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes // *Herpes.*— 2004.— Vol. 11, suppl. 2.— P. 89—94A.
31. Gilden D.H., Bennett I.L., Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al. The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurologic disease produced by varicella zoster virus // *J. Neurol. Sd.*— 1998.— Vol. 159.— P. 140—144.
32. Gilden D.H., Kleinschmidt-DeMasters B.K., LaGuardia J.J. et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella zoster virus // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342.— P. 635—645.

33. Hausler M., Schaade L., Kemeny S. et al. Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children // *J. Neurol. Sci.*— 2002.— Vol. 195.— P. 111—116.
34. He X.P., Patel M., Whitney K.D. et al. Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells // *Neuron.*— 1998.— Vol. 20.— P. 153—163.
35. Hilt D.C., Buchholz D., Krumholz A. et al. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angitis: diagnosis and management approaches // *Neurol.*— 1983.— Vol. 14.— P. 543—553.
36. Itzhaki R.F., Lin W.R., Shang D. et al. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease // *Lancet.*— 1997.— Vol. 349.— P. 241—244.
37. Jay V., Hwang P., Hoffman H.J. et al. Intractable seizure disorder associated with chronic herpes infection. HSV1 detection in tissue by the polymerase chain reaction // *Childs Nerv. Syst.*— 1998.— Vol. 14.— P. 15—20.
38. Jee S.H., Long C.E., Schnabel K.C. et al. Risk of recurrent seizures after a primary human herpesvirus 6-induced febrile seizure // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 1998.— Vol. 17.— P. 43—48.
39. Karatas H., Gurer G., Pinar A. et al. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis // *J. Neurol. Sci.*— 2008.— Vol. 15.— P. 151—156.
40. Kennedy P.G. Viral encephalitis — causes, differential diagnosis and management // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 2004.— Vol. 75, suppl. 1.— P. 10—15.
41. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates // *Herpes.*— 2004.— Vol. 11, suppl. 2.— P. 65—76A.
42. Koskiniemi M., Piiparinen H., Mannonen L. et al. Herpes encephalitis is a disease of middle aged and elderly people: polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 60.— P. 174—78.
43. Kuusisto H., Hyoty H., Kares S. et al. Human herpes virus 6 and multiple sclerosis: a Finnish twin study // *Mult. Scler.*— 2008.— Vol. 14.— P. 54—58.
44. Lakeman F.D., Whitley R.J. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease // *J. Infect. Dis.*— 1995.— Vol. 171.— P. 857—63.
45. Levite M., Fleidervish I.A., Schwarz A. et al. Autoantibodies to the glutamate receptor kill neurons via activation of the receptor ion channel // *J. Autoimmun.*— 1999.— Vol. 13.— P. 61—72.
46. Liu J.Z., Brown P., Tselis A. Unilateral retrobulbar optic neuritis due to varicella zoster virus in a patient with AIDS: a case report and review of the literature // *J. Neurol. Sd.*— 2005.— Vol. 237.— P. 97—101.
47. Losada I., Pozo F., Tenorio A., Damaso D. Meningoencephalitis caused by HHV-6A in a previously healthy immunocompetent adult // *Med. Clin. (Barc).*— 2003.— Vol. 15.— P. 357.
48. Mock D.J., Powers J.M., Goodman A.D. et al. Association of human herpesvirus 6 with the demyelinating lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Neurovirol.*— 1999.— Vol. 5.— P. 363—373.
49. Nagel M.A., Forghani B., Mahalingam R. et al. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy // *Neurology.*— 2007.— Vol. 68.— P. 1069—1073.
50. Rein A.G. Temporal mesial sclerosis syndrome in epilepsy // *Neurologia.*— 1998.— Vol. 13.— P. 132—144.
51. Sarkar C., Sharma M.C., Deb P. et al. Neuropathological spectrum of lesions associated with intractable epilepsies: a 10-year experience with a series of 153 resections // *Neurol. India.*— 2006.— Vol. 54 (2).— P. 144—150.
52. Stefan A., Menotti L., Campadello-Fiume G. Biology and natural history of HHV 6 and 7 // *Herpes.*— 1999.— Vol. 6 (3).— P. 12—21.
53. Steiner I., Kennedy P.G.E., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster // *Lancet.*— 2007.— Vol. 6.— P. 1015—1028.
54. Steiner I., Biran I. Herpes simplex encephalitis // *Current. Treat. Opin. Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 4.— P. 491—499.
55. Steiner I., Nisipiano P., Wirguin I. Infections and the etiology of multiple sclerosis // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*— 2001.— Vol. 1.— P. 271—276.
56. Studahl M., Hagberg L., Rekabdar E., Bergstrom T. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gammaherpesviruses // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2000.— Vol. 32.— P. 237—248.
57. Swanborg R.H., Whittum-Hudson, Hudson A.P. Infectious agents and multiple sclerosis — are Chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved? // *Neuroimmunol.*— 2003.— P. 136.— P. 1—8.
58. Theodore W.H., Epstein L., Gaillard W.D. et al. Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy? // *Epilepsia.*— 2008.— Vol. 49.— P. 1828—1837.
59. Torre D., Speranza F., Martegani R. et al. Meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 in an immunocompetent adult patient: case report and review of the literature // *Infection.*— 1998.— Vol. 26.— P. 402—404.
60. Troy S.B., Blackburn B.G., Yeom K. et al. Severe encephalomyelitis in an immunocompetent adult with chromosomally integrated human herpesvirus 6 and clinical response to treatment with foscarnet plus ganciclovir // *Clin. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 47.— P. 93—96.
61. Tuke P.W., Hawke S., Griffiths P.D., Clark D.A. Distribution and quantification of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis and control brains // *Mult. Scler.*— 2004.— Vol. 10.— P. 355—359.
62. Twomey I.A., Barker C.M., Robinson G., Howell D.A. Olfactory mucosa in herpes simplex encephalitis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 1979.— Vol. 42.— P. 983—987.
63. Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system // *Herpes.*— 2004.— Vol. 11, suppl. 2.— P. 120A—127A.
64. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.*— 2004.— Vol. 17.— P. 243—246.
65. Whitley R., Arvin A., Prober C. et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections // *N. Engl. J. Med.*— 1991.— Vol. 324.— P. 450—454.
66. Yamashita N., Morishima T. HHV-6 and seizures // *Herpes.*— 2005.— Vol. 12.— P. 46—49.
67. Zerr D.M., Yeung L.C., Obrigewitch R.M. et al. Case report: primary human herpesvirus-6 associated with an afebrile seizure in a 3-week-old infant // *J. Med. Virol.*— 2002.— Vol. 66.— P. 384—387.

В.Е. КАЗМИРЧУК, Д.В. МАЛЬЦЕВ, Г.М. ЗИЛЬБЕРБЛАТ,
Ю.И. ИЛЮК, В.Ф. ГРИЦИК, Я.Я. НЕДОПАКО, Н.М. МАКОМЕЛА,
Л.Р. ЗАБУДСКАЯ, Ю.И. ЯЩУК, А.С. ЗАКОМОРНЫЙ

Магнитно-резонансная томография в диагностике хронической герпесвирусной нейроинфекции, ассоциированной с эпилептическими припадками

Магнитно-резонансная томография является методом выбора при проведении нейровизуализации у больных с герпесвирусными инфекциями ЦНС. Исследования, выполненные в режиме T2-VI, диффузионно-взвешенном и FLAIR-режимах, демонстрирующие гиперинтенсивные очаги поражения мозговой ткани, являются наиболее информативными для верификации разнообразных церебральных повреждений, опосредованных герпесвирусными агентами. Эти очаги могут быть результатом цитопатического воздействия вирусов, как это имеет место при остром HSV-1-энцефалите, однако чаще всего они являются следствием ци-

тотоксического иммунного ответа по отношению к инфицированным нейронам и клеткам глии, локальной воспалительной реакции в месте репродукции инфекционного агента, ишемии вследствие церебрального васкулита или вирус-индуцированного демиелинизирующего процесса, как это наблюдается при нейроинфекциях, вызванных VZV, EBV, CMV, HHV-6 и HHV-7. Инструментальные симптомы атрофии мозга, фокальной атрофии гиппокампа и височных долей, лептоменингеального фиброза, деформации полостей ликворной системы, гипертрофии желудочковых сосудистых сплетений, кальцинатов, кист и лейкоареоза также следует учитывать при комплексном анализе результатов нейровизуализационных снимков. Судороги могут быть единственным клиническим проявлением инфекционного поражения ЦНС, поэтому методы нейровизуализации имеют важное значение для проведения адекватной дифференцированной диагностики между идиопатическими и вторичными формами эпилепсии. Проведение полимеразной цепочечной реакции (ПЦР) ликвора с видоспецифическими праймерами герпесвирусов или использование правильно спланированных серологических исследований в ряде случаев является единственным способом адекватной диагностики герпесвирусного происхождения имеющихся судорожных припадков или резкого когнитивного снижения у лиц молодого возраста с иммунодефицитными болезнями. Идентификация ДНК герпесвирусных агентов в цереброспинальной жидкости является информативным тестом для подтверждения диагноза в связи с высокой чувствительностью и специфичностью данного метода, однако возможность локальной репродукции патогена *in situ* без высвобождения вирионов в ликвор иногда обуславливает ложноотрицательные результаты ПЦР при исследовании спинномозговой жидкости. В таких случаях только сравнительные серологические исследования, обнаруживающие аномальное соотношение концентраций сывороточных и ликворных специфических антител, позволяют сформировать правильное суждение о наличии церебрального инфекционного процесса. Оценка иммунного статуса у пациентов с доказанной герпесвирусной нейроинфекцией является обязательной составляющей рационального диагностического поиска. Результаты иммунологических исследований не только объясняют причину реактивации оппортунистических герпесвирусных агентов, но и могут дать полезную информацию для выбора адекватной иммуномодулирующей терапии болезни.

Ключевые слова: герпесвирусные нейроинфекции, магнитно-резонансная томография, эпилепсия.

V.E. KAZMIRCHUK, D.V. MALTSEV, G.M. ZILBERBLAT,
Ya.I. ILIUK, V.F. GRYTSYK, Ya.Ya. NEDOPAKO, N.M. MAKOMELA,
L.R. ZABUDSKA, Yu. I. YASCHUK, O.S. ZAKOMORNYI

Magnetic-resonance tomography in the diagnosis of chronic herpesvirus neuroinfection complicated with seizures

Magnetic-resonance tomography is a method of choice at performing neurovisualization in patients having herpesvirus infections of the CNS. The investigations conducted in T2, diffuse-weighting and FLAIR modes, displaying the hyperintensive foci of the affected brain tissue, are the most informative for verification of the diverse cerebral lesions mediated by herpesvirus agents. These foci may be the result of the direct cytopathic virus action as it is with acute HSV-1 encephalitis. However most often they occur as a consequence of cytotoxic immune response in respect to glia's infected neurons and cells, as well as of a local inflammatory reaction in place of the infectious agent's reproduction and ischemia arising on account of cerebral vasculitis or the virus-induced demyelination as it is observed with neuroinfections, caused by VZV, EBV, CMV, HHV-6 and HHV-7. The symptoms of the brain atrophy, focal atrophy of hippocampus and temporal lobes, as well as leptomeningeal fibrosis, deformed liquor system cavities, hypertrophy of the ventricles vascular plexuses, calcified foci, cysts and leukoareosis, registered by instrumental examinations, should be also taken into account when making the all round analysis of neurovisualization pictures. The cramps may be a single clinical manifestation of the CNS infectious lesion therefore neurovisualization methods are of great importance for making the adequate differential diagnosis between the idiopathic and secondary epilepsy forms. Performing the PCR of liquor with species-specific herpesviruses primers or the use of the correctly designed serologic examinations in a number of cases are the only methods possible to adequately diagnose the herpesvirus origin of the present cramp fits or a sharp cognitive impairment in young people with immunodeficiency diseases. The identification of herpesvirus agents' DNA in cerebrospinal fluid is an informative test to confirm the diagnosis in view of a highly sensitive and specific character of this method. However the possibility for the pathogen's local reproduction *in situ* without the virions being released into the liquor sometimes conditions the pseudonegative PCR results when carrying out the investigation of cerebrospinal fluid. In such cases the comparative serologic examinations only, determining the abnormal concentrations ratio of the serum and liquor specific antibodies, allow one to form the correct opinion as for the presence of cerebral infectious process. The assessment of immunological status in patients with the proved herpesvirus neuroinfection is a compulsory constituent of an efficient diagnostic search. The results of immunological investigations not only explain the reason for reactivation of opportunistic herpesvirus agents but can also provide useful information to choose the adequate immunotropic disease therapy.

Key words: herpesvirus neuroinfection, magnetic-resonance tomography, epilepsy.



С.М. ВИНІЧУК¹, С.В. РОГОЗА²

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

²Александровская клиническая больница, Киев

Мозговой кровотока, метаболизм перигематомы и нейропротекторная стратегия после внутримозгового кровоизлияния

В обзоре анализируются результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет, интерпретируются механизмы развития гипоперфузии и гипометаболизма в перигематомной мозговой ткани после острого внутримозгового кровоизлияния. Использование современных методов нейровизуализации не обеспечило убедительной доказательной базы относительно наличия вокруг гематомы маркера ишемии — ишемической пенумбры. Перигематомная гипоперфузия рассматривается как следствие митохондриальной дисфункции, снижения метаболической потребности в кислороде, а не как признак ишемической полутени. Для восстановления функции нейронов метаболической пенумбры после кровоизлияния обосновывается необходимость нейропротекции перигематомной мозговой ткани.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, мозговой кровотока, метаболизм, повреждение ткани перигематомы, нейропротекция.

Изучение особенностей мозговой перфузии и энергетического метаболизма в области, непосредственно окружающей гематому после внутримозгового кровоизлияния (ВМК), имеет важное значение для идентификации повреждения ткани головного мозга как потенциальной цели терапевтического вмешательства. Именно эта зона привлекает внимание исследователей, ибо в ней возникают вторичные прогрессирующие нарушения.

В проведенных за последнее десятилетие экспериментальных и клинических исследованиях дискуссия в основном фокусировалась на вопросе наличия вокруг внутримозговой гематомы (ВМК) прогрессирующего повреждения ткани — ишемической полутени (пенумбры), имеющей важное клиническое значение для определения стратегии лечения и осуществления контроля за допустимым уровнем снижения артериального давления у пациентов [5, 11, 13, 16, 18, 27, 35, 39, 50, 52]. Детальный анализ публикаций свидетельствует об отсутствии единого мнения по данному вопросу.

Результаты ранее проведенных исследований на экспериментальных моделях острого ВМК у жи-

вотных свидетельствуют о снижении мозгового кровотока (МК) на участке, непосредственно окружающем ВМК [21, 27, 48]. Причины гипоперфузии оставались неясными. Была выдвинута гипотеза, что перигематомная область гипоперфузирована вследствие микроваскулярной компрессии вокруг сгустка крови, что приводит к формированию ишемии и цитотоксического отека [27]. Аналогичная гипоперфузия ткани в пределах зоны перигематомы визуализировалась и у пациентов с острым ВМК [15, 26, 30, 32, 50]. Однако информация, полученная на основании измерения лишь показателей МК, не позволяла интерпретировать перигематомное уменьшение перфузии как признак ишемической пенумбры, проявления ишемии ткани мозга [50]. Низкий МК мог быть следствием сниженной метаболической потребности поврежденной ткани мозга в кислороде (дишиз), а не признаком ишемической пенумбры [35]. Поэтому для идентификации выявленных перфузионных расстройств в перигематомной области необходимо учитывать другие маркеры ишемии — показатели нейронального метаболизма: скорость це-

ребрального метаболизма кислорода (СЦМ_{О₂}), фракцию экстракции кислорода (ФЭК), скорость церебрального метаболизма глюкозы (СЦМ_{glу}) [31].

Мозговой кровоток перигематомной области

Как известно, в физиологических условиях МК тесно взаимосвязан с общим усвоением тканью мозга кислорода, которое определяется как СЦМ_{О₂} и составляет 3,3—3,5 мл на 100 г мозга в 1 мин. ФЭК — часть кислорода, извлеченного из артериальной крови. Это постоянная величина, которая составляет 33 % от общего кислорода крови. В норме скорость церебрального метаболизма глюкозы составляет 5 мл/100 г мозга в 1 мин и тесно связана с метаболизмом кислорода. Эта взаимосвязь нарушается в случае развития ишемии ткани мозга: возникает локальное снижение мозговой перфузии ниже верхнего ишемического порога (< 20 мл/100 г в 1 мин), что проявляется приростом ФЭК. В первые 1—6 ч это позволяет поддерживать на оптимальном уровне метаболические показатели кислорода, глюкозы, предупреждая развитие инфаркта мозга [4]. Локальное возрастание ФЭК является принципиальной сущностью ишемического инфаркта [2, 4, 40]. Отсюда напрашивается вывод: если вокруг ВМГ формируется регионарная ишемия, то есть ишемическая пенумбра, то показатель ФЭК перигематомного участка должен возрастать.

В клинических исследованиях последних лет анализировали нарушения перфузии в зоне вокруг ВМГ, то есть уточнялся вопрос о существовании ишемической пенумбры в области перигематомы с использованием современных методов нейровизуализации: магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диффузионно-взвешенном (ДВ) и перфузионно-взвешенном (ПВ) режимах, позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) [11, 18, 22, 35, 40, 50].

Результаты проведенных исследований противоречивы. С. S. Kidwell и соавт. (2001), используя ДВ и ПВ МР-изображения, выявили снижение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и усиление МР-сигнала на ДВ-изображении. Известно, что ткань головного мозга с такими МРТ-параметрами отображает ишемическую пенумбру, то есть ткань со сниженной перфузией, но без инфаркта. Поэтому перигематомную гипоперфузию авторы считали областью риска ишемического повреждения. Эта гипотеза ранее подтверждена успешным применением нейропротекторов (нимодипина) [27], агонистов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), рецепторов N-метил-D-аспартата [24] в экспериментальных моделях ВМК.

Однако другие недавно проведенные клинические исследования с использованием не только ДВ

и ПВ МР-изображений, но и ОФЭКТ и ПКТ, не подтвердили наличия ишемической пенумбры вокруг острого ВМК [11, 22, 50]. Авторы находили признаки перигематомной гипоперфузии в участке ткани шириной от 2 мм до 1 см. Причиной сниженной перфузии в перигематомном участке после ВМК они считали не ишемию ткани, а такие факторы, как локальная компрессия микрососудов, диашиз или токсическое влияние компонентов крови, продуктов распада гемоглобина (гем, железо).

С результатами приведенных исследований согласуются данные С. Herweh и соавт. (2007), основанные на использовании ПКТ. Авторы выявили значимое снижение перфузионных параметров в участке перигематомы, но также не нашли доказательств в пользу вторичного ишемического повреждения ткани, то есть признаков ишемической пенумбры вокруг ВМГ. Причем в работе не выявлено отличий между исходными показателями МК области отека ткани и перигематомного участка сниженной перфузии. Поэтому наиболее вероятной причиной развития перигематомной гипоперфузии авторы считали диашиз, изначально обусловленный компрессией тканей вокруг гематомы, а затем усиленный токсическими компонентами сгустка крови, что инициировало развитие вазогенного и цитотоксического отека ткани головного мозга.

Метаболизм ткани области перигематомы

Наиболее убедительные аргументы против возможного ишемического повреждения ткани мозга, окаймляющей гематому после ВМК, получены в работе A. R. Zazulia и соавт. (2001). В клиническом исследовании, основанном на изучении перигематомного МК, СЦМ_{О₂} и ФЭК в участке ткани шириной 1 см вокруг гематомы с использованием ПЭТ у 19 больных, авторы выявили снижение показателей МК, СЦМ_{О₂} и ФЭК. При сниженном уровне СЦМ_{О₂} уменьшение ФЭК подтверждает факт пропорционально большей степени снижения кислородного метаболизма по сравнению с МК, что свидетельствует о снижении потребления кислорода поврежденной тканью. Уменьшение потребления кислорода характерно для дисфункции митохондрий [20]. Это дало основание считать, что в перигематомном участке после ВМК отсутствует классическая ишемия [40]. Уменьшение ФЭК свидетельствует о первичном снижении в перигематомной области нейронального метаболизма, а не МК [10], то есть об уменьшении потребности ткани в кислороде, но не доставки его. При острой церебральной ишемии в участке ишемической пенумбры МК уменьшается в большей степени, чем СЦМ_{О₂}, и сочетается со снижением доставки кислорода в ткань перигематомной области и повышением ФЭК.

Таким образом, на основании изучения количественных показателей МК, СЦМ_{О₂} и ФЭК авторы

приведенных публикаций не нашли доказательств в пользу существования ишемической пенумбры в перигематомном участке гипоперфузии у пациентов с острым ВМК в первые 5—22 ч после его развития, а небольшая редукция МК не являлась проявлением значительных изменений мозговой перфузии.

Аналогичный вывод об отсутствии ишемии в участке перигематомы после ВМК получен в клинических исследованиях с использованием ПЭТ и применением ^{18}F флюоромизонидазола [17], а также при МРТ-исследовании в ДВ-режиме [7]. Правда, обследование пациентов авторы проводили в более поздние сроки — через 24 ч после развития ВМК.

Сохранение механизмов общей ауторегуляции МК в перигематомной области пациентов после ВМК также подтверждает аргументы в пользу того, что перигематомная гипоперфузия не является механизмом вторичного ишемического повреждения ткани, окружающей гематому [32].

Основные отличия перигематомной гипоперфузии при ВМК от ишемической пенумбры при ишемическом инсульте приведены в таблице.

Причины гипометаболизма и гипоперфузии — фаза гибернации (лат. *hibernus* — то же, что гипотермия) в перигематомной области после ВМК до сих пор остаются не совсем ясными. Наиболее вероятным считают механическое повреждение нейронов и нейроглии вследствие кровоизлияния в паренхиму головного мозга; токсическое влияние компонентов крови [23]; нарушения нейронального метаболизма вследствие дишиза, ауторегуляторной гипоперфузии [32, 50]. Возможным механизмом гипометаболизма с низким уровнем потребления кислорода могло быть повреждение ткани мозга воспалением, инициированное разными компонентами гематомы [47, 48], что усиливает внеклеточный отек [36]. Прогрессирующая митохондриальная дисфункция в участке ткани перигематомы, которая возникает в острый период после ВМК, также может быть причиной развития гипометаболизма и гипоперфузии [33]. Такие нарушения после перенесенного ВМК напоминают изменения в перитравматическом участке при травматическом внутримозговом кровоизлиянии [41, 46], характерным проявлением которых является

уменьшение потребления поврежденной тканью кислорода [20]. Поэтому митохондриальная дисфункция, несомненно, является причиной развития гипометаболизма и гипоперфузии в области ткани перигематомы после ВМК [33, 40]. Фаза гипоперфузии сохраняется до 14 дней, после чего происходит нормализация гемоциркуляции перигематомной области до уровня полушарного МК [34].

Полученная информация позволила предположить, что в участке ткани, окаймляющей гематому, возникает не ишемический, а метаболический криз. Следовательно, перигематомная гипоперфузия после ВМК является не признаком ишемической полутени, а следствием сниженных метаболических запросов, которые соответствуют метаболической полутени [40].

Углубленные исследования регионарного церебрального метаболизма, нейрохимических параметров и электрической активности приблизили нас к пониманию природы метаболического дистресса после ВМК. В недавно опубликованной работе A.R. Zazulia и соавт. (2009) сообщается, что в перигематомной ткани возрастал метаболизм глюкозы на 3—4-й день после острого ВМК и разрешался через 5—8 дней от начала кровоизлияния. Результаты данного исследования подтвердили нарушение метаболизма глюкозы в ткани, окружающей гематому, но не выявили данных в пользу ишемии перигематомной мозговой ткани.

Регионарное возрастание СЦМglu не являлось результатом ишемических механизмов, а было следствием местной воспалительной реакции, активации глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов, индуцированной глутаматной цитотоксичностью [3, 40]. Электрическая деполяризация мембран нейронов в перигематомной ткани также могла вызвать местный гипергликолиз [51]. Результатом этих патофизиологических процессов была регистрируемая с помощью ЭЭГ-мониторинга судорожная активность нейронов перигематомы и описанные бессудорожные эпилептические пароксизмы после ВМК [9, 42].

Параметры мозговой перфузии и метаболизма перигематомной области после ВМК небольших (< 30 см³) и средних (30—60 см³) размеров приведены на рисунке. Следует отметить, что точные границы перигематомы — зоны вокруг гематомы пос-

Т а б л и ц а

Мозговая перфузия и параметры метаболизма в области перигематомы и ишемической пенумбры

Нарушения перфузии	МК	СЦМ_{O_2}	ФЭК
Перигематомная гипоперфузия после ВМК	Снижается, не достигая уровня верхнего ишемического порога (20 мл/100 г в 1 мин)	Снижается за счет уменьшения метаболической потребности ткани в кислороде, а не доставки	Уменьшается или не изменяется как при дисфункции митохондрий
Ишемическая пенумбра — снижение перфузии без инфаркта	Снижается ниже верхнего ишемического порога (< 20 мл/100 г в 1 мин)	Снижается за счет уменьшения доставки кислорода, а не потребности в нем	Повышается

ле ВМК — остаются неясными. Использование ПЭТ позволяет выявить перигематомный участок сниженной перфузии как ткань мозга шириной от 2 мм до 1 см [50], окруженную областью отека.

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие, изменили концептуальную парадигму о функциональном состоянии ткани перигематомы после ВМК с ишемической на метаболическую полутень с низкими показателями МК, СЦМ_{O_2} и ФЭК, отражающими состояние метаболического стресса, обусловленного митохондриальной дисфункцией в сочетании с другими механизмами. С учетом полученных данных, терапевтические стратегии лечения острого ВМК должны включать мероприятия, направленные на нормализацию функции митохондрий нервных клеток, оптимизацию сниженного метаболизма кислорода, коррекцию стрессовой гипергликемии, ослабление или прерывание электрической деполяризации мембран, ингибирование активации глутаматных рецепторов, глутаматной эксайтотоксичности. Такой подход к лечению может помочь разработке нейропротекторной стратегии защиты нервных клеток перигематомы на клеточном и молекулярном уровнях, созданию предпосылок для исследования и развития нового перспективного направления в ангионеврологии — предупреждение или ослабление разрушительного вторичного повреждения перигематомной мозговой ткани у пациентов после ВМК.

Нейропротекторная терапия

Целесообразность использования нейропротекторной терапии в острый период ВМК определяется не наличием ишемии в области, прилегаю-

щей к гематоме, существование которой не доказано, а необходимостью ослабления метаболического дистресса, улучшения/восстановления функции слабо функционирующих нейронов перигематомной мозговой ткани.

Изучена эффективность и безопасность различных нейропротекторных препаратов при острым ВМК. Экспериментально на животных исследовали эффективность селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — целекоксиба, который уменьшает отек мозга, церебральное воспаление, предупреждает/замедляет смерть клеток в области перигематомы и способствует лучшему функциональному восстановлению [9].

Методом минимизации повреждения ткани перигематомы может быть модуляция активности микроглии, основная функция которой — удаление гематомы. Активация микроглии способствует продукции провоспалительных цитокинов [38], активных форм кислорода (АФК) [28], оксида азота [25] и других токсических факторов. В эксперименте на животных исследовали эффективность применения ингибиторов активации микроглии — производных тетрациклина (моноциклин, доксициклин). Они обеспечивают нейропротекцию при глобальной ишемии [28]. Учитывая безопасность этих средств, достаточную проходимость через гематоэнцефалический барьер, рассматривается возможность применения их у людей после ВМК.

Тестировались стратегии, направленные на ингибирование источников продукции АФК, — воздействие на прооксидантный гем, который под влиянием фермента гем-оксигеназы высвобождает активное железо, а вместе они инициируют перекисное окисление липидов, индуцируют развитие отека и повреждение перигематомной мозго-

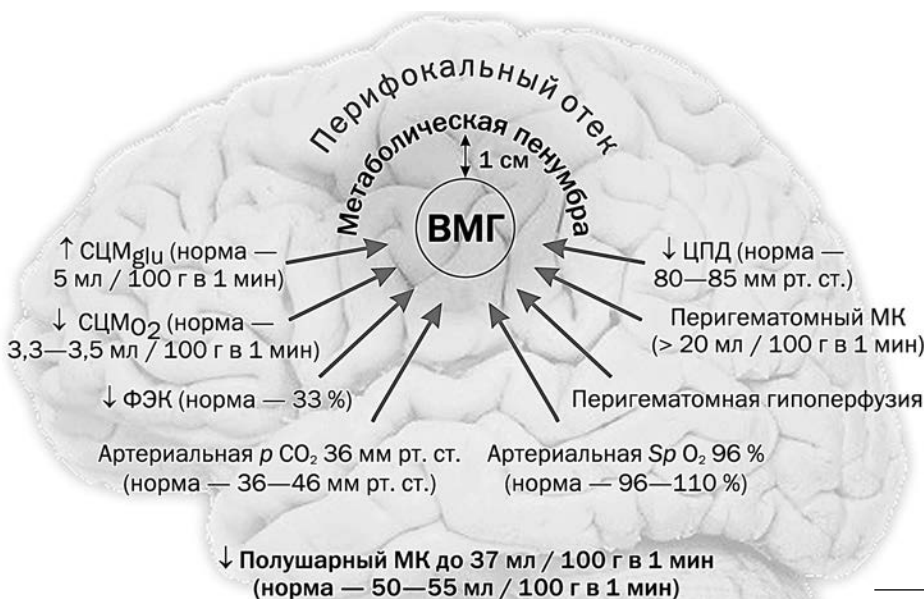


Рисунок. Перигематомный МК и метаболизм при ВМК небольших (< 30 см³) и средних (30—60 см³) размеров

вой ткани [43]. Железо-индуцированное повреждение мозга может быть результатом развития оксидантного стресса в ткани перигематомы [44]. Поэтому для защиты ткани мозга ионы железа должны быть хелатированы (связаны), что препятствует циклу окисления — восстановления. С этой целью применяли дефероксамин — окислительный хелатор железа, который уменьшает отек мозга, оказывает нейропротекцию в первые 6 ч после ВМК [29, 45]. Другой хелатор железа — ДР-в99 изучается в настоящее время в мультицентровом клиническом исследовании [12].

В клиническом рандомизированном исследовании с обследованием 607 больных с острым ВМК в первые 6 ч от начала заболевания изучали эффективность применения ловушек свободных радикалов — препарата NXY-059 [39]. В первые 72 ч от начала кровоизлияния отмечено незначительное уменьшение гематомы, препарат не влиял на инвалидность, показатели неврологического дефицита и смертность через 3 мес. Продолжается II фаза клинической апробации относительно переносимости, эффективности и безопасности данного антиоксиданта [14].

Обнадёживающие результаты получены в исследованиях эффективности и безопасности применения при ВМК внутривенных инфузий цитиколина компании Ferrer Grupo S.A. (Испания), представленного в Украине компанией Nусomed (Австрия) как Цераксон. В недавно проведенном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом мультицентровом пилотном клиническом исследовании (Citicoline in Intracerebral Hemorrhage), которое включало 38 больных, госпитализированных в первые 6 ч после полушарного кровоизлияния и получавших цитиколин по 1 г каждые 12 ч, отмечен положительный эффект после перорального или внутривенного применения препарата [37]. Через 3 мес отмечено отсутствие инвалидизации (0—2 балла по модифицированной шкале Рэнкина (мШР)) в 28 % случаев, в группе плацебо — в 7 %. Правда, эти данные основаны на обследовании небольшой группы больных с разной выраженностью фонового неврологического дефицита.

Положительная терапевтическая эффективность и безопасность внутривенного применения высоких доз (4 г/сут) цитиколина при лечении 89 больных с острым супратенториальным ВМК (группа контроля — 93 больных) подтверждена в двойном слепом рандомизированном мультицентровом плацебоконтролируемом клиническом исследовании RICH (Role of Intravenous Citicoline for Supratentorial Hemorrhage trial) [6]. Препарат использовали в течение 14 дней. Результаты, достигнутые на 90-й день лечения, свидетельствовали о клиническом улучшении по мШР в 96,8 % наблюдений ($p < 0,046$); хорошей функциональной независимости по индексу Бартела (> 95 баллов) — в

50,8 % ($p = 0,04$); хорошем исходе функциональной независимости с учетом параметров Глобальной шкалы — в 42,9 %, в группе плацебо — в 25,7 % ($p = 0,04$). Показатели смертности в группе цитиколина и плацебо составляли соответственно 7,8 и 5,4 %, но были недостоверными ($p = 0,50$).

Когортное клиническое исследование [1], основанное на анализе результатов лечения 27 больных с острым супратенториальным ВМК и гематомами небольших размеров (< 30 см³), показало высокую эффективность восстановления неврологических функций у 73,1 % пациентов по данным комбинации показателей шкал NIHSS и мШР на 21-й день лечения при использовании комплексной нейропротекции — внутривенных инфузий Цераксона (2 г/сут) в течение 14 дней и антиоксиданта Актовегина (1 г/сут) в течение 10 дней. Этот показатель в группе плацебо составлял 30,0 % ($p < 0,05$). Назначение нейропротекторной терапии, начиная с догоспитального этапа (10 пациентов), достоверно ускоряло темп регрессирования неврологического дефицита у больных по шкале NIHSS уже на 7-й день, а высокая эффективность восстановления неврологических функций по комбинации показателей шкал NIHSS и мШР достигнута у 80,0 % пациентов на 21-й день лечения. При использовании Цераксона и Актовегина при курсовом лечении ВМК в госпитальный период высокая эффективность лечения отмечена на 21-й день у 68,8 % обследованных ($p < 0,05$).

Таким образом, уменьшения тяжести последствий спонтанных ВМК можно достигнуть благодаря применению комплексной нейропротекторной терапии, начиная с первых часов после развития ВМК, — внутривенных инфузий высоких доз Цераксона (2 г/сут) и Актовегина (1 г/сут).

Как уже упоминалось выше, результаты проведенных клинических исследований с использованием современных методов нейровизуализации не подтвердили предположение о формировании ишемической пенумбры в ткани, окружающей гематому, после ВМК. Закономерно возникает вопрос: будет ли при такой гемодинамической ситуации эффективна нейропротекторная терапия у пациентов с острым ВМК? Исходя из наличия в перигематомной мозговой ткани после ВМК циркуляторно-метаболических нарушений типа гипоперфузии и гипометаболизма, идентифицируемых теперь как проявления метаболической пенумбры, обоснованной является необходимость разработки нейропротекторной стратегии — важной составляющей интенсивной терапии острых ВМК, направленной на модификацию нарушенного метаболизма, улучшение/восстановление функции нейронов перигематомной мозговой ткани.

Для ослабления метаболического дистресса после ВМК в клинических исследованиях изучали эффективность различных нейропротекторных

препаратів. Не все вони забезпечували досягнення основної цілі — ослаблення вторичного пошкодження перигематомної мозгової ткани. Несомненно, майбутнє за комплексним використанням цитопротекторних засобів, впливаючих на різні ланки коагуляційного та запального каскаду та нормалізуючих порушені мета-

болізм після гострого ВМК. Об цьому свідчать позитивні результати нейропротекції перигематомної мозгової ткани з використанням внутривенних інфузій великих доз Цераксона (цитиколина) (2 г/сут) та антиоксиданта Актовегіна (1 г/сут) у хворих з ВМК невеликих розмірів.

Література

1. Виничук С.М., Волосовець А.А., Пустова О.А. та др. Внутримозгове кровоизливання та геморагічна трансформація ішемічного інсульту: обнадешиваючі результати лікування // Міжнар. неврол. журн.— 2009.— Т. 28, № 6.— С. 40—51.
2. Виничук С.М. Метаболічна терапія ішемічного інсульту: до питання про доцільність її застосування у гострий період // Укр. мед. часопис.— 2004.— Т. 1, № 39.— С. 52—61.
3. Ardizzone T.D., Lu A., Wagner K.R. et al. Glutamate receptor blockade attenuates glucose hypermetabolism in perihematomal brain after experimental intracerebral hemorrhage in rat // *Stroke*.— 2004.— Vol. 35.— P. 2587—2591.
4. Baron J.C. Pathophysiology of acute cerebral ischemia: PET studies in humans // *Cerebrovasc. Dis.*— 1991.— Vol. 1, suppl. 1.— P. 22—31.
5. Butcher K.S., Baird T., MacGregor L. et al. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived // *Stroke*.— 2004.— Vol. 35.— P. 1879—1885.
6. Canete M.T.A., Donaldo M.S., Butac C.A.Y. et al. Role of intravenous citicoline for supratentorial hemorrhage (RICH study). Randomized, multicenter double-blind, placebo-controlled trial. Presented at the XVI European Stroke Conference 2007.
7. Carhuapoma J.R., Wang P.Y., Beauchamp N.J. et al. Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 2000.— Vol. 31.— P. 726—732.
8. Chu K., Jeong S.-W., Jung K.-H. et al. Celecoxib induces functional recovery after intracerebral hemorrhage with reduction of brain edema and perihematomal cell death // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2004.— Vol. 24.— P. 926—933.
9. Claassen J., Jette N., Chum F. et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage // *Neurology*.— 2007.— Vol. 25, N 69.— P. 1356—1365.
10. Diring M.N., Videen T.O., Yundt K. et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury // *J. Neurosurg.*— 2002.— Vol. 96.— P. 103—108.
11. Fainardi E., Borrelli M., Saletti A. et al. Assessment of acute spontaneous intracerebral hematoma by CT perfusion imaging // *J. Neuroradiol.*— 2005.— Vol. 32.— P. 333—336.
12. Ferro J.M. Update on intracerebral hemorrhage // *J. Neurol.*— 2006.— Vol. 253.— P. 985—999.
13. Gass A. Is there a penumbra surrounding intracerebral hemorrhage? // *Cerebrovasc. Dis.*— 2007.— Vol. 23.— P. 4—5.
14. Green A.R., Ashwood T. Free radical trapping as a therapeutic approach to neuroprotection in stroke: experimental and clinical studies with NXY-059 and free radical scavengers // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*— 2005.— Vol. 4.— P. 109—118.
15. Grotta J., Sills C., Villar C. et al. Demonstration of ischemia in patients with intracerebral hemorrhage // *Neurol.*— 1995.— Vol. 45.— P. A411-A412.
16. Herweh C., Jüttler E., Schellinger P.D. et al. Evidence against a perihemorrhagic penumbra provided by perfusion computed tomography // *Stroke*.— 2007.— Vol. 38.— P. 2941—2947.
17. Hirano T., Read S.J., Abbott D.F. et al. No evidence of hypoxic tissue on 18F-fluoromisonidazole PET after intracerebral hemorrhage // *Neurology*.— 1999.— Vol. 53.— P. 2179—2182.
18. Kidwell C.S., Saver J.L., Mattiello J. et al. Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage // *Neurology*.— 2001.— Vol. 57.— P. 1611—1617.
19. Kidwell C.S., Chalela J.A. et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage // *JAMA*.— 2004.— Vol. 292.— P. 1823—1830.
20. Kim-Han J.S., Kopp S.J., Dugan L.L., Diring M.N. Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 2006.— Vol. 37.— P. 2457—2462.
21. Kobari M., Gotoh F., Tomita M. et al. Bilateral hemispheric reduction of cerebral blood volume and blood flow immediately after experimental cerebral hemorrhage in cats // *Stroke*.— 1988.— Vol. 19.— P. 991—996.
22. Koenig M., Kraus M., Theek C. et al. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT // *Stroke*.— 2001.— Vol. 32.— P. 431—437.
23. Lee S.T., Chu K., Sinn D.I. et al. Erythropoietin reduces perihematomal inflammation and cell death with enos and stat3 activations in experimental intracerebral hemorrhage // *J. Neurochem.*— 2006.— Vol. 96.— P. 1728—1739.
24. Lyden P.D., Jackson-Friedman C., Lonzo-Doktor L. Medical therapy for intracerebral hematoma with the aminobutyric acid-A agonist muscimol // *Stroke*.— 1997.— Vol. 28.— P. 387—391.
25. Mander P., Borutaite V., Moncada S., Brown G.C. Nitric oxide from inflammatory-activated glia synergizes with hypoxia to induce neuronal death // *J. Neurosci. Res.*— 2005.— Vol. 79.— P. 208—215.
26. Mayer S.A., Lignelli A., Fink M.E. et al. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: A SPECT study // *Stroke*.— 1998.— Vol. 29.— P. 1791—1798.
27. Mendelow A.D. Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 1993.— Vol. 24.— P. 115—117.
28. Min K.J., Yang M.S., Kim S.U. et al. Astrocytes induce hemoxygenase-1 expression in microglia: a feasible mechanism for preventing excessive brain inflammation // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26.— P. 1880—1887.
29. Nakamura T., Keep R.F., Hua Y. et al. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage // *J. Neurosurg.*— 2004.— Vol. 100.— P. 672—678.
30. Pascual A.M., Lopez-Mut J.V., Benlloch J. et al. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute intracerebral hemorrhage at baseline and during the 1st and 2nd week: a longitudinal study // *Cerebrovasc. Dis.*— 2007.— Vol. 23.— P. 6—13.
31. Powers W.J. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease // *Ann. Neurol.*— 1991.— Vol. 29.— P. 231—240.
32. Powers W.J., Zazulia A.R., Videen T.O. et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage // *Neurology*.— 2001.— Vol. 57.— P. 18—24.
33. Qureshi A.I., Hanel R.A., Kirmani J.F. et al. Cerebral blood flow changes associated with intracerebral hemorrhage // *Neurosurg. Clin. North Am.*— 2002.— Vol. 13.— P. 355—370.
34. Qureshi A.I., Mendelow D.A., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage // *Lancet*.— 2009.— Vol. 373.— P. 1632—1644.
35. Schellinger P.D., Fiebich J.B., Hoffmann K. et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? // *Stroke*.— 2003.— Vol. 34, N 7.— P. 1674—1679.
36. Schlaug G., Benfield A., Baird A.E. et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI // *Neurology*.— 1999.— Vol. 53.— P. 1528—1537.
37. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study // *Cerebrovasc. Dis.*— 2006.— Vol. 21.— P. 380—385.
38. Stoll G., Schroeter M., Jander S. et al. Lesion-associated expression of transforming growth factor-beta-2 in the rat nervous system: evidence for down-regulating the phagocytic activity of microglia and macrophages // *Brain Pathol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 51—58.
39. Sumer M.M., Acikgoz B., Akpınar G. External ventricular drainage for acute obstructive hydrocephalus developing following spontaneous intracerebral haemorrhages // *Neurol. Sci.*— 2002.— Vol. 23.— P. 29—33.
40. Vespa P.M. Metabolic penumbra in intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 2009.— Vol. 40.— P. 1547—1548.

41. Vespa P.M., Bergsneider M., Hattori N. et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: A combined microdialysis and positron emission tomography study // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2005.— Vol. 25.— P. 763—774.
42. Vespa P.M., O'Phelan K., Mirabelli J. et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: A factor in progressive midline shift and outcome // *Neurology.*— 2003.— Vol. 60.— P. 1441—1446.
43. Wagner K.R., Hua Y., de Courten-Myers G.M. et al. Tin-mesoporphyrin, a potent heme oxygenase inhibitor, for treatment of intracerebral hemorrhage: in vivo and in vitro studies // *Cell. Mol. Biol.*— 2000.— Vol. 46.— P. 597—608.
44. Wagner K.R., Sharp F.R., Ardizzone T.D. et al. Heme and iron metabolism: role in cerebral hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2003.— Vol. 23.— P. 629—652.
45. Wan S., Hua Y., Keep R.F. et al. Deferoxamine reduces CSF free iron levels following intracerebral hemorrhage // *Acta Neurochir. Suppl.*— 2006.— Vol. 96.— P. 199—202.
46. Wu H.M., Huang S.C., Hattori N. et al. Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.*— 2004.— Vol. 21.— P. 149—161.
47. Xi G., Keep R.F., Hoff J.T. Pathophysiology of brain edema formation // *Neurosurg Clin N Am.*— 2002.— Vol. 13.— P. 371—383.
48. Xi G., Hua Y., Bhasin R.R. et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of extravasated red blood cells on blood flow and blood-brain barrier integrity // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32.— P. 2932—2938.
49. Yang G.— Y., Betz A.L., Chenevert T.L. et al. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats // *J. Neurosurg.*— 1994.— Vol. 81.— P. 93—102.
50. Zazulia A.R., Diringer M.N., Videen T.O. et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2001.— Vol. 21.— P. 804—810.
51. Zazulia A.R., Videen T.O., Powers W.J. Transient focal increase in perihematomal glucose metabolism after acute human intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2009.— Vol. 40.— P. 1638—1643.
52. Zhao X., Wang Y., Wang C. et al. Quantitative evaluation for secondary injury to perihematoma of hypertensive cerebral hemorrhage by functional MR and correlation analysis with ischemic factors // *Neurol. Res.*— 2006.— Vol. 28.— P. 66—70.

С.М. ВІНИЧУК, С.В. РОГОЗА

Мозковий кровотік, метаболізм перигематоми та нейропротекторна стратегія після внутрішньомозкового крововиливу

В огляді аналізуються результати експериментальних та клінічних досліджень останніх років, інтерпретуються механізми розвитку гіперперфузії та гіпометаболізму в перигематомній мозковій тканині після гострого внутрішньомозкового крововиливу. Використання сучасних методів нейровізуалізації не забезпечило переконливої доказової бази щодо наявності навколо гематоми маркера ішемії — ішемічної пенумбри. Перигематомна гіперперфузія розглядається як наслідок мітохондріальної дисфункції, зниження метаболічної потреби у кисні, а не як ознака ішемічної пенумбри. Для відновлення функції нейронів метаболічної напівтіні після крововиливу обґрунтовується необхідність нейропротекції перигематомної мозкової тканини.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, мозковий кровотік, метаболізм, пошкодження тканини перигематоми, нейропротекція.

S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

Cerebral blood flow, perihematomal metabolism and neuroprotection strategy after intracerebral hemorrhage

In the review the results of experimental and clinical researches of last years are analyzed, where development mechanisms of hypoperfusion and hypometabolism in the perihematomal cerebral tissue after acute intracerebral hemorrhage are interpreted. Use of current methods of neurovisualisation does not ensure convincing conclusive base relative to presence the markers of ischemia around hematoma – ischemic penumbra. Perihematomal hypoperfusion is interpreted as a consequence of mitochondrial dysfunction and reduction of metabolic demands of oxygen rather than a sign of ischemic penumbra. Neuroprotection's necessity of perihematomal cerebral tissue is substantiated for restoring a function of neurons in metabolic penumbra after hemorrhage.

Key words: intracerebral hemorrhage, cerebral blood flow, metabolism, injury of perihematomal tissue, neuroprotection.



Н.А. ШНАЙДЕР

Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия

Хондродистрофическая миотония

Хондродистрофическая миотония характеризуется генерализованной миотонической миопатией, маскообразным лицом, скелетной дисплазией, контрактурами суставов, задержкой роста и созревания костной ткани. Идентифицировано два типа заболевания в зависимости от возраста дебюта: тяжелая неонатальная форма, которую иногда называют 2 типом (синдром Става—Видеманна), и классическая форма (синдром Шварца—Джампела) с дебютом в младенческом или детском возрасте. Цель терапии хондродистрофической миотонии — электрическая стабилизация мышечных мембран. Терапия предусматривает использование антиконвульсантов и антиаритмических препаратов.

Ключевые слова: хондродистрофическая миотония, синдром Шварца—Джампела, клиника, патогенез, диагностика, тактика лечения.

Миотония — это класс наследственных болезней, в основе которых лежит мембранный дефект (каналопатия), проявляющийся отсроченным расслаблением мышц, спазмом их на несколько секунд, возникающим после произвольного сокращения или механического (электрического) возбуждения [2, 3]. Хондродистрофическая миотония (ХДМ) (синонимы: синдром Шварца—Джампела, синдром Аберфельда, синдром Шварца—Джампела—Аберфельда, спондило-эпиметафезиальная дисплазия с миотонией, остеохондромускулярная дистрофия) впервые описана в начале XX века американскими врачами — нейроофтальмологом Robert Steven Jampel и педиатром Oscar Schwartz, которые в 1962 г. в журнале «Archives of Ophthalmology» опубликовали статью «Врожденный блефарофимоз с уникальной генерализованной миопатией». В этой статье авторы представили клиническое наблюдение наследственного нейромышечного заболевания у двух детей из одной семьи (6-летнего мальчика и 3-летней девочки), сделав акцент на следующих симптомах: врожденном блефарофимозе (уменьшении глазных щелей при нормальном развитии век), гипертрихозе век, необычном («наморщенном») выражении лица, дефиците мышечной массы в сочетании с костными деформациями и незначительным повышением уровня алдолазы в сыворотке крови. Электромиографию не

проводили. Авторы высказали предположение, что заболевание обусловлено генерализованным поражением мышц и сухожилий в период младенчества. Позже невролог Donald Aberfeld (1965) повторно описал этих детей, сконцентрировав внимание на неврологической симптоматике, в частности на прогрессирующем характере миотонического синдрома. Автор отметил, что для этого заболевания характерны: миопатическая миотония с врожденным блефарофимозом и характерным выражением лица, костная дисплазия и мышечные контрактуры [4, 38]. С учетом вклада автора в описание новой самостоятельной нозологической формы нейромышечной патологии, ХДМ в зарубежной литературе известна также как синдром Аберфельда или синдром Шварца—Джампела—Аберфельда.

В 1971 г. Stuve и Wiedemann описали двух сестер и их двоюродного брата с клинической картиной заболевания, напоминающего синдром Шварца—Джампела—Аберфельда, но имеющего следующие особенности: низкий рост, кампилодактилия с ульнарной девиацией, контрактура локтевых и межфаланговых суставов, укорочение трубчатых костей с увеличением их метафизов. Одна больная умерла на 10-й день жизни от дыхательной недостаточности с развитием апноэ, а у ее сестры развился спонтанный эпизод злокачественной гипер-

термии с повышением температуры тела более 41 °С и летальным исходом на 5-й день жизни. Их двоюродный брат также умер от дыхательной недостаточности в неонатальном периоде. Родители пациентов были родственниками: матери были сестрами, а отцы — братьями. Авторы предположили, что наследственное заболевание было обусловлено необычной родственной связью между родителями пациентов.

В 1987 г. Farrell и соавт. описали сходное тяжелое патологическое состояние у новорожденного мальчика, приведшее к его смерти в 12-дневном возрасте. Позже Al-Gazali (1993), Kozłowski и Tenconi (1996), Cormier-Daire (1998) и другими авторами было убедительно показано, что синдром Става — Видеманна, имеющий фенотипическое сходство с клинической симптоматикой с ХДМ 1А и 1В типа, является самостоятельным наследственным нейромышечным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Классификация

В настоящее время признано 3 генетических типа ХДМ: 1А (классический) и 1В типы связаны с различными по степени тяжести мутациями гена HSPG2 (heparan sulfate proteoglycan 2), кодирующего синтез белка перлекана на хромосоме 1p34-p36.1 [26]. В 2006 г. Stum и соавт. идентифицировали 25 различных мутаций гена HSPG2, включая 22 новых мутации, распределенных на различных участках гена у 35 пациентов из 23 семей с ХДМ 1 типа. В 2001 г. Arikawa-Hirasawa описал гомозиготную дупликацию 34 экзона гена HSPG2 при синдроме Силвермана — Хэндмекера. Эта нулевая мутация приводит к полному выключению синтеза перлекана. Концептуально автором предложено выделить 1С тип ХДМ ввиду схожести клинического течения и генетической природы ХДМ 1 типа и синдрома Силвермана — Хэндмекера. ХДМ 2 типа обусловлена мутацией гена LIFR (leukemia inhibitory factor receptor), кодирующего рецептор фактора ингибитора лейкемии на хромосоме 5p13.1 [25]. Генетический полиморфизм ХДМ лег в основу современной клинической классификации заболевания.

Эпидемиология

Считается, что ХДМ (1 и 2 типа) является редким наследственным нейромышечным заболеванием. Ее эпидемиология в мире изучена недостаточно. В Национальном институте здоровья (NIH — National Institutes of Health) США заболевание внесено в список «редких болезней» (ORD — Office of Rare Diseases). Это означает, что ХДМ страдают менее 200 000 человек в популяции США. С другой стороны, Консорциум европейских партнеров Orphanet в настоящее время относит к числу редких заболевания состояния с распространенностью менее 1 на 2000 человек. Термин «заболеваемость ХДМ» отра-

жает ежегодное количество вновь зарегистрированных случаев. Однако в случае с ХДМ понятия «заболеваемость» и «распространенность» (накопленная заболеваемость) могут быть относительными величинами, поскольку ввиду тяжести заболевания и короткой продолжительности жизни пациентов ХДМ редко диагностируется прижизненно специалистами, не имеющими специальной подготовки в области наследственной нейромышечной патологии. Ряд экспертов считают, что распространенность и заболеваемость ХДМ могут значительно отличаться. К примеру, непродолжительное заболевание подобное гриппу может иметь высокую ежегодную заболеваемость, но низкую распространенность, в то же время пожизненное заболевание, подобное сахарному диабету, может иметь низкую ежегодную заболеваемость, но высокую распространенность.

Хотя ХДМ первоначально описана в США и Канаде, позже в Европе — Франции, Португалии, Италии, Югославии и др., в настоящее время наибольшее количество случаев заболевания зарегистрировано на Ближнем Востоке (в Омане, Йемене, Сенегале, Объединенных Арабских Эмиратах, Турции, Израиле и др.), в Южной Африке и на Кавказе, что объясняется высоким уровнем близкородственных браков в этих регионах [10, 24]. Не найдено различий в частоте выявления ХДМ в зависимости от расы, национальности и пола больных. Считается, что ХДМ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [31—33]. R.M. Pascuzzi и соавт. [29], P. Manikoth и соавт. [4] описали клинические наблюдения ХДМ с аутосомно-доминантным типом наследования, но большинство зарубежных экспертов в области наследственной нейромышечной патологии считают, что эти случаи являются лишь фенокопиями ХДМ. Этот вопрос окончательно не решен и нуждается в дополнительных молекулярно-генетических исследованиях.

ХДМ 1А типа не сокращает значительно продолжительность жизни больных. ХДМ 1В типа характеризуется высокой младенческой смертностью, но поскольку это заболевание сокращает продолжительность жизни у выживших больных, изучено недостаточно. ХДМ 1С типа и 2 типа определенно сокращают продолжительность жизни: большинство больных не доживают до подросткового возраста.

Этиопатогенез

Среди патогенетических звеньев механизма развития ХДМ важную роль занимает нарушение функции мышечной мембраны за счет мутации перлекана — белка с молекулярной массой 400 кДа. Перлекан играет важную роль в дифференцировке клеток, включая внутриклеточный матрикс, а также в модуляции факторов активации и развития рецепторов на наружной клеточной мембране в различных тканях [11, 12]. Перлекан

связывается с различными мембранными белками (коллагеном IV типа и ламинилом 1 типа), а также с рецепторами на наружной мембране клетки (β_1 -интегрином и α -дистрогликаном) [27]. Причина постоянной мышечной активности при ХДМ недостаточно изучена. Возможно, аномальный перлекан является причиной вторичного нарушения структуры ионных каналов мембраны мышечной клетки. Однако не ясно, почему этот дефект базальной мембраны приводит к развитию скелетных и морфологических аномалий. В настоящее время не найдено никаких свидетельств, указывающих на поражение перлекана при синдроме Става — Видеманна, хотя симптоматика поражения мышц при этом типе ХДМ сходна с таковой при 1A, 1B и 1C типах заболевания. В 2003 г. Di Rocco обнаружил аномальное накопление липидных капель в мышцах больных с синдромом Става — Видеманна, хотя что это означает, остается неясным.

Клиника

К 2008 г., на основе метаанализа всех доступных описаний случаев ХДМ в мировой медицинской практике, было выделено 44 клинических признака заболевания: низкий рост, миотония, грустное лицо, застывшее выражение лица, плотно сжатые губы, узкие глазные щели, маленькая нижняя челюсть, мышечная гипертрофия, гипорефлексия, ограничение движений в суставах (бедренных, лучезапястных, межфаланговых, на кистях и стопах, позвоночника), укорочение позвоночника, короткая шея, фрагментация эпифиза бедренной кости, дисплазия тазобедренных суставов, *coxa valga*, *coxa vara*, расширение метафизов, остеопороз, деформация свода стоп, тонкий высокий голос, блефарофимоз, близорукость, длинные ресницы, беспорядочно растущие густые ресницы, плоское лицо, маленький рот, низко посаженные уши, маленькие яички, паховая грыжа, пупочная грыжа, прогрессирующая миотония, прогрессирующая атрофия мышц, переваливающаяся (утиная) походка, полуприседающая позиция при ходьбе и стоянии, слюнотечение, неясная речь (рисунок). Помимо вышеперечисленных общих клинических признаков ХДМ, могут диагностироваться и другие клинические симптомы, семь из которых упоминаются авторами наиболее часто: когнитивные нарушения, снижение темпа роста, отставание костного возраста от паспортного, косолапость, дислокация бедра, катаракта, маленькая роговица. Однако в последние годы, на основе накопленных клинических описаний заболевания и достижений молекулярной генетики, для ХДМ убедительно показан клинико-генетический полиморфизм.

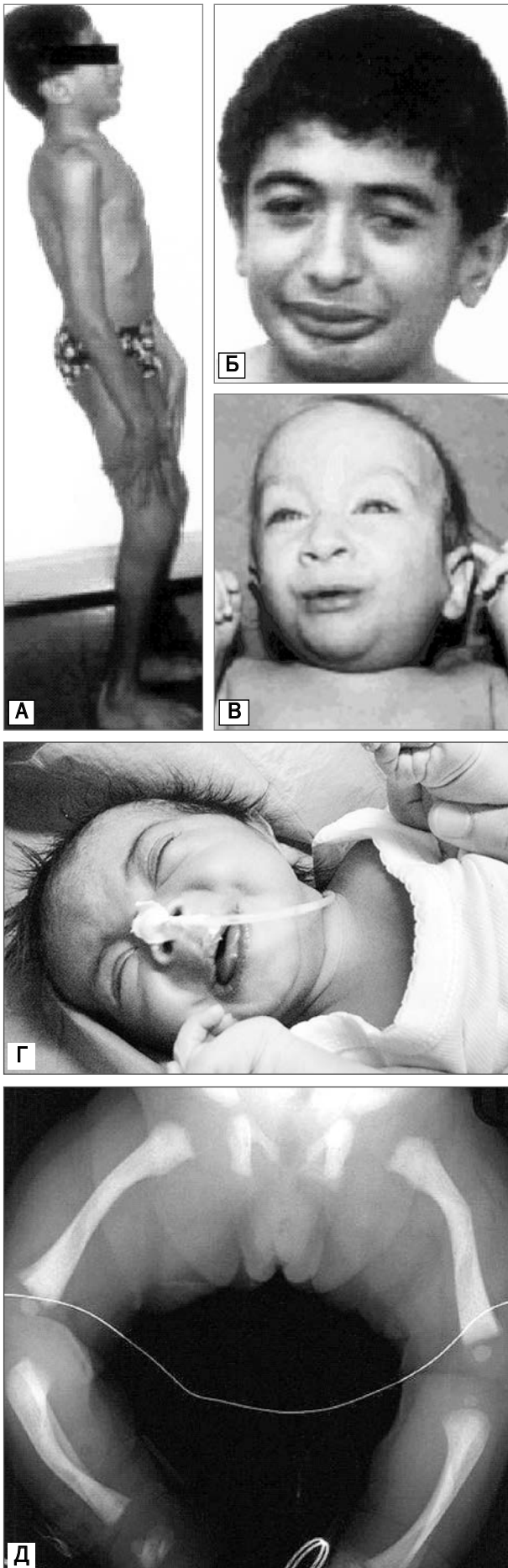
ХДМ 1A типа (син.: синдром Шварца — Джампела 1A типа, классический тип синдрома Шварца — Джампела — Аберфельда; MIM 255800) характеризуется дебютом в раннем детском возрасте

(обычно до 3 лет) с умеренным нарушением дыхания и глотания. Характерны аномалии развития скелета: врожденные и приобретенные контрактуры суставов, короткие бедра, платисподилия, кифосколиоз и др. Причина заболевания — мутация гена HSPG2 на хромосоме 1p34-p36.1, что приводит к синтезу аномального белка перлекана со сниженной функциональной активностью. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Описано рождение близнецов с классической формой ХДМ 1A типа [30]. К клиническим особенностям заболевания относят: малоподвижность ребенка за счет затруднения движений на фоне миотонического синдрома, маскообразное («неподвижное») выражение лица, сжатые губы, маленький рот, переваливающаяся походка, генерализованные мышечные гипертрофии (особенно бедер), редукция сухожильных рефлексов, положительный эффект от приема карбамазепина в виде снижения выраженности миотонического синдрома, высокий риск анестезиологических осложнений (злокачественная гипертермия), когнитивные нарушения (от легких до умеренных). 20 % больных с ХДМ 1A типа умственно отсталые, однако в литературе описаны случаи, когда интеллект у таких больных превосходил принятые нормативы.

ХДМ 1B типа (синдром Шварца — Джампела 1B типа; MIM 255800) дебютирует в младенческом возрасте (до 1 года) и характеризуется яркой клинической симптоматикой, сходной с таковой ХДМ 1A типа, но с более серьезными соматическими нарушениями (в первую очередь, дыхательными), грубыми скелетными аномалиями и деформациями костей (напоминает болезнь Кнейста). Причина заболевания — мутация гена HSPG2 на хромосоме 1p34-p36.1, приводящая к синтезу усеченного белка перлекана или к выраженному снижению синтеза перлекана. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Для ХДМ 1B типа характерна высокая ранняя детская смертность.

ХДМ 1C типа (син.: синдром Силвермана — Хэндмекера, диссегментальная дисплазия Силвермана — Хэндмекера, диссегментальная карликовость; MIM 224410) дебютирует в неонатальном возрасте, характеризуется, помимо выраженного миотонического синдрома, грубыми нарушениями размера и формы тел позвонков (анизоспондилия), конечностей (микромелия). Причина заболевания — нулевая мутация гена HSPG2 на хромосоме 1p34-p36.1, приводящая к выключению синтеза белка перлекана. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

ХДМ 2 типа (син.: синдром Шварца — Джампела 2 типа, синдром Става — Видеманна; MIM 601559) характеризуется дебютом в неонатальном периоде (при рождении ребенка). Причина заболевания — нулевая мутация гена LIFR на хромосоме 5p13.1 в локусе D5S418. Тип наследования — ау-



тосомно-рецесивний. Заболовання чаще описується в ревматологічній і ортопедичній літературі, поскільки переважно характеризується деформацією довгих кісток з радіологічно характерними змінами в метафізах (напоминає болізь Пайла), умереним замедленням темпа росту по порівнянню з половозрастними нормативами, спонтанними переломами кісток, м'язовою гіпотонією, порушеннями дихання і глотання, гіпертермічними епізодами (возможна спонтанна злоякісна гіпертермія), відсутністю корнеальних рефлексів, редукцією сухожильних рефлексів, боліе тяжелим теченням по порівнянню з ХДМ 1А і 1В типів, високою ранньою смертністю [39, 42].

Особенности клинического течения

Дебют ХДМ в болішинстві слухаєв приходить на перший год життя. Из-за спазма периоральной мускулатури боліной ребенок имеет затруднения при сосании (не сразу начинает сосать при прикладывании к груди или к соске). Миотонические спазмы в скелетной мускулатуре приводят к снижению двигательной активности ребенка. Родители часто отмечают, что у малыша сложно сразу забрать из ручки игрушку, ложку и т. п. Мышечная ригидность сохраняется во сне, а также после введения бензодиазепинов. По данным одних авторов, интеллект у таких пациентов сохранен, по данным других — негрубо или умеренно снижен [16, 40]. В среднем когнитивные нарушения выявляются в 25 % случаев ХДМ. Болішинство боліных успешно оканчивают среднюю общеобразовательную школу.

При объективном осмотре диагностируется укорочение нижних конечностей, деформация бедренных костей, уменьшение объема пассивных и ак-

Рисунок. Различные типы хондродистрофической миотонии: А, Б — мальчик с синдромом Шварца—Джампела 1А типа (костная дисморфия и характерное выражение лица, родился от здоровых родителей, развивался в соответствии с возрастом, с периода новорожденности имел негрубую дисморфию костей нижних конечностей, начал ходить в 17 мес, с 2-летнего возраста отмечено прогрессирующее изменение лица, с 7 лет — генерализованное повышение мышечного тонуса с ограничением двигательной активности, уменьшающееся на фоне приема 200 мг карбамазепина, интеллект сохранен, посещал обычную школу) (Reed U.C. et al., 2002); В — новорожденный с синдромом Става—Видеманна (F.E. Navarrete Faubel и соавт., 2002); Г, Д — новорожденная девочка с синдромом Шварца—Джампела 1В типа (Г — типичное выражение лица с миотонией мимической мускулатуры и блефарофимозом; Д — рентгенография костей нижних конечностей демонстрирует укорочение и деформацию бедренных и большеберцовых костей) (Manikoth P. и соавт., 2005)

тивных движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. Разгибание предплечий в полном объеме невозможно. Глубокие сухожильные рефлексы угнетены или отсутствуют. Характерны спонтанные сокращения мышц (фасцикуляции) и крампи, неразборчивая речь. Могут выявляться псевдогипертрофия мышц конечностей, их уплотнение. Характерно формирование мышечных и суставных контрактур [9, 13]. Кроме миотонического синдрома, для ХДМ характерны аномалии развития скелета: остеопения, низкий рост (ниже 3-го центиля), брадидактилия, нарушение осанки (кифоз, сколиоз, платиспондилія, усиление поясничного лордоза), килевидная грудная клетка («куриная грудь»), вальгусная или варусная деформация костей голени и/или бедер, дисплазия тазобедренных суставов, контрактуры суставов, которые прогрессируют до подросткового возраста [40, 41]. Встречаются паховые и пупочные грыжи, крипторхизм, гипоплазия яичек, слабость анального сфинктера, транзиторная лактозурия, гирсутизм.

Больные имеют характерное маскообразное выражение лица: лицо плоское и малоподвижное за счет миотонии лицевой мускулатуры; губы плотно сжаты (маленький рот), снижена подвижность нижней челюсти. Характерны ретрогнатия, асимметрия лица, а также низкий рост волос и низко посаженные уши. Аномалии глаз включают короткую и узкую глазную щель (блефарофимоз), интермиттирующий (при длительном течении заболевания — персистирующий) двухсторонний птоз век, неправильный рост ресниц, множественные ряды ресниц (дистихиаз). В ряде случаев развивается тяжелая миопия, ювенильная катаракта. Страбизм и дислокация хрусталика могут быть частью миотонии экстра- и интраокулярных мышц [44]. Иногда у больных ХДМ выявляются микрофтальм и микрокорнея. Дуновение ветра в глаза приводит к усилению или появлению умеренного двустороннего блефароспазма. Выраженность блефарофимоза и птоза нарастают в течение жизни больного.

Для ХДМ 1А и 1В типов характерны аномалии развития скелета, включая ригидный позвоночник с отсутствием физиологических изгибов («плоский позвоночник»), иногда со *spina bifidae*; короткие трубчатые кости с широкими концами; фрагментированный эпифиз бедра; большой эпифиз дистальных отделов малоберцовой и проксимальных отделов большеберцовой костей. Эти изменения напоминают изменения, характерные для болезни Кнайста (син.: дисплазия Кнайста). Подобные рентгенографические симптомы обнаружены при диссегментальной дисплазии типа Ролланда — Дебуквойса, первоначально обозначенной как выраженная инфантильная микроメリческая хондродисплазия, напоминающая болезнь Кнайста. К 16—18-летнему возрасту бедренные кости больных ХДМ значительно деформируются, нарастает

деформация костей таза и двухсторонняя деформация шейки бедра, что приводит к обездвиживанию и необходимости постоянного постороннего ухода. Пациенты переносят повторные оперативные вмешательства [35].

При периоперационном консультировании больных ХДМ следует учитывать высокий риск анестезиологических осложнений. Во-первых, микрогнатия и ригидность жевательной мускулатуры могут вызывать механические трудности во время интубации трахеи. В связи с этим, для достижения необходимой релаксации мышц и облегчения процесса интубации, может потребоваться большая доза мышечных релаксантов типа рокурония, что с высокой долей вероятности связывают с пониженной степенью деградации ацетилхолина. Осложнения во время анестезиологического пособия могут быть вызваны также ограничением дыхательной экскурсии за счет аномалий развития грудной клетки и позвоночника. Описаны случаи развития выраженного гастроспазма на фоне применения рокурония. Во-вторых, у больных ХДМ наиболее часто описывают потенциально летальное осложнение общей анестезии — злокачественную гипертермию, частота которой при этом заболевании достигает 25 %. Летальность при молниеносной форме злокачественной гипертермии без использования дантролена, являющегося специфическим антидотом, достигает, по разным оценкам, от 65 до 80 % [4—6]. Препараты, способные провоцировать злокачественную гипертермию, называются триггерными агентами [21]. Традиционно триггерными считаются деполаризующие миорелаксанты (сукцинилхолин, векуроний, панкуроний, декаметоний и др.), галогенсодержащие ингаляционные (галотан, десфлюран, севофлюран, энфлюран и др.) и некоторые внутривенные (пропофол, Диприван) анестетики. Другие препараты для внутривенной индукции (дроперидол, диазепам, мидазолам, этомидат, кетамин), опиоиды, миорелаксанты (атракуриум, пипекурониум, мивакуриум и доксакуриум), местные анестетики-эстеры и оксид азота признаны безопасными, хотя в последние годы этот список уточняется [4]. Для снятия остаточных явлений нервно-мышечного блока без всякого опасения можно применять антихолинэстеразные препараты, атропин и гликопирролат [6]. Злокачественная гипертермия у больных ХДМ может быть спровоцирована и такими нефармакологическими факторами, как страх перед операцией, стресс и травма, а также фармакологическими средствами (нейролептиками), алкоголем, инфекционным заболеванием [5].

Диагностика

При биохимическом исследовании в сыворотке крови больных ХДМ уровни креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и альдолазы могут быть в

норме, незначительно или умеренно повышены. Уровень КФК в сыворотке крови значительно нарастает при эпизодах спонтанной или индуцированной (например, общей анестезией) злокачественной гипертермии, ассоциированной с рабдомиолизом скелетной мускулатуры.

Изменения при ЭМГ-исследовании у больных ХДМ выявляются с 6—7-месячного возраста [17]. Стимуляционная ЭМГ при ХДМ не используется (как правило, скорость проведения возбуждения по сенсорным и моторным волокнам периферических нервов в норме). При проведении игольчатой ЭМГ регистрируются персистирующие миотонические и/или псевдомиотонические разряды, реже — персистирующие положительные острые волны и/или потенциалы фибрилляций, напоминающие спонтанную мышечную активность при нейромиотонии (синдроме Исаака) [4].

Данные биопсии мышц неспецифичны: выявляются гистологические изменения, характерные для миопатии. Чаще регистрируется вариабельность размеров мышечных волокон, дегенерация миофибрилл, центральное расположение ядер миоцитов, замещение мышечных волокон жировой и соединительной тканью.

Рентгенологические методы исследования для диагностики ХДМ используются редко ввиду яркой клинической симптоматики заболевания. На рентгенографии костей конечностей и туловища выявляются признаки остеохондродистрофии, кифоза позвоночника. В последние годы с целью диагностики поражений костно-мышечной системы у больных ХДМ успешно применяются методики компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии [18].

При проведении МРТ и КТ головы и шеи выявляются множественные нарушения развития костей черепа: платибазия, базилярная импрессия, повышенная пневматизация сосцевидных отростков, нарушение развития венозных синусов. Описаны случаи кортикальной атрофии мозга, компрессионной миелопатии. При нейросонографии у новорожденных с ХДМ в ряде случаев выявляются признаки агинезии мозолистого тела, аномалии развития третьего желудочка.

В качестве пренатальной диагностики используют ультразвуковое исследование плода. Эта скрининговая методика направлена на выявление аномалий строения скелета, нарушений сосательных движений у плода, многоводия. Кроме того, при ультразвуковом исследовании на 17—19-й неделе беременности (уже в пренатальный период у плода с ХДМ) могут быть обнаружены признаки врожденных контрактур, укорочение или деформация бедер.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ХДМ проводится с болезнью Кнайста (син.: метатропическая карликовость 2 типа), болезнью Пайла, диссе-

ментальной дисплазией типа Ролланда — Десбуквойса, синдромом ригидного человека, конгенитальными миопатиями, конгенитальной мышечной дистрофией, нейромиотонией (синдромом Исаака) [4]. В дифференциальной диагностике различных типов ХДМ ведущую роль играет генетическая диагностика — ДНК-типирование, которое уже сегодня входит в число важнейших методов лабораторной диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний [1, 14, 15].

Лечение

На сегодняшний день эффективного патогенетического лечения ХДМ не разработано [23]. Рекомендуется соблюдение рационального режима дня, ограничение (исключение) провоцирующих факторов (в первую очередь, физических перенапряжений). Реабилитационные мероприятия должны быть щадящими и индивидуализированными, динамично меняться в зависимости от стадии развития патологического процесса. Занятия ЛФК необходимы, однако физические нагрузки не должны быть чрезмерными, необходима их индивидуальная дозированность и регулярность проведения. Следует избегать пищевых продуктов, богатых солями калия (картофеля, изюма, кураги, бананов и др.). Питание больного должно быть рациональным, богатым витаминами, клетчаткой. Важно соблюдение технологии приготовления блюд, поскольку из-за выраженного спазма периоральной мимической мускулатуры и тризма жевательных мышц больные имеют сложности с приемом и пережевыванием пищи. Орофарингеальная дисфагия, характерная для ХДМ, обуславливает высокий риск пенетрации и аспирации пищевого болюса в верхние дыхательные пути и развития аспирационной пневмонии. С целью профилактики нарастания выраженности миотонического синдрома больным ХДМ не рекомендуется купаться в холодной воде, есть мороженое и пить холодные напитки. Профилактические мероприятия позволяют больному дольше оставаться социально адаптированным.

Нефармакологические методы лечения ХДМ (массаж, ЛФК и другие методы физиотерапии) очень важны, поскольку могут устранить (или минимизировать) необходимость назначения лекарственных препаратов. Цель физиотерапии при ХДМ — снижение выраженности миотонического синдрома и увеличение силы мышц-разгибателей конечностей, замедление темпов прогрессирования мышечных и скелетных контрактур. Рекомендуются пресные, соляные и хвойные ванны (36—37 °С, продолжительность 10—15 мин, курс — 10—15 ванн, ежедневно или через день). Возможно применение местных ручных и ножных ванночек с постепенным повышением температуры воды от 37—38 до 39—42 °С (10—20 ванн, ежедневно на курс лечения); парафиновых или озокеритовых аппли-

каций по типу «чулок» и «перчаток» (продолжительность воздействия 20—30 мин, курс — 10—15 процедур, ежедневно или через день); инфракрасные лучи на дистальные отделы конечностей (доза средне-тепловая, продолжительность воздействия 15—20 мин, курс 10—15 процедур, ежедневно); легкий (щадящий) массаж мышц конечностей.

При санаторно-курортном лечении предпочтение следует отдавать санаториям, находящимся в сходных климатических условиях (не требующих тяжелой адаптации), может быть несколько более мягких (южные районы края, области, соседние районы). Возможно направление больных ХДМ на курорты климатические, приморские, грязевые, бальнеологические с хлоридными, натриевыми, радоновыми, углекислыми водами.

Рандомизированных плацебоконтролируемых исследований лекарственных препаратов при ХДМ в доступной специальной медицинской литературе не найдено, что может быть обусловлено низкой частотой встречаемости этого заболевания. С целью уменьшения выраженности миотонического синдрома при ХДМ рекомендуется назначение ацетазоламида, антиаритмических препаратов (Дифенина, хинина), антиконвульсантов (карбамазепина, вальпроатов, фенитоина), местное введение ботулотоксина. Для улучшения трофики мышц рекомендуется применение витамина Е, препаратов селена, гинкго билобы, таурина, кофермента Q10. Однако следует помнить, что ни один из упомянутых выше препаратов не одобрен именно для ХДМ.

Ацетазоламид (Диакарб) назначают перорально по 0,01 мг/кг в сутки через день. Возможно применение карбамазепина. Стартовая доза — 100 мг 2 раза в сутки. Средняя терапевтическая доза — 0,6 г/сут (для взрослых) или 10—20 мг/кг в сутки (для детей) [28, 42]. В последующем доза препарата может быть снижена до 0,2—0,4 г/сут и рекомендована для длительного приема в качестве поддерживающей терапии. Удобна как для приема больным, так и для поддержания стабильного уровня препарата в сыворотке крови в течение суток, форма карбамазепина с замедленным высвобождением (Финлепсин-ретард, Тегретол ЦР). Фенитоин (Дилантин) детям с ХДМ назначают в разовой дозе 30 мг перорально однократно, когда ребенку наиболее «мешает» мышечный спазм. Предложено также курсовое лечение фенитоином (Дилантином) с постепенным увеличением суточной дозы до 4—8 мг/кг в сутки в 2 приема. Позитивный эффект на миотонический синдром оказывает Дифенин, угнетающий нервно-мышечную передачу. Препарат назначают по 0,05—0,1 мг три раза в сутки (0,15—0,3 мг/сут) в течение 3—4 нед с последующим снижением до поддерживающей дозы (0,05 мг/сут). Неплохие результаты получены при совместном применении Дифенина с глюконатом кальция. После отмены препарата его дей-

ствие продолжается в течение 2—3 нед [19, 20].

Антиаритмический препарат квинидин (Квинин, Кардиоквин) назначают для снижения чрезмерной спонтанной мышечной активности у больных с ХДМ в тестовой дозе 200 мг однократно перорально. При отсутствии идиосинкразии и иных побочных реакций назначается взрослым в суточной дозе 200—300 мг перорально, в детской практике не применяется. Квинина сульфат (оптический изомер квинина) назначают взрослым больным с ХДМ в суточной дозе не более 300 мг/сут, в детской практике не применяется. Следует помнить об обязательном динамическом контроле ЭКГ на фоне приема антиаритмических препаратов.

Flynn (2001) и Vargel (2006) описали опыт успешного применения ботулотоксина типа А (Ботокса) при блефарофимозе у больных с ХДМ. Препарат вводили в дозе 25—50 ЕД в круговые мышцы глаз 1 раз в 6 мес. Стартовая доза составила 25 ЕД, разделенных на 4—6 периокулярных точек (2,5—10 ЕД на одну точку). Предложено использовать малые объемы раствора высокой концентрации, чтобы избежать распространения препарата на другие мышцы лица и минимизировать побочные эффекты терапии. Авторы отметили, что ввиду высокого риска развития побочных эффектов (птоз век) дозировку ботулотоксина (Ботокса) следует подбирать индивидуально и тщательно. Обязательно обследование больных через 7—14 дней после введения начальной дозы препарата. Vargel (2006) рекомендовал увеличить дозу до 50 ЕД, разделенных на 6 точек, при последующих курсах лечения в случае низкого эффекта на выраженность блефарофимоза. Важно отметить, что интервал между повторными курсами составляет 6 мес с целью профилактики выработки антител к ботулотоксину типа А. Для минимизации побочных эффектов Flynn (2001) предложил вводить препарат в нижнюю порцию круговых мышц глаз, что позволило достичь значимого функционального и косметического эффекта за счет увеличения апертуры глазной щели. У детей младше 12 лет препарат используют с информированного согласия законных представителей ребенка (родителей, опекунов). У детей старше 12 лет ботулотоксин типа А (Ботокс) вводится в той же дозе, что и у взрослых.

Витамин Е (600—800 мг/сут) и препараты селена (Селенит, селена сульфид, Селен-форте — до 1,6 мг/сут) уменьшают выраженность миотонической реакции и улучшают процессы релаксации мышц, но эффект терапии на моторные функции минимальный, и значимого улучшения мышечной работоспособности не отмечается. Таурин (Дибикор), обладающий мембраностабилизирующим действием на миоциты, назначают больным ХДМ по 0,1—0,15 мг/кг в сутки в 2 приема за 20 мин до еды. Возможно применение препаратов гинкго билобы (EGb761, Танакан, Мемоплант и др.) в до-

зе 120—240 мг/сут в 2—3 приєма курсами по 1,5—2,0 мес [4].

При крампи лечение комплексное, направленное на нормализацию метаболических нарушений. С этой целью назначают: квинина сульфат в дозе 260 мг/сут, карбамазепин — 200 мг/сут, фенитоин — 300 мг/сут, токаирид — 200—400 мг/сут, верапамил — 120 мг/сут, витамин Е — 400 ЕД/сут, рибофлавин — 100 мг/сут, дифенилгидрамин — 50 мг/сут, амитриптилин — 25—100 мг/сут, препараты кальция, магния (например, Магний-В₆).

Персистирующий двусторонний блефароспазм и двусторонний птоз требует проведения повторных офтальмохирургических вмешательств. В связи с нарастающими деформациями костей и формированием мышечных и скелетных контрактур больные ХДМ переносят повторные ортопедические операции на конечностях и сухожилиях. При планировании оперативных вмешательств всем больным ХДМ необходима адекватная премедикация для предупреждения вероятного предоперационного стресса и злокачественной гипертермии. Бензодиазепины и барбитураты считаются наиболее уместными для этой цели. У детей пред-

почтителен оральный, интраназальный или ректальный путь введения препаратов. Применение дантролена с целью премедикации в настоящее время признано необоснованным как по причине выраженных побочных эффектов, так и потому, что при адекватном мониторинге будет своевременным его введение при первых признаках развивающейся злокачественной гипертермии [36, 37]. Неврологу важно своевременно проинформировать анестезиолога о наличии ХДМ у больного на стадии предоперационной подготовки и планирования оперативного вмешательства и анестезиологического пособия с целью исключения применения триггерных агентов [7, 45].

Поскольку согласно прогнозу для ХДМ 1А и 2В типов в целом продолжительность жизни существенно не сокращается, то больные нуждаются в психологической и социальной поддержке. Экспертами в области наследственных нейромышечных заболеваний подчеркивается необходимость тесного сотрудничества и преемственность между медицинским генетиком, педиатром, неврологом, кардиологом, ортопедом и анестезиологом [8, 22, 34].

Литература

1. Баранов В.С. Молекулярная диагностика генных болезней в России: состояние и перспективы // Вестн. Рос. АМН.— 1993.— № 9.— С. 27—31.
2. Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор // Неврол. журн.— 1998.— № 6.— С. 42—51.
3. Лобзин В.С., Сайкова Л.А., Шиман А.Г. Нервно-мышечные болезни.— СПб: Гиппократ, 1998.— С. 138—144.
4. Миотония. Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Шнайдер, В.В. Шпраха, С.Ю. Никулиной.— М.: НМФ «МБН», 2005.— 245 с.
5. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика // Острые и неотложные состояния в практике врача.— 2007.— № 4.— С. 32—36.
6. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: лечение // Острые и неотложные состояния в практике врача.— 2007.— № 5.— С. 30—33.
7. Шнайдер Н.А., Шнайдер В.А. Организация работы и роль консультанта-невролога в профилактике неврологических осложнений общей анестезии: Метод. пособие.— Красноярск: КрасГМА, 2003.— 96 с.
8. Яхно Н.Н. Наследственные заболевания в неврологии // Врач.— 1999.— № 6.— С. 15—19.
9. Al-Gazali L.I. The Schwartz-Jampel syndrome // Clin. Dysmorph.— 1991.— Vol. 2.— P. 313—322.
10. Al-Gazali L.I., Varghese M., Varady E. et al. Neonatal Schwartz-Jampel syndrome: a common autosomal recessive syndrome in the United Arab Emirates // J. Med. Genet.— 1996.— Vol. 33, N 3.— P. 203—211.
11. Arikawa-Hirasawa E., Le A.H., Nishino I. et al. Structural and functional mutations of the perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia // Am. J. Hum. Genet.— 2002.— Vol. 70.— P. 1368—1375.
12. Arikawa-Hirasawa E., Wilcox W.R., Le A.H. et al. Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type, is caused by functional null mutations of the perlecan gene // Nat. Genet.— 2001.— N 27.— P. 431—434.
13. Ben Becher S., El Mabrouk J., Debiche A. et al. Schwartz-Jampel syndrome (osteochondromuscular dystrophy) // Arch. Fr. Pediatr.— 1992.— Vol. 49, N 9.— P. 799—802.
14. Bird T.D., Bennett R.L. Why do DNA testing? Practical and ethical implications of new neurogenetic tests // Ann. Neurol.— 1995.— Vol. 38.— P. 141—146.
15. Giedion A., Boltshauser E., Briner J. et al. Heterogeneity in Schwartz-Jampel chondrodystrophic myotonia // Eur. J. Pediatr.— 1997.— Vol. 156, N 3.— P. 214—223.
16. Ho N.C., Sandusky S., Madike V. et al. Clinico-pathogenetic findings and management of chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome): a case report // BMC Neurol.— 2003.— Vol. 3, N 1.— P. 3.
17. Ishpekova B., Rasheva M., Moskov M. Schwartz-Jampel syndrome: clinical, electromyographic and genetic studies // Electromyogr. Clin. Neurophysiol.— 1996.— Vol. 36.— P. 91—97.
18. Iwata H., Ozawa H., Kamei A. et al. Siblings of Schwartz-Jampel syndrome with abnormal muscle computed tomographic findings // Brain Dev.— 2000.— Vol. 22, N 8.— P. 494—497.
19. Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders // Int. Med.— 2005.— Vol. 44, N 10.— P. 1027—1032.
20. Kwiecinski H., Ryniewicz B., Ostryzcki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs // Acta Neurol. Scand.— 1992.— Vol. 86, N 4.— P. 371—375.
21. Littleford J.A., Patel M.A., Bose D. et al. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic // Anest. Analg.— 1991.— Vol. 72.— P. 151—160.
22. Mankodi A., Thornton C.A. Myotonic syndromes // Curr. Opin. Neurol.— 2002.— Vol. 15, N 5.— P. 545—552.
23. Meola G., Sansone V. Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies // Neurol. Sci.— 2000.— Vol. 21, N 5.— P. 953—961.
24. Moodley M., Moosa A. Chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome) in South African children // Neuropediatr.— 1990.— Vol. 21.— P. 206—211.
25. Navarrete Faubel F.E., Perez Aytes A., Pastor Rosado J. et al. Schwartz-Jampel syndrome type 2 versus Stuve-Wiedemann syndrome // An. Esp. Pediatr.— 2002.— Vol. 56, N 5.— P. 473—474.
26. Nicole S., Ben Hamida C., Beighton P. et al. Localization of the Schwartz-Jampel syndrome (SJS) locus to chromosome 1p34-p36.1 by homozygosity mapping // Hum. Molec. Genet.— 1995.— Vol. 4.— P. 1633—1636.
27. Nicole S., Davoine C.— S., Topaloglu H. et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia) // Nat. Genet.— 2000.— Vol. 26.— P. 480—483.
28. Pascuzzi R.M. Schwartz-Jampel Syndrome // Semin. Neurol.— 1991.— Vol. 11.— P. 267—273.

29. Pascuzzi R.M., Gratiante R., Azzarelli B. et al. Schwartz-Jampel syndrome with dominant inheritance // *Muscle Nerve*.— 1990.— Vol. 13.— P. 1152—1163.
30. Pinto-Escalante D., Ceballos-Quintal J.M., Canto-Herrera J. Identical twins with the classical form of Schwartz-Jampel syndrome // *Clin. Dysmorphol.*— 1997.— Vol. 6, N 1.— P. 45—49.
31. Ptacek L.J., Johnson K.J., Griggs R.C. Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders // *J. Med.*— 1993.— Vol. 328.— P. 482—489.
32. Reed U.C., Reimao R., Espindola A.A. et al. Schwartz-Jampel syndrome: report of five cases // *Arq. Neuropsiquiatr.*— 2002.— Vol. 60, N 3 B.— P. 734—738.
33. Rosignoli R., Zanini F. Sindrome di Schwartz-Jampel // *Minerva Pediat.*— 1983.— Vol. 35.— P. 509—513.
34. Russell S.H., Hirsch N.P. Anaesthesia and myotonia // *Br. J. Anaesth.*— 1994.— Vol. 72.— P. 210—216.
35. Satar Yapicioglu H.M., Yildizdas D., Narli N. et al. Schwartz-Jampel syndrome: three pediatric case reports // *Genet. Couns.*— 2003.— Vol. 14.— P. 353—358.
36. Schulman S. Malignant hyperthermia and pediatric anesthesia // *Semin. Anesth.*— 1993.— Vol. 12.— P. 54—64.
37. Schutte J.K., Gerbershagen M.U., Wappler F. Anaesthesia associated rhabdomyolysis. Diagnosis, therapy and prevention of skeletal muscle breakdown // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*— 2006.— Bd. 41, N 7—8.— S. 454—461.
38. Schwartz O., Jampel R.S. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy // *Arch. Ophthalmol.*— 1962.— Vol. 68.— P. 52—57.
39. Sigaudy S., Moncla A., Fredouille C. et al. Congenital Bowing of the long bones in two fetuses presenting features of Stuve-Wiedemann syndrome and Schwartz-Jampel syndrome type 2 // *Clin. Dysmorphol.*— 1998.— Vol. 7.— P. 257—262.
40. Spranger J., Hall B.D., Hane B. et al. Spectrum of Schwartz-Jampel syndrome includes micromelic chondrodysplasia, kyphomelic dysplasia, and Burton disease // *Am. J. Med. Genet.*— 2000.— Vol. 94.— P. 287—295.
41. Stevenson R. Micromelic chondrodysplasia // *Proc. Greenwood. Genet. Ctr.*— 1982.— Vol. 1.— P. 52—54.
42. Superti-Furga A., Tenconi R., Clementi M. et al. Schwartz-Jampel syndrome type 2 and Stuve-Wiedemann syndrome: a case for «lumping» // *Am. J. Med. Genet.*— 1998.— Vol. 78.— P. 150—154.
43. Topaloglu H., Serdaroglu A., Okan M. et al. Improvement of myotonia with carbamazepine in three cases with the Schwartz-Jampel syndrome // *Neuropediatr.*— 1993.— Vol. 24, N 4.— P. 232—234.
44. Viljoen D., Beighton P. Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia) // *J. Med. Genet.*— 1992.— Vol. 29.— P. 58—62.
45. Wadlund D.L. Prevention, recognition, and management of nursing complications in the intraoperative and postoperative surgical patient // *Nurs. Clin. North. Am.*— 2006.— Vol. 41, N 2.— P. 151—171.

Н.А. ШНАЙДЕР

Хондродистрофічна міотонія

Хондродистрофічна міотонія характеризується генералізованою міотонічною міопатією, маскоподібним обличчям, скелетною дисплазією, контрактурами суглобів, затримкою росту і дозрівання кісткової тканини. Ідентифіковано два типи захворювання залежно від віку дебюту: неонатальну форму, яку ще іноді називають 2 типом (синдром Става—Відеманна), і класичну форму (синдром Шварца—Джампела) з дебютом у немовлячому чи дитячому віці. Мета терапії хондродистрофічної міотонії — електрична стабілізація м'язових мембран. Терапія передбачає використання антиконвульсантів та антиаритмічних препаратів.

Ключові слова: хондродистрофічна міотонія, синдром Шварца—Джампела, клініка, патогенез, діагностика, тактика лікування.

N.A. SHNAYDER

Chondrodystrophic myotonia

Chondrodystrophic myotonia is characterized by generalized myotonic myopathy, masklike face, skeletal dysplasia, contracture of joints, growth retardation and bone maturation delay. Two types have been defined by the age of manifestation of the symptoms: the severe neonatal form, sometimes called type 2 (Stuve-Wiedemann syndrome), and the classical form (Schwartz-Jampel syndrome) with late infantile or childhood manifestation. Therapy target is electrical stabilization of the muscle membrane. Successful therapies include anticonvulsants and anti arrhythmic drugs.

Key words: chondrodystrophic myotonia, Schwartz-Jampel syndrome, clinical manifestation, pathogenesis, diagnostics, treatment approach.



О.Е. ДУБЕНКО

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Проблема резистентности к антитромбоцитарной терапии при ишемическом инсульте

Антитромбоцитарные препараты являются одним из основных компонентов лечения больных с атеротромботическими осложнениями и профилактики ишемического инсульта. Их эффективность доказана в рандомизированных исследованиях, однако многие пациенты, принимающие антитромбоцитарные препараты, переносят повторные ишемические сердечно-сосудистые катастрофы. В статье рассматривается понятие аспиринорезистентности и возможные механизмы ответа на терапию антитромбоцитарными препаратами.

Ключевые слова: ишемический инсульт, антитромбоцитарные препараты, аспиринорезистентность, клопидогрель.

Эффективность антитромбоцитарных препаратов (АТП) доказана для вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) [2]. Большинство ИИ развиваются вследствие тромбоэмболии, источником которой являются атеромы проксимальных отделов артерий, кровоснабжающих головной мозг, и различные структуры сердца. Тромбоциты являются основным компонентом нормального гемостаза и главным участником патологического тромбообразования вследствие их способности к адгезии и аккумуляции в местах повреждения сосудистой стенки [3]. Широко используемые в настоящее время АТП оказывают влияние на некоторые этапы процесса активации, адгезии, высвобождения активных веществ и агрегации тромбоцитов, а значит, и на риск развития артериального тромбоза. В настоящее время в Украине основными доступными и рекомендуемыми АТП являются ацетилсалициловая кислота (АСК), или Аспирин, клопидогрель и комбинация АСК с дипиридамолом замедленного высвобождения (ДЗВ). Эффективность АТП для предупреждения ИИ изучалась во многих рандомизированных исследованиях. В большинстве из них ни один из АТП не показал значительного преимущества по сравнению с другими, все АТП превышали по эф-

фективности плацебо в среднем на 25—30 % [1]. В чем причина одинаковой эффективности или одинаковой неэффективности АТП?

АСК имеет более чем 50-летнюю историю применения в качестве антитромботического средства и сегодня занимает важное место в профилактике тромбообразования у больных с ИИ и транзиторными ишемическими атаками (ТИА), атеросклеротическим поражением сонных артерий, а также с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ), после хирургической реваскуляризации миокарда. В 2002 г. Antithrombotic Trialists' Collaboration опубликовали крупнейший метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности АСК и других антиагрегантов у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. В метаанализ включены результаты 287 исследований, в которых приняли участие 212 тыс. пациентов. Результаты анализа свидетельствуют о том, что назначение АСК позволяет снизить риск ИМ на 34 %, инсульта — на 25 % и общей смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — на 17 %. В исследовании с участием 6300 пациентов, проведенном М. Weisman и соавторами в 2002 г., сопоставляли эффективность низких доз

АСК при вторичной профилактике ИМ, инсульта и риск желудочно-кишечных осложнений [40]. В ходе исследования получены результаты, свидетельствующие о том, что прием АСК уменьшал общую смертность на 18 %, частоту инсультов — на 20 %, а ИМ — на 30 %. К сожалению, на фоне приема АСК в 2,5 раза по сравнению с плацебо повышался риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Исследователи подсчитали, что для предотвращения одного летального исхода от ИМ и инсульта требуется назначить Аспирин 67 больным, в то же время нефатальное желудочно-кишечное кровотечение выявляется только у одного из ста пациентов, которые принимали АСК. В результате исследования был сделан вывод, что АСК можно считать эффективным и относительно безопасным средством вторичной профилактики ИМ и инсульта. Эффективность терапии АСК у больных с острым ИИ изучалась в двух крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях — International Stroke Trial, 1997 [24] и Chinese Acute Stroke Trial (CAST), 1997 [9], включивших в общей сложности около 40 тыс. больных в первые 48 ч с момента появления неврологической симптоматики. Используя дозы АСК составляли соответственно 300 и 160 мг. Было показано, что назначение АСК в течение месяца предотвращало возникновение повторного ИИ и других серьезных сосудистых событий в среднем у 9 из 1000 пролеченных больных. Полное исчезновение неврологической симптоматики было достигнуто у 10 из 1000 пролеченных больных. Терапия АСК ассоциировалась с увеличением частоты геморрагических инсультов, в среднем 2 случая на 1000 пролеченных больных.

Однако, несмотря на доказанную профилактическую эффективность АСК относительно вторичной профилактики ишемических сосудистых событий, частота рецидивов последних остается высокой. При длительном проспективном наблюдении сосудистые события отмечают у 10—20 % пациентов, получающих АСК [29]. Поэтому в последние годы начали широко обсуждать проблему резистентности к АТП.

С клинической точки зрения, клиническая аспиринорезистентность (АР) — это неспособность АСК предотвращать кардиоваскулярные тромботические события, когда, несмотря на прием АСК, у больного развивается ИИ, ТИА или ИМ. Таким образом, диагностировать клиническую АР можно только ретроспективно. С фармакологической точки зрения, резистентность к АСК — это недостаточное ингибирование ею продукции тромбоксана A_2 (TxA_2). В активированных тромбоцитах из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы-1 (ЦОГ) синтезируются простагландины, которые затем превращаются в TxA_2 — потенциальный проагрегант и вазоконстриктор. Основным механизмом

действия АСК — необратимое ингибирование ЦОГ-1. Такую АР определяют с помощью лабораторных тестов и называют также лабораторной АР [15]. На сегодняшний день для диагностики резистентности к АСК используют оптическую агрегатометрию. Тест оценивает ответную реакцию богатой тромбоцитами плазмы на добавление индуктора агрегации (АДФ, коллагена, адреналина и др.). Этот метод позволяет определить неспособность АСК ингибировать агрегацию тромбоцитов посредством подавления продукции TxA_2 . Однако этот метод не стандартизирован, требует много времени и не может быть использован у постели больного, а результаты могут различаться в зависимости от реагентов. В последнее время для оценки влияния АСК на реактивность тромбоцитов предложено несколько новых тестов с использованием анализатора быстрой оценки функции тромбоцитов в цельной крови PFA-100 (Platelet Function Analysis) и PRFA-ASA — дополнительный кассетный тест для быстрой оценки функции тромбоцитов, которые могут применяться у постели больного [10, 16].

О функциональной активности тромбоцитов можно также судить по содержанию в плазме крови маркеров активации тромбоцитов (4-го тромбоцитарного фактора, β -тромбоглобулина, тромбоксана B_2), а также по содержанию в моче метаболита тромбоксана B_2 , который является маркером продукции тромбоксана *in vivo* [22]. Таким образом, ответ на лечение АСК может отличаться. Распространенность АР варьирует от 0,4—5 до 34—45 % в зависимости от исследований и используемых лабораторных методик [20, 38].

Клиническая значимость АР является крайне важной, хотя и недостаточно изученной проблемой. В ряде исследований показана связь между подтвержденной современными лабораторными тестами резистентностью к АСК и увеличением риска инсульта и ИМ [34]. О взаимосвязи АР по данным лабораторных тестов и клинического исхода ИИ одним из первых сообщили K. Grottemeyer и соавт. [19]. Реактивность тромбоцитов была изучена у 90 больных ИИ, которым была назначена АСК в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 24 месяцев. За этот период крупные сосудистые события (инсульт, ИМ, сосудистая смерть) были зарегистрированы у 4,4 % аспирино-респондентов и у 40 % пациентов, не ответивших на терапию АСК ($p < 0,0001$). В проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 326 пациентов, принимавших АСК в течение 2 лет, лабораторно доказанная АР (с помощью оптической агрегатометрии) была у 17 (5 %) пациентов, при этом риск смерти, ИМ или инсульта у них был в 3 раза выше ($p = 0,03$) [36]. В другом исследовании прогностическое значение АР было изучено у 269 больных с острым ИИ, получавших АСК в дозе 100 мг/сут. Биохимическую АР определяли с помощью PFA-100 с

эпинефрин/коллагеновым картриджом. Она была выявлена у 83 (30,9 %) пациентов. При этом наличие АР ассоциировалось с худшим 30-дневным функциональным восстановлением после инсульта ($p = 0,034$) при отсутствии связи с предшествующими факторами риска [11]. Исследование функции тромбоцитов у 152 клинически стабильных больных с инсультом, которые получали монотерапию одним из АТП (АСК, клопидогрель, тиклопидин и цилостазол), было проведено с использованием эпинефрин/коллагеновых и коллаген/АДФ картриджей. Результаты исследования показали, что коллаген/АДФ система не чувствительна для выявления резистентности к АТП, тогда как эпинефрин/коллагеновая система позволила выявить АР у 14,3 % пациентов, принимавших АСК в дозе 81 мг/сут, и у 5,0 % — в дозе 100 мг/сут. Сделан также вывод, что одной из причин плохого ответа на АСК может быть ее низкая доза [23]. Среди 208 больных, принимавших АСК для первичной и вторичной профилактики, распространенность АР, определяемая с помощью PFA-100, составила 32,2 %. Было показано также, что эффективность АСК может зависеть от дозы и типа препарата, наиболее высокой частота АР была при приеме кишечнорастворимой формы в дозе 100 мг/сут — 39,3 % [13].

Причины АР широко обсуждаются. Описано большое количество механизмов резистентности к АСК, которые могут быть обусловлены функциональным состоянием тромбоцитов: неполное подавление образования TxA_2 ; усиленное образование тромбоцитов, с поступлением в кровь новых, не подвергшихся действию АСК; возрастающая чувствительность тромбоцитов к другим проагрегантам — коллагену, АДФ, тромбину, адреналину; стресс-индуцированная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах, обусловленная взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови (эндотелиальные клетки и моноциты могут синтезировать свой собственный TxA_2), единичным нуклеотидным полиморфизмом рецепторов или другими факторами, влияющими на функции тромбоцитов (курение, воспаление, гиперхолестеринемия, стресс) [21, 39]. Антиагрегантный эффект АСК может снижаться вследствие одновременного ее приема с другими нестероидными противовоспалительными препаратами, например, с ибупрофеном, из-за их конкурентного фармакодинамического взаимодействия в активном центре фермента ЦОГ-1. Это увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов, одновременно принимающих АСК и ибупрофен [32]. Поскольку артериальный тромбоз — это мультифакторный процесс, тромботические события могут отражать недостаточность лечения, а не «резистентность» к АСК. Более того, больные могут не соблюдать режим приема препарата. Так, в группе из 73 больных, перенесших ИМ и принимавших АСК, доля лиц с сердечно-сосудистыми ка-

тастрофами была выше среди больных с плохой приверженностью к лечению (42 %) по сравнению с теми, кто принимал препарат постоянно (6 %) или был резистентен [12].

При установленной лабораторной АР или непереносимости АСК основной рекомендацией является переход на прием клопидогреля. Это оправдано тем, что клопидогрель имеет принципиально отличный от АСК механизм действия. Клопидогрель необратимо модифицирует АДФ-рецептор, таким образом, селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с рецептором на поверхности тромбоцита, что препятствует активации тромбоцита и связыванию его с фибрином, то есть агрегации и тромбообразованию. В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) было показано, что эффективность клопидогреля ненамного, но статистически значимо превышала таковую АСК у 19 185 пациентов, недавно перенесших ИМ, ИИ, или с симптоматическим атеросклерозом периферических артерий. Частота ишемических сосудистых событий в группе клопидогреля составила 5,32 %, в группе АСК — 5,83 % ($p = 0,043$). Среди общей популяции пациентов очень высокого риска преимущество клопидогреля выразилось в дополнительном снижении относительного риска ишемических событий на 14,9 %, абсолютного — на 1,4 % (необходимо перевести с АСК на клопидогрель 71 пациента, чтобы избежать одного серьезного ишемического сосудистого события в год). В общей популяции клопидогрель превосходил АСК на 8,7 %, но субпопуляционный анализ показал отсутствие преимущества клопидогреля у больных с ИИ [8].

Однако дальнейший анализ использования клопидогреля выявил наличие широкой индивидуальной чувствительности, также как и в случае с АСК. Наблюдения показали, что у 4—30 % пациентов, которые получают клопидогрель, нет адекватного антитромбоцитарного ответа. Термин «резистентность к клопидогрелю» недостаточно четко определен. Он отражает недостаточное ингибирование функции тромбоцитов *in vitro*, а также включает пациентов, у которых прием клопидогреля не приводит к желаемому фармакологическому эффекту и у них развиваются повторные сосудистые события на фоне терапии. На сегодняшний день известные потенциальные механизмы резистентности к клопидогрелю делят на две группы — внешние и внутренние. К внешним механизмам относят неадекватные дозировки и нарушение режима приема препарата, а также межлекарственные взаимодействия, нарушающие биотрансформацию клопидогреля в печени в активный метаболит. К внутренним механизмам относят: 1) увеличение высвобождения АДФ; 2) альтернативные пути активации тромбоцитов с участием коллагена, тромбина, эпинефрина (недостаточное подавление

ние катехоламин-индуцированной активации тромбоцитов); 3) полиморфизм генов P2Y₁₂-рецепторов, полиморфизм CYP3A4-системы, тесно связанной с метаболизмом препарата (цитохрома P450, с помощью которого происходит превращение в печени клопидогреля в активный метаболит) [17, 27, 30]. Учитывая широкую вариабельность индивидуального ответа на терапию клопидогрелем, оправданным может быть лабораторное мониторирование в случаях его недостаточной клинической эффективности. Метод PFA-100 не является адекватным для мониторирования ингибирования тромбоцитарных функций в ответ на клопидогрель. Для определения антитромбоцитарного эффекта ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa разработан метод Verify Now P2Y₁₂ — полуавтоматический тест в цельной крови на основе картриджей. Но золотым стандартом мониторирования терапии клопидогрелем является VASP (вазодилатор-стимулирующий фосфопротеин)-тест вследствие его селективности к P2Y₁₂-рецепторам [18].

Учитывая различные механизмы действия АТП, можно предположить, что комбинация различных АТП повысит их эффективность. Так, в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) были получены впечатляющие результаты, показавшие, что комбинация клопидогреля с АСК снижает риск развития тяжелых сосудистых осложнений приблизительно на 20 % по сравнению с монотерапией АСК [35]. Возник вопрос, применимы ли эти результаты к пациентам с недавно перенесенным ИИ. Двойное слепое контролируемое исследование MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent transient ischemic attack or ischemic stroke) [14] было посвящено изучению целесообразности добавления АСК в дозе 75 мг/сут к клопидогрелю в дозе 75 мг/сут у 7599 больных с недавно перенесенными ТИА (21 %) или ИИ (79 %) с высоким риском повторного инсульта. Через 18 мес было показано, что по сравнению с монотерапией клопидогрелем комбинация его с АСК не приводит к статистически значимому снижению относительного риска основного клинического исхода, абсолютный риск составил в группе клопидогреля 16,7 %, в группе комбинированного лечения — 15,7 %. При этом частота угрожающих жизни геморрагических осложнений (желудочно-кишечных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний) была выше в группе комбинированной терапии — 2,6 % против 1,3 %, количество геморрагических инсультов в группе клопидогреля составило 25, в группе комбинированной терапии — 40. В недавно закончившемся исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance) также установлено отсутствие преимуществ комбинации клопидогрель + АСК по сравне-

нию с монотерапией АСК, кровотечения также чаще наблюдали в группе комбинированной терапии [7]. Поэтому в настоящее время комбинация клопидогреля и АСК не рекомендуется для широкого применения с целью профилактики ИИ.

Сравнение эффективности и безопасности комбинации АСК + ДЗВ по сравнению с клопидогрелем для профилактики повторного инсульта и других основных сердечно-сосудистых событий было проведено в крупнейшем рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом испытании PROFESS (Prevention Regiment for Effectively Avoiding Second Stroke), с включением 20 332 пациентов, из которых 10 181 вошел в группу АСК + ДЗВ и 10 151 — в группу клопидогреля. Результаты исследования показали, что частота повторного инсульта была сопоставима в обеих группах (среди больных, действительно принимавших препараты): 7,6 % — в группе АСК + ДЗВ и 7,7 % — в группе клопидогреля. Большие кровотечения чаще отмечали в группе АСК + ДЗВ (4,1 % против 3,6 %), геморрагические инсульты также преобладали в группе АСК + ДЗВ (на 38 случаев), но межгрупповых различий в частоте смертельного или инвалидизирующего инсульта не отмечено. Побочные реакции, приведшие к отмене препаратов, также чаще регистрировали в группе АСК + ДЗВ (16,4 % против 10,6 % в группе клопидогреля) [33].

Последние исследования свидетельствуют, что эффективность и безопасность АТП зависят от генетической природы, и генетический полиморфизм влияет на их терапевтическую активность и сопутствующий риск кровотечений [4]. Факторами риска инсульта следует считать любой полиморфизм или гаплотип, ассоциированный с промежуточным фенотипом [28]. Так, в ряде исследований обнаружили взаимосвязь между отсутствием ответа на АСК и полиморфизмом гена ЦОГ-1 — А842G полиморфизм ЦОГ-1 и С13252Т полиморфизм GPVI [25, 26]. Повышение ингибирования активации фактора XIII было обнаружено у носителей полиморфизма Leu34 субъединицы фактора XIII. Это означает, что у больных с таким полиморфизмом эффект низких доз АСК для предотвращения новых сосудистых событий может быть более выраженным, чем у больных без этого полиморфизма [37]. Гликопротеиновые рецепторы GP Ia/IIa — коллагеновые рецепторы тромбоцитов играют важную роль в тромбоцитарных функциях, их дефицит или наличие ингибирующих антител нарушает гемостаз с развитием кровоточивости. Описано два вида полиморфизма гена GP Ia (С807Т и G873А). В исследовании показано, что Т-аллель полиморфизма 807 С/Т гена GP Ia ассоциировался с высоким уровнем агрегации тромбоцитов у больных после коронарного стентирования, получавших стандартную нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг [5].

Таким образом, полиморфизм и гаплотипы генетических факторов системы гемостаза влияют на активность АТП. Генетические характеристики пациентов с наличием или отсутствием новых сосудистых событий (распространенность полиморфизма и риск ИИ) изучают в проводимом исследовании POLARIS. Продолжено наблюдение за больными из исследований ESPRIT (Australasian Stroke prevention in reversible ischaemia) и SMART (Second Manifestation of ARterial disease) для создания прогностической модели изучения ИИ [31]. Больные с ИИ и ТИА гетерогенны, у них много индивидуальных сосудистых, кардиальных, гематологических факторов риска, и было бы наивно предполагать, что один препарат будет для всех одинаково эффективен. В настоящее время при вторичной профилактике инсульта не учитывается генетическая информация, принимается во внимание лишь наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска (сахарный диабет, мер-

цательная аритмия, атеросклеротический стеноз сонных артерий и др.). Однако существующая тесная связь между классическими факторами риска ИИ, такими как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и др., и генетическими факторами имеет важное значение для прогнозирования и предупреждения повторных инсультов. Возможно, генетическое тестирование станет рутинным методом оптимизации профилактики и лечения инсульта.

Таким образом, феномен резистентности к АТП заслуживает пристального внимания и имеет важное значение для клинической медицины, так как миллионы людей в мире принимают АСК. Все механизмы резистентности к АТП до сих пор полностью не изучены, но известно, что в них могут быть вовлечены различные факторы. Очевидно, что дальнейшие исследования этой проблемы позволят оптимизировать терапию и снизить частоту атеротромботических осложнений.

Литература

1. Лишнева В.Ю. Антитромбоцитарная терапия — победы и поражения // Нові стратегії в неврології. Матеріали XI Міжнар. Конф. (Судак, 26—29 квітня 2009 р.).— С. 200—211.
2. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008). Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO // *Практ. ангиология*.— 2008.— № 4 (15).— С. 1—24.
3. Яворская В.А., Грицай Н.Н., Мохаммед А.Н. Роль системы гемостаза при нарушении мозгового кровообращения.— К.: Книга, 2004.— 191 с.
4. Achterberg S., Kapelle L.J., Algra A. Prognostic modelling in ischaemic stroke study, additional value of genetic characteristics // *Eur. Neurol.*— 2008.— Vol. 59 (5).— P. 243—252.
5. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. 807 C/T polymorphism of the glycoprotein Ia gene and pharmacogenetic modulation of platelet response to dual antiplatelet treatment // *Blood Coagul Fibrinolysis*.— 2004.— Vol. 15.— P. 427—433.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration/Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // *BMJ*.— 2002.— Vol. 324.— P. 71—86.
7. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354.— P. 1706—1717.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) // *Lancet*.— 1996.— Vol. 348.— P. 1329—1339.
9. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke // *Lancet*.— 1997.— Vol. 349.— P. 1641—1649.
10. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection // *J. Thromb. Haemost.*— 2007.— Vol. 5 (suppl. 1).— P. 230—237.
11. Chen S.Y., Lee Y.S., Ho Y.P. et al. Biochemical aspirin resistance associated with poor stroke recovery // *Int. J. Stroke*.— 2008.— Vol. 3, suppl.1.— P. 312.
12. Cotter G., Shemesh E., Zehavi M. et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? // *Am. Heart J.*— 2004.— Vol. 147.— P. 293—300.
13. Derle E., Can U., Atac B. et al. Aspirin resistance and glycoprotein IIIa P1A1/A2 polymorphism in asymptomatic and symptomatic patients with vascular risk factors // *Int. J. Stroke*.— 2008.— Vol. 3, suppl. 1.— P. 311.
14. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*.— 2004.— Vol. 364.— P. 331—337.
15. Eikelboom J.W., Hirst J., Weitz J.J. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events // *Circulation*.— 2002.— Vol. 105.— P. 1650—1655.
16. Favaloro E.J. Clinical application of the PFA-100 // *Curr. Opin. Hematol.*— 2002.— Vol. 9.— P. 407—415.
17. Ford N.F. Clopidogrel resistance: pharmacokinetic or pharmacogenetic? // *J. Clin. Pharm.*— 2009.— Vol. 49 (5).— P. 506—512.
18. Gachet C., Aleil B. Testing antiplatelet therapy // *Eur. Heart J. Suppl.*— 2008.— Vol. 10, suppl. A.— P. A28—34.
19. Grottemeyer K.H., Scharafinski H.W., Husstedt I.W. Two-year follow-up of aspirin responder and non-responder. A pilot study including 180 post-stroke patients // *Thromb. Res.*— 1993.— Vol. 71, suppl. 5.— P. 397—403.
20. Grudman K., Jaschonek K., Klein B. et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks // *J. Neurol.*— 2003.— Vol. 250.— P. 63—66.
21. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance // *Lancet*.— 2006.— Vol. 367.— P. 606—617.
22. Hart R.G., Leonard A.D., Talbert R.L. et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease // *Pharmacoter.*— 2003.— Vol. 23.— P. 579—584.
23. Hoshino H., Matsubara Y., Itoh Y. et al. Platelet function assessed by PFA-100 in Japanese stroke patients receiving antiplatelet agents // *Int. J. Stroke*.— 2008.— Vol. 3, suppl. 1.— P. 312.
24. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke // *Lancet*.— 1997.— Vol. 349.— P. 1569—1581.
25. Lepantalo A., Mikkelsson J., Resendiz J.C. et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients // *Thromb. Haemost.*— 2006.— Vol. 95.— P. 253—259.
26. Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin // *J. Thromb. Haemost.*— 2005.— Vol. 3.— P. 2340—2345.
27. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*.— 2004.— Vol. 109.— P. 3171—3175.

28. Meschia J.F. Clinically translated ischemic stroke genomic // *Stroke*.— 2004.— Vol. 35, suppl.1.— P. 2735—2739.
29. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin resistance: position paper of the working group on aspirin resistance // *J. Thromb. Hemostasis*.— 2005.— Vol. 3.— P. 1309—1311.
30. Nguen T.A., Diodati J.G., Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 45, suppl.8.— P. 1157—1164.
31. Pruisen D.M., Kappelle L.J., Algra A. Polymorphism and Risk of Ischaemic Stroke (POLARIS) Study: rationale and design // *Eur. Neurol.*— 2004.— Vol. 51.— P. 30—34.
32. Ray W.A., Stein C.M., Hall K. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359.— P. 118—123.
33. Sacco R.L., Diener H.-C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1225—1237.
34. Snoep J.D., Hovens M.M.C., Eikelboom J.C.J. et al. Association of Laboratory-defined Aspirin Resistance with a Higher risk of recurrent cardiovascular Events. A systematic review and Meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 167.— P. 1593—1599.
35. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effect in clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 494—502.
36. Topol E.J., Gum P., Kottke-Marchant K. Determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease (Reply) // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— Vol. 42.— P. 1336—1337.
37. Undas A., Sydor W.J., Brummel K. et al. Aspirin alters the cardio-protective effects of the factor XIII Val34Leu polymorphism // *Circulation*.— 2003.— Vol. 107.— P. 17—20.
38. Wang T.H., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27.— P. 647—654.
39. Weber A.A., Zimmerman K.C., Meyer-Kirchath J., Schoer K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance // *Lancet*.— 1999.— Vol. 353.— P. 900.
40. Weisman S.M., Graham D.Y. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 162.— P. 2197—2202.

О.Є. ДУБЕНКО

Проблема резистентності до антитромбоцитарної терапії при ішемічному інсульті

Антитромбоцитарні препарати є одним з основних компонентів лікування хворих на атеротромботичні ускладнення та профілактики ішемічного інсульту. Їхня ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях, але багато хворих, які отримують антитромбоцитарні препарати, зазнають повторних ішемічних серцево-судинних катастроф. У статті розглядається поняття аспіринорезистентності та можливі механізми відповіді на лікування антитромбоцитарними препаратами.

Ключові слова: ішемічний інсульт, антитромбоцитарні препарати, аспіринорезистентність, клопідогрель.

O.E. DUBENKO

Problem of resistance to antiplatelet therapy in ischaemic stroke

The antiplatelet agents are an important part of treatment patients with atherothrombotic events and preventing ischaemic stroke. Their effectiveness has been supported in randomized trials but many patients, who were treated with antiplatelet agents, suffered from recurrent ischaemic cardiovascular events. This review deals with the definition of aspirin resistance and possible mechanisms of various responses on therapy of antiplatelet agents.

Key words: ischaemic stroke, antiplatelet agents, aspirin resistance, clopidogrel.



I.C. ЗОЗУЛЯ¹, О.П. МОШЕНЬСКА¹,
А.О. КАМІНСЬКИЙ²

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

² Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Фатальний гострий ішемічний інсульт

Проведено ретроспективний та поточний аналіз випадків верифікованого фатального гострого ішемічного мозкового інсульту в клініці невідкладної нейрохірургії Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Встановлено, що більшість померлих від ішемічного інсульту — особи віком 46—59 років, тобто люди соціально активного та працездатного віку. В цій же віковій групі у більш ніж половини хворих виявлено атеросклеротичне ураження судин мозку. У більшості пацієнтів зареєстровано чинники ризику церебральних інсультів, що потенційно модифікуються: артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, фібриляцію передсердь, наявність шкідливих звичок тощо. Проведене дослідження засвідчило, що третина хворих протягом більш ніж 6 год після появи симптоматики не зверталася по медичну допомогу, тобто госпіталізовані в клініку поза межами «вікна терапевтичних можливостей». Необхідна координація зусиль медиків різних спеціальностей з метою профілактики церебральних інсультів.

Ключові слова: фатальний гострий ішемічний інсульт, догоспітальний та госпітальний етап, швидка медична допомога.

Профілактика, діагностика та лікування інсульту досі є актуальною проблемою клінічної неврології, хоча минуло більш ніж 2,5 тис. років після першого описання клінічної картини цієї патології Гіпократом. Згідно з даними Центру медичної статистики МОЗ України та ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», в період з 1999 по 2008 р. показники смертності від мозкового інсульту суттєво не змінилися. У 2008 р. смертність від інсультів становила 91,8 випадку на 100 тис. населення. Перше місце у структурі смертності від інсультів займають інфаркти мозку — 46,3 випадку на 100 тис. населення. У Києві у 2000 р. зареєстровано 70,423 випадку смерті від інсульту на 100 тис. населення, у 2008 р. — 97,039.

Порівняно з розвиненими країнами, смертність від інсульту в Україні в 2—3 рази вища, що зумовлено недостатньо ефективною системою надання допомоги таким хворим, поширеністю гіпертонії, зловживанням алкоголю, соціальними та іншими факторами [7, 8]. Смерть внаслідок ішемічного інсульту в стаціонарах може бути зумовлена багатьма причинами: тяжкістю інсульту та супутньої патології, пізньою госпіталізацією, ненаданням своєчасної допомоги на догоспітальному і ранньому госпітальному етапах, неадекватною та несвоечасною діагностикою тощо.

Сучасні погляди на лікування інсульту передбачають етапність надання медичної допомоги: догоспітальний етап, госпітальний (бажано у високоспеціалізованих відділеннях) етап, відновне лікування і реабілітація.

Важливе значення мають догоспітальний та ранній госпітальний етапи. Значною мірою від якості медичної допомоги, наданої на цих етапах, залежить доля хворого. Тривалість догоспітального етапу в більшості випадків залежить від обізнаності населення та диспетчерів служби швидкої медичної допомоги (ШМД) з першими ознаками порушень мозкового кровообігу [6]. На догоспітальному етапі відповідно до міжнародних рекомендацій необхідно підтримувати вітальні функції (дихання, кровообіг), а в неврологічному статусі потрібно оцінити три ознаки: «обличчя — рука — мова» за тестом FAST. Основним завданням догоспітального етапу є рання госпіталізація в спеціалізоване відділення — нейросудинне чи інтенсивної терапії.

Аналіз діяльності вітчизняних клінік судинної неврології свідчить, що має місце щорічне збільшення кількості хворих на інсульт, госпіталізованих до ангіоневрологічних стаціонарів. З метою підвищення якості медичної допомоги ми проана-

лізували причини смертності хворих на ішемічний інсульт, які отримували консервативну та оперативну допомогу в стаціонарі.

Матеріали і методи

Повноцінний аналіз фатальних випадків церебрального ішемічного інсульту можливий лише на основі узагальнення багаторічного досвіду роботи одного з провідних медичних закладів країни, де розроблено і впроваджено етапну модель лікування хворих на інсульт — Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛ ШМД). Клініка невідкладної нейрохірургії КМКЛ ШМД є нейросудинною клінікою на 50 ліжок, тому хворих із симптоматикою порушень мозкового кровообігу госпіталізують саме сюди. У КМКЛ ШМД впроваджуються в практику новітні розробки вітчизняних науковців та узагальнений ними міжнародний досвід лікування хворих з невідкладними станами в неврології.

Нами проведено ретроспективний та поточний аналіз випадків верифікованого фатального гострого ішемічного мозкового інсульту. В основну групу дослідження включено 123 хворих на фатальний гострий ішемічний інсульт. Критеріями включення в дослідження були: вік від 18 до 80 років, гострий період ішемічного інсульту в каротидному або вертебробазиллярному басейні, лікування ішемічного інсульту в гострий період в клініці невідкладної нейрохірургії КМКЛ ШМД у період 2004—2009 рр., верифікація характеру інсульту методами нейровізуалізації (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія) або під час патологоанатомічного дослідження. Не аналізували випадки, коли смерть настала пізніше ніж на 21-шу добу від початку хвороби. В групу контролю за зазначеними критеріями включено 50 хворих на ішемічний інсульт, які вижили в гострий період хвороби. Основна та контрольна групи були порівнянні за віковим та статевим складом.

Наше дослідження охоплювало догоспітальний період, етап транспортування до стаціонару та перші 5 діб з моменту госпіталізації.

Період ішемічного інсульту, під час якого відбувається формування вогнища інфаркту, посилюється загально мозкова та вогнищева неврологічна симптоматика і розвивається таке часте і грізне ускладнення, як набряк мозку, привертає особливу увагу вчених та клініцистів. Тривалість цього періоду, на думку одних науковців, становить 3 доби [3, 5], на думку інших — 3—5 [4, 11] або навіть 7 діб [1, 2]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з проблеми інсульту (ESO), моніторинг неврологічного статусу та вітальних функцій у хворих з неврологічним дефіцитом слід проводити щонайменше 3 доби, а набряк мозку, що загрожує життю, розвивається між другою та п'ятою добою хвороби [9]. Тому ми вважали, що найбільш інформативним є ретроспективний аналіз особливостей перебігу інсульту, результатів клінічного динамічного обстеження, своєчасності та адекватності лікування хворих саме в перші 5 діб хвороби.

Результати та обговорення

Усі хворі були госпіталізовані в клініку невідкладної нейрохірургії КМКЛ ШМД у найгостріший період.

За віком хворі були розподілені на групи відповідно до класифікації віку ВООЗ: молодий вік — до 45 років, середній вік — 46—59 років, похилий вік — 60—74 роки та старечий вік — 75 років і старші (табл. 1). Найбільша кількість хворих в основній групі були віком від 46 до 74 років. Частота випадків ішемічного інсульту була значно вищою серед чоловіків, окрім вікової групи 75—80 років. Більшість хворих на нефатальний ішемічний інсульт належали до вікової групи 46—59 років. Частота випадків ішемічного інсульту була значно вищою серед чоловіків середнього віку, в інших вікових групах суттєвої різниці за цим показником між чоловіками та жінками не виявлено.

Наші дані узгоджуються з висновком інших дослідників про вищий рівень захворюваності на інсульт та смертність від нього серед чоловіків [10, 13]. Дані щодо вікової групи 75—80 років не суперечать цьому, оскільки середня тривалість життя чоловіків

Т а б л и ц я 1
Розподіл хворих за віком та статтю

Стать	18—45 років	46—59 років	60—74 роки	75—80 років	Усього
Основна група					
Чоловіки	13 (15,29 %)	48 (56,47 %)	21 (24,71 %)	3 (3,53 %)	85 (69,11 %)
Жінки	4 (10,53 %)	17 (44,74 %)	9 (23,68 %)	8 (21,05 %)	38 (30,89 %)
Усього	17 (13,82 %)	65 (52,85 %)	30 (24,39 %)	11 (8,94 %)	123 (100 %)
Контрольна група					
Чоловіки	3 (8,82 %)	29 (85,29 %)	2 (5,88 %)	0	34 (68,00 %)
Жінки	4 (25,00 %)	9 (56,25 %)	2 (12,50 %)	1 (6,25 %)	16 (32,00 %)
Усього	7 (14,00 %)	38 (76,00 %)	4 (8,00 %)	1 (2,00 %)	50 (100 %)

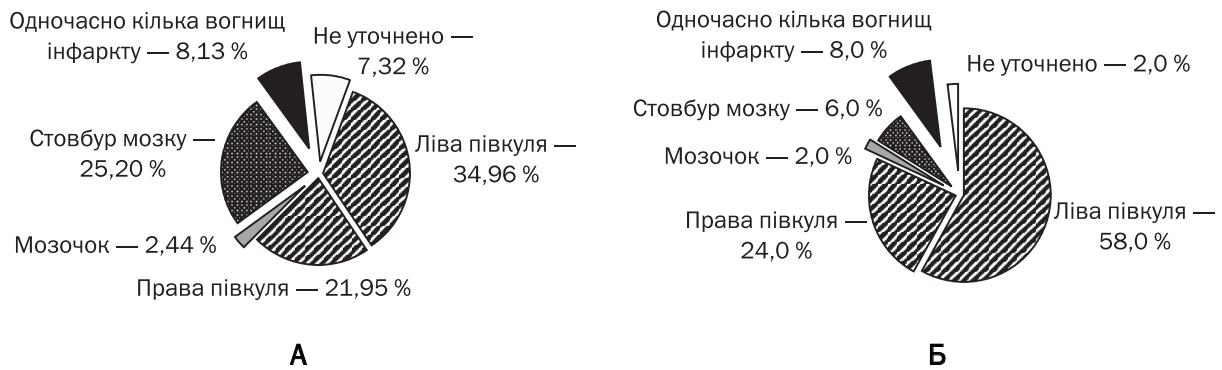


Рис. 1. Розподіл фатального (А) та нефатального (Б) ішемічного інсульту за локалізацією вогнища інфаркту

в Україні значно менша, ніж у жінок, і ця вікова група в популяції представлена переважно жінками.

Проаналізовано локалізацію вогнища фатального інфаркту в основній та контрольній групах (рис. 1). В основній групі вогнища інфаркту локалізувалися переважно у півкулях великого мозку та стовбурових структурах. В окремих випадках виявлено кілька вогнищ одночасно у різних структурах мозку. Хворі контрольної групи порівняно з основною групою рідше мали інфаркт стовбурових відділів мозку та мозочка ($p < 0,05$). В обох групах однаково часто мали місце випадки одночасного виникнення кількох зон ішемії.

За часом настання смерті всі випадки фатального інсульту були розділені на три підгрупи. До підгрупи I включили випадки, коли смерть настала протягом першої доби з моменту госпіталізації, до підгрупи II — у період з 2-ї до 5-ї доби, до підгрупи III — у період з 6-ї до 21-ї доби (табл. 2).

Отже, майже половина випадків смерті в першу добу сталися при локалізації інфаркту в стовбурі мозку, а інфаркт у лівій півкулі став причиною смерті близько третини хворих у кожній підгрупі.

Ми вважали за доцільне також з'ясувати, хто направляв хворих у лікарню. Аналіз історій хвороби дав змогу виявити такі шляхи госпіталізації: самозвернення в приймальне відділення (10,57 %) госпіталізація бригадою ШМД (73,17 %), направлення з поліклініки (8,13 %), переведення зі стаціонарного відділення іншої лікарні (5,69 %), виник-

нення інсульту під час лікування в іншому відділенні КМКЛ ШМД (2,44 %). Отже, більшість хворих були доставлені бригадами ШМД.

Серед хворих основної групи було 8 (6,50 %) осіб, госпіталізованих у результаті повторного виклику бригади ШМД. Протягом 6 год до моменту госпіталізації вони викликали бригаду ШМД у зв'язку з підвищенням артеріального тиску, головним болем та загальним поганим самопочуттям. Аналіз медичної документації свідчить, що всім їм було надано медичну допомогу, але через певний час у зв'язку з появою нових симптомів вони знову звернулися за ШМД і були госпіталізовані. В контрольній групі не зафіксовано випадків виклику бригади ШМД протягом 6 год до госпіталізації, 70 % хворих були доставлені бригадами ШМД, 22 % — самі звернулися у приймальне відділення, 8 % — направлені поліклінікою. Наведені дані дають підстави припустити, що стан більшості хворих на фатальний мозковий інсульт уже в перші години хвороби був таким, що потребував невідкладної допомоги, а не звернення до сімейного лікаря чи самостійного шляху до лікарні.

Перші години ішемічного інсульту є так званим вікном терапевтичних можливостей, коли ще можливе збереження пошкодженої мозкової тканини. Тому в ці години вкрай важливою є адекватна допомога хворим на церебральну ішемію. Ми проаналізували строки госпіталізації та надання допомоги хворим на догоспітальному етапі та ранньому

Т а б л и ц я 2

Час настання смерті залежно від локалізації вогнища інфаркту

Локалізація інфаркту	I підгрупа	II підгрупа	III підгрупа
Ліва півкуля	4 (30,8 %)	18 (34,0 %)	21 (36,8 %)
Право півкуля	3 (23,1 %)	15 (28,3 %)	9 (15,8 %)
Мозочок	0	2 (3,8 %)	1 (1,8 %)
Стовбур мозку	6 (46,2 %)	10 (18,9 %)	15 (26,3 %)
Одночасно кілька вогнищ інфаркту	0	5 (9,4 %)	5 (8,8 %)
Не уточнено	0	3 (5,7 %)	6 (10,5 %)
Усього	13 (10,6 %)	53 (43,1 %)	57 (46,34 %)

Т а б л и ц я 3

Тривалість догоспітального періоду

Група	До 3 год	3—6 год	6—24 год	Більше 24 год	Не відомо
Основна	47 (38,21 %)	29 (23,58 %)	15 (12,20 %)	28 (22,76 %)	4 (3,25 %)
Контрольна	17 (34,00 %)	12 (24,00 %)	9 (18,00 %)	11 (22,00 %)	1 (2,00 %)

госпітальному етапі. У 4 хворих основної групи та у 1 хворого — контрольної не встановлено тривалості періоду від появи перших симптомів до огляду в приймальному відділенні КМКЛ ШМД, оскільки вони були знайдені третіми особами в стані розгорнутої клінічної картини інсульту, і в зв'язку з порушенням мови та/або свідомості анамнез хвороби встановити не вдалося. Визначали кількість випадків госпіталізації протягом перших 3 год, в інтервалі між 3-ю та 6-ю годинами, між 6-ю та 24-ю годинами та пізніше 24-ї годин після появи перших симптомів. Детальний аналіз даних дав змогу виявити більшу тривалість догоспітального періоду у хворих на фатальний церебральний інсульт порівняно з хворими на нефатальний інсульт (табл. 3). Лише дві третини хворих (61,79 % — в основній групі та 58,00 % — у контрольній) потрапляють до стаціонару в період «вікна терапевтичних можливостей». Решту госпіталізують до лікарні тоді, коли навіть застосування сучасних методів диференційованої терапії дасть гірші результати.

Аналіз структури ішемічного інсульту залежно від патогенетичного підтипу продемонстрував достовірну різницю у кількості випадків різних патогенетичних підтипів ішемії в досліджуваних групах. Належність ішемічного інсульту до певного патогенетичного підтипу встановлювали на підставі критеріїв TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [12]. Верифікацію характеру та патогенетичного підтипу здійснено або прижиттєво за допомогою методів нейровізуалізації, або під час секційного дослідження. Крім того, більшості хворих виконували ультразвукову доплерографію та дуплексне сканування магістральних та церебральних артерій для уточнення характеру та ступеня ураження артерій.

В основній групі у 5 (4,07 %) осіб діагностовано лише характер інсульту (ішемічний), а патогенетичний підтип інсульту не можна було визначити в зв'язку з вкрай тяжким станом хворих (рис. 2А). У цій групі не виявлено хворих на лакунарний та гемодинамічний інфаркти мозку, оскільки в більшості випадків вони завершуються нефатально, а в дану вибірку включено лише фатальні випадки.

У контрольній групі структура інфаркту була іншою (рис. 2Б).

В обох групах більшість випадків інсульту була спричинена атеротромботичним процесом. В результаті атеротромбозу найчастіше страждали екстрацеребральні артерії, особливо зона біфуркації загальної сонної артерії та внутрішня сонна артерія, хребтові артерії. Рідше патологічний процес локалізувався інтрацеребрально в середній мозковій артерії. Безпосередньою причиною закупорки судини були: відрив атероматозної бляшки або тромбоутворення *in situ* (в ділянці атероматозу, в зоні перегину або стенозу аномально розвиненої магістральної або церебральної артерії). Частота атеросклеротичного ураження артерій була більшою у чоловіків. Так, в основній групі атеросклеротичний стенозуючий процес виявлено у 57 (77,03 %) чоловіків та у 17 (22,97 %) жінок, у контрольній — відповідно у 25 (75,76 %) та 8 (24,24 %).

В основній групі виявлено значно більшу частоту кардіальної емболії — 25,20 проти 8,00 % у контрольній групі. Кардіоемболічний підтип інсульту у хворих обох груп був спричинений миготливою аритмією, вадами серця та коронарокардіосклерозом, які супроводжувалися іншими видами порушень серцевого ритму. В осіб похилого та старечого віку частіше траплялася миготлива

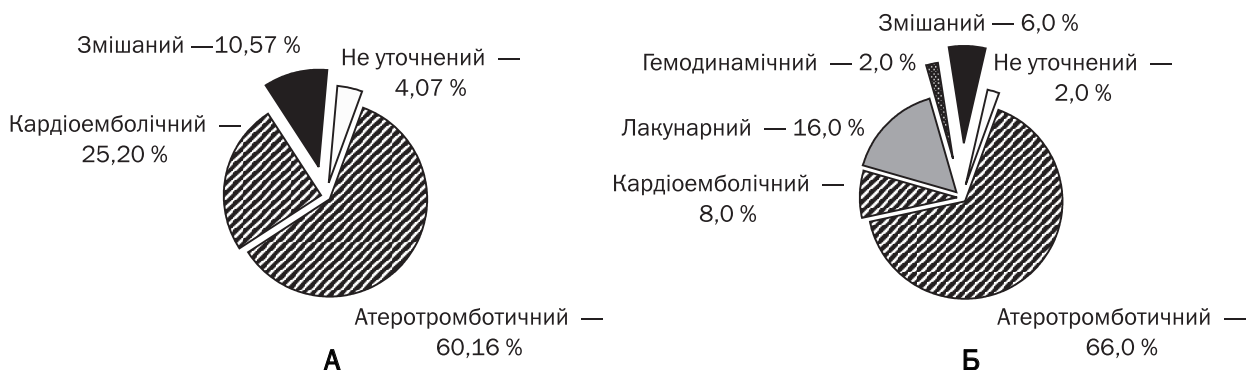


Рис. 2. Розподіл хворих основної (А) та контрольної (Б) групи залежно від патогенетичного підтипу інсульту

Т а б л и ц я 4

Розподіл патогенетичних підтипів інсульту залежно від вікової структури в основній групі

Вік, роки	Атеротромботичний	Кардіоемболічний	Змішаний	Неуточнений
До 45	8 (10,81 %)	1 (3,23 %)	4 (30,77 %)	4 (80,00 %)
46—59	43 (58,11 %)	13 (41,94 %)	8 (61,54 %)	1 (20,00 %)
60—74	18 (24,32 %)	11 (35,48 %)	1 (7,69 %)	0
75 і більше	5 (6,76 %)	6 (19,35 %)	0	0
Усього	74 (60,16 %)	31 (25,20 %)	13 (10,57 %)	5 (4,07 %)

аритмія та інші види порушень ритму, які виникали на тлі ішемічної хвороби серця, а у хворих молодого та середнього віку причинами аритмій були вроджені та набуті (як наслідок ревматизму та інших запальних захворювань) вади серця. Ми не виявили статистично значущої різниці у частоті виникнення цього підтипу інфаркту залежно від статі: в основній групі — у 15 (48,39 %) чоловіків та у 16 (51,61 %) жінок, у контрольній — відповідно у 3 (75,00 %) та 1 (25,00 %).

У 13 осіб в основній групі та у 3 — в контрольній мав місце змішаний підтип інсульту. Гостра ішемія була наслідком поєднання кількох патологічних процесів: артеріальної гіпертензії, системного та місцевого атеросклеротичних процесів, вад серця, гіперкоагуляції, вживання алкоголю, паління, наркотичної залежності.

Лакунарний інсульт, який виявлено лише у хворих контрольної групи, виникав у осіб молодого та середнього віку на тлі есенціальної або симптоматичної артеріальної гіпертензії, ізольованої або в поєднанні з цукровим діабетом. Ми не виявили вікової залежності частоти виникнення лакунарного інфаркту, але встановили, що цей тип інсульту частіше траплявся у жінок, ніж у чоловіків: 5 (62,50 %) та 3 (37,50 %) випадки відповідно. Анамнестичні дані свідчать, що хворі на лакунарний інфаркт не контролювали систематично свій артеріальний тиск і не приймали регулярно гіпотензивну терапію або навіть взагалі не знали про наявність у них артеріальної гіпертензії.

В основній групі в 5 (4,07 %) випадках підтип інсульту залишився неуточненим: у 2 (1,63 %) — внаслідок неповного обстеження хворих у вкрай тяжкому стані, у решті випадків у зв'язку зі стрімким розвитком хвороби таке обстеження не було

проведено. В контрольній групі в 1 (2,00 %) випадку патогенетичний підтип ішемічного інсульту залишився неуточненим, оскільки в результаті обстеження не встановлено характер процесу. Хворому було рекомендовано подальше обстеження для виявлення етіологічних чинників та профілактики повторних випадків гострого порушення мозкового кровообігу.

Проаналізовано вікову структуру основної групи залежно від патогенетичного підтипу інсульту (табл. 4).

Отже, ми можемо стверджувати, що фатальний атеротромботичний інсульт достовірно частіше розвивався у хворих середнього віку, найменшою його частота була в осіб старечого віку. Найбільше випадків кардіоемболічного інфаркту діагностовано у хворих середнього віку, найменше — у молодих хворих. У хворих середнього віку частіше виникали змішані інсульти як наслідок вживання алкоголю, наркотичних засобів та паління.

Висновки

Більшість померлих від ішемічного інсульту — особи віком 46—59 років, тобто люди соціально активного та працездатного віку. В цій же віковій групі у більш ніж половини хворих виявлено атеросклеротичні ураження судин мозку як прояви впливу потенційно модифікованих факторів ризику церебральних інсультів: артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, наявності шкідливих звичок тощо. Третина хворих протягом більш ніж 6 год після появи симптоматики не зверталися за медичною допомогою. Ці дані свідчать про необхідність координації зусиль медиків різних спеціальностей з метою профілактики церебральних інсультів.

Література

1. Виленский Б.С. Инсульт.— СПб: Мед. информ. агентство, 1995.— 287 с.
2. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К.: Наук. думка, 2006.— 286 с.
3. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Основные принципы базисной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в острейший период // Медицина неотложных состояний.— 2006.— № 4 (5).— С. 23—27.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого

мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы).— М., 1997.

5. Зозуля І.С., Боброва В.І. Інтенсивна терапія гострого мозкового інсульту в умовах спеціалізованого відділення // Острые и неотложные состояния в практике врача.— 2006.— № 2.— С. 14—20.
6. Козелкин А.А., Козелкина С.А, Ревенько А.В. и др. Система этапной помощи больным с мозговыми инсультами // Міжнар. неврол. журн.— 2006.— № 3 (7).
7. Мищенко Т.С. Инфаркт миокарда и ишемический инсульт: причина общая — атеротромбоз // Здоров'я України.— 2005.— № 114.

8. Мищенко Т.С. Лечение ишемического инсульта // Медицина неотложных состояний.— 2006.— № 4 (5).— С. 7—15.
9. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками — 2008. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и авторский комитет ESO. Режим доступа: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Russian.pdf
10. Каченко Е.В. К вопросу об адаптационно-компенсаторных возможностях организма при цереброваскулярной патологии // Врачебное дело.— 2001.— № 3.— С. 85—86.
11. Трошин В.Д., Густов А.В. Острые нарушения мозгового кровообращения.— М.: Мед. информ. агентство, 2006.— 431 с.
12. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke // Stroke.— 2001.— Vol. 32.— P. 2559—2566.
13. Hollander M., Koustaal P.J., Bots M.L. et al. Incidence, risk and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2003.— Vol. 74.— P. 317—321.

І.С. ЗОЗУЛЯ, Е.П. МОШЕНСКАЯ, А.А. КАМИНСКИЙ
Фатальный острый ишемический инсульт

Проведен ретроспективный и текущий анализ случаев фатального острого ишемического мозгового инсульта в клинике неотложной нейрохирургии Киевской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Установлено, что большинство умерших от ишемического инсульта — лица в возрасте 46—59 лет, то есть люди социально активного и трудоспособного возраста. В этой же возрастной группе у более чем половины больных выявлено атеросклеротическое поражение сосудов мозга. У большинства пациентов зарегистрированы потенциально модифицируемые факторы риска церебральных инсультов: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, наличие вредных привычек и др. Проведенное исследование показало, что треть больных в течение более чем 6 ч после появления симптоматики не обращались за медицинской помощью, то есть госпитализированы в клинику вне «окна терапевтических возможностей». Необходима координация усилий медиков разных специальностей с целью профилактики церебральных инсультов.

Ключевые слова: фатальный острый ишемический инсульт, догоспитальный и госпитальный этап, скорая медицинская помощь.

I.S. ZOZULJA, O.P. MOSHENSKA, A.O. KAMYNSKYI
Fatal acute ischemic stroke

This review deals with the retrospective analysis of fatal acute ischemic stroke cases in the urgent neurological clinic of Kyiv ambulance hospital. Most patients died of an acute ischemic stroke were 46—59 years aged. This age is of social active and workable person. More than half of the patients suffered from cerebral vessels atherosclerosis. Most of the patients had potentially modified cerebral stroke risk factors: arterial hypertension, cardiac ischemia, atrium fibrillation, harmful habits, etc. Investigation evidences that most of patients did not apply to medical establishment during 6 hours after clinical manifestations onset. Medical workers of different branches coordination is significant to prevent cerebral strokes.

Key words: fatal acute ischemic stroke, preclinical and clinical term, ambulance.



С.І. ГЕНИК, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Івано-Франківський національний
медичний університет

Патогенетичні аспекти виникнення гострих порушень мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні та принципи їх лікування з включенням статинів і Оксибралу

Мета — дослідити вплив статинів і Оксибралу на показники мікро- та макроциркуляції вертебробазиллярного басейну та обґрунтувати їх застосування для лікування і вторинної профілактики гострих порушень мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні; вивчити роль антифосфоліпідних антитіл у розвитку ішемічної патології головного мозку.

Матеріали і методи. Обстежено 46 хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні. Проведено транскраніальну доплерографію, біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви, скринінгове анкетування для виявлення антифосфоліпідного синдрому та визначення рівня антифосфоліпідних антитіл.

Результати. На тлі комплексного лікування спостерігали зростання лінійної швидкості кровотоку, зменшення кон'юнктивального індексу за рахунок редукції периваскулярних змін. При застосуванні статинів приріст лінійної швидкості кровотоку значно збільшувався, а кон'юнктивальний індекс знижувався за рахунок стабілізації кровоплину. Дія Оксибралу переважно спрямована на стабілізацію венозного відтоку та нормалізацію судинного тону.

Висновки. Встановлено ефективність застосування статинів та Оксибралу для лікування і вторинної профілактики гострих порушень мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні та доведено їх сприятливий вплив на гемодинаміку головного мозку. Виявлено тісний взаємозв'язок між циркуляцією антифосфоліпідних антитіл та виникненням ішемічної патології головного мозку.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, вертебробазиллярний басейн, мікроциркуляція, статини, Оксибрал.

Судинні ураження головного мозку (ГМ) посідають одне з перших місць у структурі загальної смертності в світі. В Україні щороку реєструють понад 3 млн пацієнтів з різними формами ішемічної патології ГМ. Близько 80 % хворих після перенесеного інсульту стають інвалідами, а 55 % до кінця третього року помирають. Важливим є те, що минулі порушення мозкового кровообігу зазвичай передують інсульту, але не завжди вчасно розпізнаються. Ризик розвитку інсульту після транзиторної ішемічної атаки (ТІА) з кожним днем зростає [7, 9, 12, 13, 19].

Недостатність кровопостачання у вертебробазиллярному басейні (ВББ) трапляється рідше, ніж у

басейні середньої мозкової артерії, а частка ішемічних інсультів (ІІ) у ВББ становить 10—14 % від усіх інфарктів ГМ [2]. Незважаючи на це, вертебробазиллярна недостатність є причиною тимчасового або постійного дефіциту кровопостачання найважливіших структур ГМ: стовбура, мозочка, потиличних часток.

Останніми роками спостерігається тенденція до виникнення порушень кровообігу в ГМ у людей молодого віку. Несвоєчасне звернення хворих з цієї патологією, зокрема з ТІА у ВББ, до лікувальних закладів зумовлює підвищення ризику розвитку тяжких ускладнень [16].

Діагностика гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) у ВББ пов'язана з деякими труднощами, оскільки при комп'ютерній чи магнітно-резонансній томографії структури, що кровопостачаються судинами цього басейну, погано візуалізуються. Альтернативою в цьому випадку є дослідження мозкової гемодинаміки [14].

Все частіше з'являються повідомлення про кореляцію між таким імунологічним порушенням, як антифосфоліпідний синдром (АФС), і частотою інсультів. Церебральна ішемія на тлі АФС найчастіше має тромботичний або тромбоемболічний генез і рецидивуючий характер, причому первинний АФС відрізняється від інших варіантів АФС вираженістю клінічних проявів судинної патології [10, 11, 15].

Основною причиною II з летальними наслідками є атеросклероз, відносна частота якого останніми роками зросла на 13,2%. Атеросклероз у вигляді цереброваскулярних та коронарних уражень є причиною 70% смертей від серцево-судинних захворювань. Ця ситуація зумовлює пошук терапевтичних підходів до лікування пацієнтів з ураженням різних відділів судинного русла [6, 18]. На сьогоднішній день ефективним вирішенням цієї проблеми є застосування статинів — інгібіторів ендогенного синтезу холестерину. Вони діють через ліпідні і неліпідні, так звані плейотропні, механізми, які полягають у швидкій нормалізації функції ендотелію шляхом поліпшення синтезу оксиду азоту. Водночас підсилюється його бар'єрна функція, нормалізується реакція артерій на ендогенні вазодилатуючі стимули, відновлюється рівень продукції ендотелієм простагліну, стабілізується атеросклеротична бляшка внаслідок пригнічення запальних процесів у ній та гіперактивності клітин, що входять до її складу [1].

У численних дослідженнях доведено, що нейропротекція сприяє значному зменшенню розмірів інфаркту мозку, подовженню періоду «вікна терапевтичних можливостей», розширюючи можливості для тромболітичної терапії та захисту від реперфузійного пошкодження. Такі властивості має препарат Оксіблал, що містить алкалоїд барвінку — вінкамін, і характеризується селективною вазорегулюючою дією на мозковий кровообіг, сприяє адаптації мозкового кровообігу відповідно до метаболічних потреб мозку за рахунок посиленого окиснення глюкози, збільшуючи таким чином вироблення енергії та сприяючи підвищенню загальної реактивності організму. Отже, Оксіблал діє практично на всі ланки ішемії мозку, тобто є комплексним антиішемічним препаратом. Окрім того, Оксіблалу не властива біологічна, гематологічна токсичність і побічна дія на нирки і печінку [3, 4].

Мета роботи — дослідити вплив статинів і Оксіблалу на показники мікро- та макроциркуляції вертебробазиллярного басейну та обґрунтувати їх застосування для лікування і вторинної профі-

лактики гострих порушень мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні; вивчити роль антифосфоліпідних антитіл у розвитку ішемічної патології головного мозку.

Матеріали і методи

Нами обстежено 46 хворих з ГПМК у ВББ та 10 практично здорових людей віком 20—40 років у 1-шу—3-тю добу від госпіталізації в стаціонар та через 4—8 тиж. На початку лікування та через 4—8 тиж у досліджуваній групі проводили транскраніальну доплерографію (ТКДГ) інтракраніальних судин ГМ за допомогою датчика з імпульсною частотою випромінювання ультразвукових коливань 5—8 МГц доплерівської системи Multigon — model 500M (США) і біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (ББК) за допомогою щільної лампи ШЛ-2Б. Для кількісної оцінки стану кон'юнктивальної мікроциркуляції використовували адаптовану систему критеріїв В.С. Волкова і співавт. (1976) (табл. 1), за допомогою якої вираховували кон'юнктивальний індекс (КІ). Згідно з цією системою ознаки змін мікроциркуляції оцінюють 1—2 балами, у разі відсутності ознак — 0. Сума балів являє собою КІ [8].

З обстежених хворих 10 мали ТІА, 36 — II у ВББ. Середній вік хворих з ГПМК у ВББ — 56,9 року, з них 2 мали вік до 40 років, 21 — від 40 до 55 років, а 23 — понад 55 років. Серед хворих жінок було 28, чоловіків — 18.

Хворі з ГПМК у ВББ були розподілені на три групи: пацієнти першої підгрупи (n = 14) отримували комплексне лікування (яке включало призначення антиагрегантів чи антикоагулянтів, ноотропів, вазопротекторних, сечогінних, гіпотензивних препаратів, вітамінів), пацієнтам другої підгрупи (n = 16) до стандартного лікування додавали статини (аторвастатин — 40—80 мг на добу впродовж 6—8 тиж), третьої (n = 16) — Оксіблал (30 мг двічі на добу впродовж 4 тиж).

При аналізі супутньої патології найчастіше спостерігали гіпертонічну хворобу (66,2%), дисциркуляторну енцефалопатію (59,1%), атеросклероз (38%), остеохондроз шийного відділу хребта (29,6%), ішемічну хворобу серця (26,8%), цукровий діабет (12,7%).

При госпіталізації пацієнти скаржилися на головокружіння (78,9%), головний біль (57,8%), хиткість при ходьбі (59,2%), нудоту (43,7%), слабкість і затерпання кінцівок (25,4%), шум у голові та вухах (19,7%), загальну слабкість (16,9%), рідше — на блювоту, затруднення ковтання, поперхування та кашель, зміну мови, двоїння в очах та зниження гостроти зору, затерпання обличчя.

При об'єктивному обстеженні виявлено: позитивні рефлексії орального автоматизму (81,7%), хиткість та падіння в позі Ромберга (78,9%), недостатність VII пари черепно-мозкових нервів (ЧМН) (76,1%), горизонтальний ністагм (57,8%), ослаблен-

Таблиця 1
Система оцінки мікроциркуляції методом
біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви

Ознаки порушення мікроциркуляції	Бали	
	OD	OS
Периваскулярні зміни		
Периваскулярний набряк у вигляді поодиноких вогнищ мікростаю поширений	1 2	1 2
Геморагії поодинокі множинні	1 2	1 2
Зміни форми судин		
Венули		
Нерівномірність калібру в поодиноких судинах в більшості судин	1 2	1 2
Аневризми, сакуляції поодинокі множинні	1 2	1 2
Звивистість (меандрична) однієї-двох судин кількох судин	1 2	1 2
Артеріоли		
Нерівномірність калібру в поодиноких судинах в кількох судинах	1 2	1 2
Аневризми поодинокі множинні	1 2	1 2
Звивистість однієї-двох судин кількох судин	1 2	1 2
Артеріоло-венулярне співвідношення 1/4, 1/5 менше 1/5	1 2	1 2
Капіляри		
Звивистість однієї-двох судин більшості судин	1 2	1 2
Сітчаста структура невеликі зони обширні поля	1 2	1 2
Зони запусіння поодинокі капіляри чітко не візуалізуються	1 2	1 2
Аневризми поодинокі множинні	1 2	1 2
Судинні клубочки поодинокі множинні	1 2	1 2

Таблиця 1. Продовження

Ознаки порушення мікроциркуляції	Бали	
	OD	OS
Посткапілярні зміни		
Сладж-феномен		
У венулах в поодиноких посткапілярних судинах в більшості посткапілярних судин в поодиноких магістральних судинах в більшості магістральних судин	1 2 1 2	1 2 1 2
У капілярах в поодиноких в більшості	1 2	1 2
В артеріолах	1	1
Різка сповільнення швидкості кровотоку з його зупинкою на кілька секунд в посткапілярних венулах в магістральних венулах в капілярах в артеріолах	1 2 1 2	1 2 1 2
Тромбоз в посткапілярних венулах в магістральних венулах в капілярах в артеріолах	1 2 1 2	1 2 1 2

ня конвергенції (53,5 %), асиметрію сухожилкових та періостальних рефлексів (39,4 %), в'ялі зіничні реакції (32,4 %), зниження м'язової сили в кінцівках (28,2 %), промахування при виконанні пальце-носової проби (28,2 %), неточність при виконанні координаторних проб (26,8 %). Також спостерігалися гемігіпестезія обличчя та кінцівок, позитивні патологічні рефлекси, атактична хода, дистальний гіпергідроз, інтенційний тремор, емоційна лабільність, недостатність VI, IV, XII пар ЧМН, бульбарний синдром.

Нами проведено також скринінгове анкетування на предмет виявлення АФС. Усього опитано 41 пацієнта. За сумою балів оцінювали ступінь ризику наявності у пацієнтів АФС з метою виділення групи хворих для подальшого дообстеження.

Результати та обговорення

При обстеженні практично здорових людей методом ТКДГ спостерігали стабільну гемодинаміку, достатню швидкість кровотоку по судинах ВББ відповідно до вікових норм однаково по правій та лівій хребтових артеріях (ХА), задовільні еластико-тонічні властивості артерій. Ознак стенозів, церебрального ангіоспазму, венозного перевантаження не виявлено.

При вивченні кон'юнктивальної гемомікроциркуляції у цій групі відзначено, що артеріоли і венули розташовані паралельно, проходять прямими

стовбурами. Кон'юнктивальний кровоплин — гомогенний, ламінарний, без ознак внутрішньосудинної агрегації еритроцитів. Калібр судин рівномірний, артеріоло-венулярне співвідношення не перевищує $1 : 2 = 1 : 3$. Капілярна сітка утворюється в результаті послідовного розгалуження артеріол. КІ правого та лівого ока становить відповідно $(1,0 \pm 0,26)$ та $(1,1 \pm 0,18)$ бала (рис. 1).

При проведенні ББК хворим з ГПМК у ВББ оцінювали периваскулярні, внутрішньосудинні зміни та зміни форми судин. Зміни судин кон'юнктиви були представлені периваскулярним набряком вздовж судин, точковими геморагіями (рис. 2). В результаті зміни реологічних властивостей крові та судинного тонузу плин крові сповільнювався, іноді відзначали зупинку кровотоку на декілька секунд. В окремих судинах спостерігали сладж-феномен (внутрішньосудинна агрегація еритроцитів з нашаруванням фібриногену та глобулінів) і тромбоз (рис. 3). Найчастіше фіксували зміни форми судин у вигляді розширення і повнокрів'я венулярної частини русла, дещо спазмованої артеріолярної частини. Відзначали звивистість судин, їхнє аневриз-

матичне розширення внаслідок дегенеративних змін судинної стінки. Зміни з боку капілярів представлені їхньою сітчастою структурою внаслідок перевантаження і включення інтактних судин, інколи спостерігали зони запустіння. Порушення тонузу судинної стінки виявлялося у вигляді аневризм та судинних клубочків капілярів (рис. 4). Результати вивчення стану гемомікроциркуляції у групі контролю та у хворих з ГПМК у ВББ до та після лікування наведено у табл. 2.

При проведенні ТКДГ пацієнтам після 40—60 днів комплексного лікування виявлено незначне зростання лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) у судинах ВББ (у середньому на 10 %) та зменшення коефіцієнта асиметрії.

До лікування КІ у пацієнтів цієї групи становив справа $(8,07 \pm 1,69)$ бала, зліва — $(10 \pm 1,01)$ бала. Однак показник КІ правого ока виявився недостовірним ($p > 0,2$). При повторному проведенні ББК спостерігали зменшення КІ до $(4,86 \pm 0,94)$ та $(6 \pm 0,84)$ бала відповідно справа і зліва за рахунок редукції периваскулярного набряку. Точкові геморагії виявлено лише в поодиноких випадках (рис. 5).

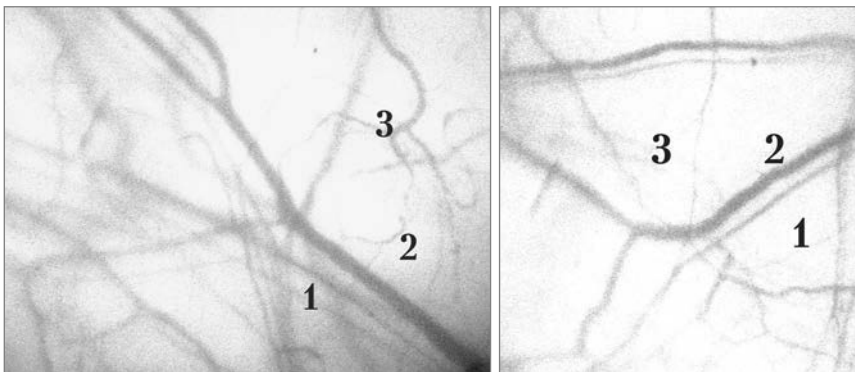


Рис. 1. Мікроциркуляція бульбарної кон'юнктиви у практично здорових людей: 1 — артеріола; 2 — венула; 3 — капіляри

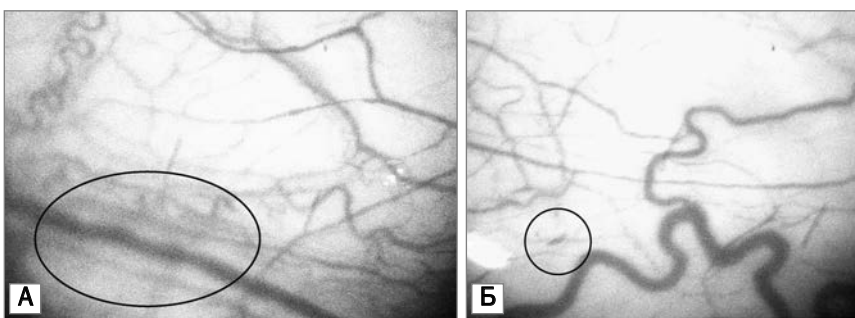


Рис. 2. Периваскулярні зміни гемомікроциркуляторного русла бульбарної кон'юнктиви у хворих з ГПМК у ВББ: А — периваскулярний набряк уздовж магістральних судин; Б — точкова геморагія

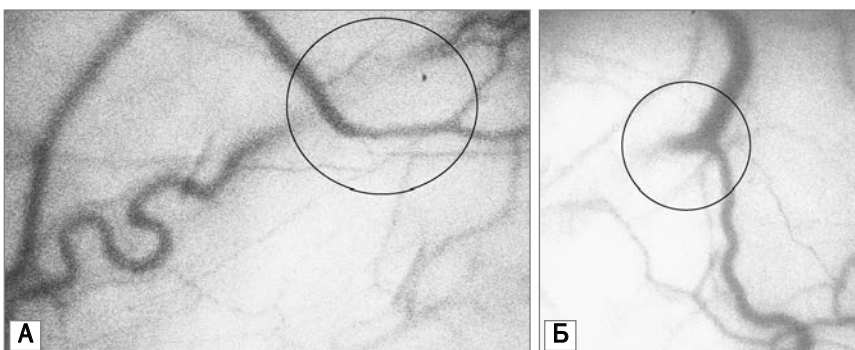


Рис. 3. Внутрішньосудинні зміни гемомікроциркуляторного русла бульбарної кон'юнктиви у хворих з ГПМК у ВББ: А — сладж-феномен у магістральній венулі; Б — тромбоз магістральної венули

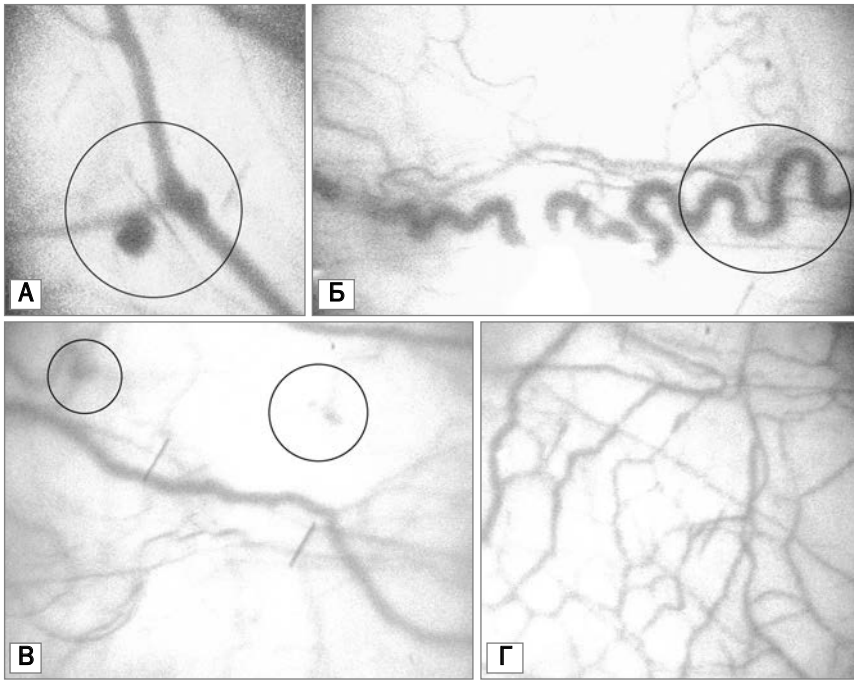


Рис. 4. Зміни форми мікросудин бульбарної кон'юнктиви у хворих з ГПМК у ВББ: А — аневризма прекапілярної та магістральної венул; Б — звивистість венули, артеріоло-венулярне співвідношення більш ніж 1:5; В — судинні клубочки капілярів; Г — сітчаста структура капілярів обширним полем

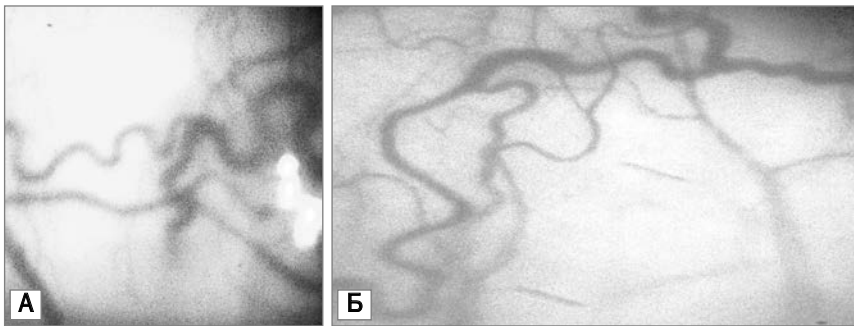


Рис. 5. Стан кон'юнктивальної гемомікроциркуляції у хворого з ГПМК у ВББ на початку (А) та через 40—60 днів комплексного лікування (Б)

ТКДГ, проведена пацієнтам 2-ї підгрупи при госпіталізації, виявила значний дефіцит кровообігу у ВББ (зниження ЛШК по правій чи лівій ХА до 60 % та по базиллярній артерії — до 30 %), зниження еластико-тонічних властивостей артерій за атеросклеротичним типом. Після курсу комплексного лікування з включенням статинів виявлено покращення кровоплину по зазначених судинах зі зростанням ЛШК на 15—20 % і відповідно зниження величини коефіцієнта асиметрії.

У цій групі до лікування КІ становив $(11,44 \pm 1,21)$ бала справа та $(12,19 \pm 0,84)$ бала — зліва. При повторному обстеженні виявлено стабілізацію кро-

воплину, зменшення явищ сладж-феномену та тромбозу. Відзначено регрес дегенеративних уражень судинної стінки, зменшення аневризм та зникнення судинних клубочків. Після лікування КІ знизився до $(7,5 \pm 0,96)$ бала справа та до $(8,44 \pm 0,71)$ бала зліва (рис. 6).

У третій підгрупі хворих з ГПМК у ВББ ТКДГ, проведена після лікування з включенням Оксиралу, виявила поліпшення гемодинаміки за рахунок нормалізації тону артерій та зникнення венозного перевантаження в усіх хворих. Деяко знизилася величина коефіцієнта асиметрії та зросла ЛШК по судинах ВББ (у середньому на 10 %).

Т а б л и ц я 2

Кон'юнктивальний індекс до (2-га—4-та доба) та після (40-ва—60-та доба) лікування (М ± m), бали

Термін обстеження	Комплексне лікування (n = 14)		Комплексне лікування + статини (n = 16)		Комплексне лікування + Оксирал (n = 16)	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
До лікування	$8,07 \pm 1,69$	$10 \pm 1,01$	$11,44 \pm 1,21$	$12,19 \pm 0,84$	$9,25 \pm 0,93$	$13,38 \pm 1,36$
Після лікування	$4,86 \pm 0,94$	$6 \pm 0,84$	$7,5 \pm 0,96$	$8,44 \pm 0,71$	$6,5 \pm 0,88$	$9,5 \pm 1,17$
p	> 0,2	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,05

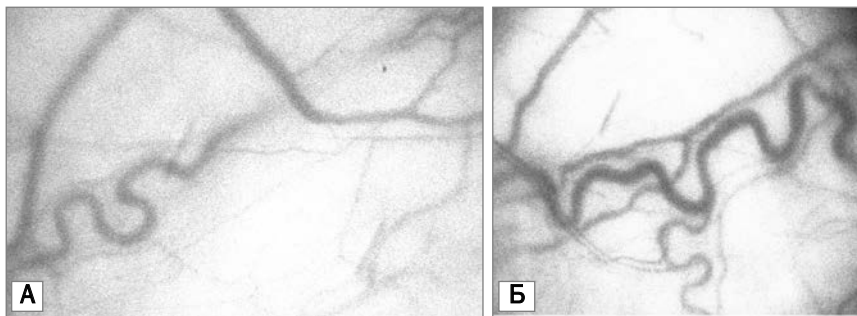


Рис. 6. Стан кон'юнктивальної гемомікроциркуляції у хворого з ГПМК у ВББ на початку (А) та через 40—60 днів комплексного лікування з включенням статинів (Б)

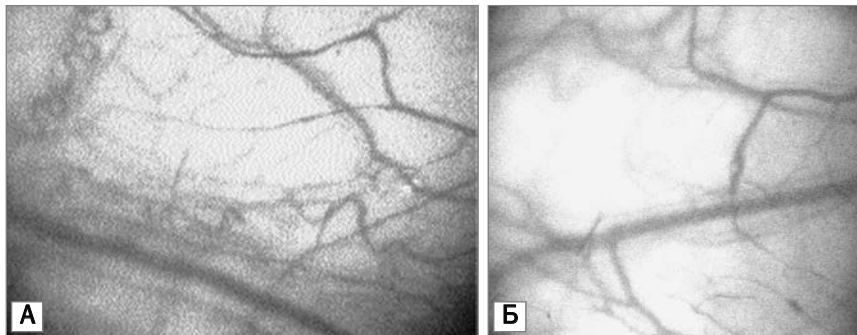


Рис. 7. Стан кон'юнктивальної гемомікроциркуляції у хворого з ГПМК у ВББ на початку (А) та через 40—60 днів комплексного лікування з включенням Оксібразу (Б)

При проведенні ББК після лікування в цій групі відзначено суттєве зниження КІ — до $(6,5 \pm 0,88)$ бала справа та до $(9,5 \pm 1,17)$ бала зліва порівняно з показниками при госпіталізації — відповідно $(9,25 \pm 0,93)$ та $(13,38 \pm 1,36)$ бала. Зменшення КІ відбувалося переважно за рахунок нормалізації судинного тону. Вени стали менш повнокровними, зник спазм артеріол, зменшилося навантаження на капілярну сітку. Відзначено нормалізацію артеріоло-венулярного співвідношення (1 : 4 — 1 : 2) (рис. 7).

Згідно з результатами анкетування малоїмовірний АФС виявлено у 27 (66,7 %) пацієнтів, вірогідний — у 14 (33,3 %). З клінічних проявів найчастіше мали місце мігрень (49 %), мозковий інсульт (33,3 %) та сітчастий малюнок шкіри (33,3 %). Із супутньої патології найчастіше траплялися енцефалопатія (86,3 %), гіпертензія (58,8 %), синдром Рейно (41,2 %) та синдром хронічної втоми (39,2 %).

Нами було виділено групу хворих з ГПМК у ВББ та високою ймовірністю АФС, яка складалася з осіб віком 30—40 років, з них 3 жінки та 2 чоловіки, в яких виявлено підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл (IgM та IgG) у середньому до 10—20 МО/мл, здебільшого за рахунок IgM. Для виключення гематологічної патології визначали рівень антитромбіну III та D-димерів. У наших пацієнтів змін цих показників не виявлено. При аналізі коагулограм обстежених виявлено зростання активованого часткового тромбoplastинного часу, що свідчить про гіпокоагуляцію. У жодного з обстежених не виявлено ревматичних чи аутоімунних захворювань, злоякісних новоутворень чи інфекційних захворювань, які супроводжують вторинний АФС. Враховуючи це, а також зростання рівня

антифосфоліпідних антитіл IgM, схильність до гіпокоагуляції, відсутність гематологічної патології, можна зробити висновок, що в цій групі хворих АФС має генетично детермінований характер (первинний АФС). Згідно з даними літератури [5, 17], АФС слід запідозрити при виникненні ГПМК рецидивуючого характеру з порівняно легким перебігом у людей молодого віку, що підтверджено результатами нашого дослідження.

Висновки

При проведенні ТКДГ та паралельно ББК виявлено, що асиметрія кровотоку по ХА корелює з відмінностями КІ правого та лівого ока. В окремих випадках спостерігали виражені зміни мікроциркуляції на тлі нормальної доплерографічної картини, що свідчить про раннє виявлення порушення кровообігу та дає змогу своєчасно розпочати лікування і запобігти розвитку гемодинамічно значущих порушень.

У нашому дослідженні доведено, що статини достовірно покращують мікроциркуляцію за рахунок стабілізації реологічних властивостей крові та сприяють зменшенню стенотичного ураження в макроциркуляторному руслі. Застосування Оксібразу сприяє нормалізації судинного тону, істотно покращує венозний відтік крові. Внаслідок цього зростає активність пацієнта, зменшуються головні болі та головокружіння.

Проведений нами аналіз свідчить, що циркуляція антифосфоліпідних антитіл тісно пов'язана зі схильністю до сповільнення швидкості кровотоку та тромбоутворення у мікро- та макроциркуляторному руслах, що своєю чергою спричиняє недостатність кровообігу в ГМ.

Література

1. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // Рус. мед. журн.— 2001.— № 13—14.— С. 5.
2. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт /С.М. Віничук, М.М. Прокопів.— К., Наук. думка, 2006.— 286 с.
3. Жилинская А.В. Динамика показателей церебральной гемодинамики у больных с ДЭ на фоне комплексной терапии с винкаином / А.В. Жилинская // Здоров'я України.— 2006.— № 21.— С. 1—3.
4. Клаупик Л.Е. Оксирал — клинические аспекты применения в терапии легкой черепно-мозговой травмы / Л.Е. Клаупик, Т.В. Хомицкая // Журн. практ. лікаря.— 2005.— № 2.— С. 60—62.
5. Клюквина Н.Г. Антифосфолипидный синдром: клинические аспекты / Н.Г. Клюквина // Медицина неотложных состояний.— 2007.— № 1.— С. 17—21.
6. Коваленко В.М. Смертность та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозгових захворювань — проблема сучасності / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн.— 2003.— № 6.— С. 9—12.
7. Козелкин А.А. Современные аспекты нейрореабилитации больных после мозгового инсульта / А.А. Козелкин, А.В. Ревенько, С.А. Козелкина // Практ. ангіол.— 2007.— № 3.— С. 19—24.
8. Малая Л.Т., Микляев Н.Ю., Кравчун П.Г. Микроциркуляция в кардиологии.— Харьков: Вища школа, 1977.— 232 с.
9. Молчанов Д. Эффективная стратегия вторичной профилактики мозгового инсульта: что предлагает доказательная медицина? / Д. Молчанов // Здоров'я України.— 2007.— № 15—16.— С. 34—35.
10. Сулутьян А.Э. Клинико-иммунологическая характеристика первичного и вторичного антифосфолипидного синдрома / А.Э. Сулутьян // Клин. мед.— 2004.— № 8.— С. 39.
11. Суханова Г.А. Антифосфолипидный синдром. Клиника, диагностика та лікування / Г.А. Суханова // Лаборат. діагн.— 2006.— № 3.— С. 64—70.
12. Alberts M.J. Secondary prevention of stroke and the expanding role of the Neurologist / M.J. Alberts. Cerebrovasc. Dis.— 2002.— N 13 (suppl. 1).— P. 12—16.
13. American Academy of Neurology annual Meeting.— Miami, Florida, USA, April, 2005.— P. 9—16.
14. Fronck A. Noninvasive diagnostics in vascular disease.— NY: McGraw-Hill book company, 1989.— 528 p.
15. Levine J.S. The antiphospholipid syndrome / J.S. Levine, D.W. Branch, J. Rauch // N. Engl. J. Med.— 2000.— N 346.— P. 752—763.
16. Sacco R.L. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / R.L. Sacco, R. Adams, G. Albers // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 577—581.
17. Shoenfeld Y. Systemic antiphospholipid syndrome / Y. Shoenfeld // Lupus.— 2003.— N 12.— P. 497—498.
18. Switzer J.A. Statin therapy for coronary heart disease and its effect on stroke / J.A. Switzer, D.C. Hess // Curr. Atheroscler. Rep.— 2006.— Vol. 8.— P. 337—342.
19. Viles-Gonzalez J.F. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences / J.F. Viles-Gonzalez, V. Fuster, J.J. Badimon // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 1197—1207.

С.И. ГЕНЫК, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Патогенетические аспекты возникновения острых нарушений мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне и принципы их лечения с включением статинов и Оксирала

Цель — исследовать влияние статинов и Оксирала на показатели микро- и макроциркуляции вертебробазиллярного бассейна и обосновать их применение для лечения и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне; изучить роль антифосфолипидных антител в развитии ишемической патологии головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 46 больных с острыми расстройствами мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне. Провели транскраниальную доплерографию, биомикроскопию бульбарной конъюнктивы, скрининговое анкетирование с целью выявления антифосфолипидного синдрома и определения антифосфолипидных антител.

Результаты. На фоне комплексного лечения отмечен рост линейной скорости кровотока, уменьшение конъюнктивального индекса за счет редукции периваскулярных изменений. При применении статинов прирост линейной скорости кровотока значительно увеличился, а конъюнктивальный индекс снизился за счет стабилизации кровотока. Действие Оксирала преимущественно направлено на стабилизацию венозного оттока и нормализацию сосудистого тонуса.

Выводы. Установлена эффективность применения статинов и Оксирала в лечении и вторичной профилактике острых расстройств мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне и доказано их благоприятное влияние на гемодинамику головного мозга. Обнаружена тесная взаимосвязь между циркуляцией антифосфолипидных антител и возникновением ишемической патологии головного мозга.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, вертебробазиллярный бассейн, микроциркуляция, статины, Оксирал.

S.I. GENYK, R.D. GERASYMCHUK

Pathogenetic aspects of acute disorders of cerebral circulation in a vertebro-basilar pool origin and principles of their treatment including statins and Oxybral

The aim – to explore influence of statins and Oxybral on micro- and macrocirculation of vertebro-basilar pool indexes and to ground their application in treatment and secondary prophylaxis of acute disorders of cerebral circulation in a vertebro-basilar pool, to learn the role of antyphospholipid antibodies in development of ischemic pathology of cerebrum.

Methods and subjects. 46 patients with acute disorders of cerebral circulation in a vertebro-basilar pool were examined. Transcranial dopplerography, biomicroscopy of bulbar conjunctiva, scining questionnaire to exposure the antyphospholipid syndrome and determine antyphospholipid antibodies were applied.

Results. Against a background of complex treatment growth of linear speed of blood stream, diminishing of conjunctive index is marked due to reduction of peryvascular changes. At application the statins percent of linear speed of blood stream grew considerably, and a conjunctive index went down due to stabilizing of blood stream. The action of oxybral is most directed on stabilizing of venous outflow and normalization of vascular tone.

Conclusions. Efficiency of statins and Oxybral application has been set in treatment and secondary prophylaxis of acute disorders of cerebral circulation in a vertebro-basilar pool and their favourable influence on hemodynamic of cerebrum has been proved. The close interconnection between circulation of antyphospholipid antibodies and origin of ischemic pathology of cerebrum has been determined.

Key words: acute disorder of cerebral circulation, vertebro-basilar pool, microcirculation, statins, Oxybral.



Г.В. ВАКАРЧУК

Центр невідкладної неврології лікарні швидкої медичної допомоги, Чернівці

Цитопротекторна терапія ішемічного інсульту у поєднанні з цереброкардіальним синдромом

Мета — порівняти зміни рівня гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ) головного мозку як маркера ушкодження при ішемічному інсульті та цереброкардіальному синдромі (ЦКС), визначити основні патогенетичні закономірності порушень гемостазу та систем фібринолізу-протеолізу при ішемічному інсульті та ЦКС, а також оцінити ефективність застосування цитопротекторної терапії біофлавоноїдом кверцетином за впливом на ці показники.

Матеріали і методи. Відкрите, частково рандомізоване, монопопуляційне, одноцентрове, стратифіковане, частково контрольоване дослідження охоплювало 123 особи обох статей (20 осіб склали контрольну групу) віком від 39 до 68 років (середній вік $(53,27 \pm 5,21)$ року), хворих на ішемічний інсульт та ЦКС. Організація дослідження включала: скринінг пацієнтів та селекцію/виключення; проведення клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень; призначення лікування відповідно до мети дослідження; повторне обстеження, узагальнення отриманих даних, аналіз ефективності лікування. Досліджували параметри всіх фаз гемокоагуляції, систему протеолізу-фібринолізу, рівень ГФКБ.

Результати. У хворих на ішемічний інсульт виявили тенденцію до посилення гемокоагуляції. Формування ЦКС суттєво погіршує стан систем гемокоагуляції у бік гіперкоагуляції, виснажує фібринолітичну активність плазми. В усіх хворих дослідних груп рівень ГФКБ у плазмі периферичної крові був вірогідно підвищеним порівняно з контролем ($p < 0,01-0,05$), концентрація ГФКБ у хворих на гострий ішемічний інсульт та ЦКС не відрізнялася. Додаткова терапія кверцетином дала змогу знизити концентрацію ГФКБ у плазмі на 37,0 % ($p < 0,01$).

Висновки. Формування ЦКС суттєво порушує систему гемостазу хворих. Призначення цитопротектора — біофлавоноїду кверцетину — дало змогу досягти вірогідного коригувального ефекту на окремі показники гемостазу, найбільш вираженим був вплив на концентрацію ГФКБ. Отримані результати дають змогу рекомендувати включення кверцетину у комплекс терапії цереброкардіального синдрому.

Ключові слова: цереброкардіальний синдром, цитопротекторна терапія, ішемічний інсульт, гліальний фібрилярний кислий білок.

В Україні щорічно реєструють близько 120 тис. випадків захворювання на інсульт, при цьому майже 40 % з них закінчуються летально, ще 40 % хворих стають інвалідами і тільки менш ніж 20 % пацієнтів не потребують постійної допомоги [3]. Реєстр інсультів РФ свідчить, що у державі з населенням близько 140 млн щорічно інсульт вражає понад 400 тис. осіб, при цьому летальність досягає 35—45 % [5]. У Європі та США смертність від інсультів перевищує смертність від онкологічних захворювань і є провідним чинником тривалої непрацездатності (АНА/АСО). Повні кошторисні витрати внаслідок інсульту тільки в США оцінюються сумою понад 45 млрд доларів, з них понад 17 млрд —

внаслідок втрати працездатності. За даними популяційних досліджень, на підставі аналізу світової динаміки захворюваності передбачається, що до 2020 р. інсульт як самостійна причина смертності підніметься з 6-го місця на 4-те [8, 11].

Ішемічні ураження мозку та серця — ішемічний інсульт та ішемічна хвороба серця (ІХС) — мають спільні загальні чинники ризику (старший вік, європеїдна раса і чоловіча стать, підвищений рівень холестерину, тютюнопаління, підвищений артеріальний тиск тощо [12]), патогенетичні механізми і є найбільш важливими причинами смерті для сучасної цивілізації. Дослідження показали, що хворі на транзиторні ішемічні атаки та інсульт ма-

ють високу ймовірність недиагностованого перебігу ІХС і навпаки. Вважається, що кількість хворих на ішемічний інсульт можна зменшити вдвічі при адекватному контролі артеріального тиску. Контроль артеріальної гіпертензії — один з найбільш ефективних шляхів зменшення смертності внаслідок ішемічного інсульту та ІХС. Особи з миготливою аритмією та іншими порушеннями ритму також мають дуже високий ризик виникнення інсульту порівняно із загальною популяцією. Попередні інсульти, транзиторні ішемічні атаки, цукровий діабет, ІХС своєю чергою підвищують ризик виникнення ішемічного інсульту [8, 11].

Враховуючи патогенетичну спорідненість цереброваскулярної патології та серцево-судинної патології, деякі автори пропонують поняття «цереброкордальний синдром» [4, 5]. Разом з тим розуміння цього явища у різних дослідників суттєво відрізняється, варіюючи від кардіогенних неврозів до різних шоківих станів. Одним з найбільш поширених є трактування цереброкордального синдрому (ЦКС), згідно з яким порушення серцевої діяльності відбуваються на тлі порушення мозкового кровообігу [2, 5]. При цьому кордальні симптоми, що виникають, суттєво обтяжують перебіг основного захворювання та нерідко визначають несприятливий прогноз. У більшості випадків патогенетичними чинниками є атеросклеротичний коронарнокордіосклероз та гостра серцево-судинна недостатність, значно рідше — інфаркт міокарда, міокардит, органічні захворювання серця (ревматичний ендокордит, мітральна недостатність тощо). Патогенетичні процеси, які відбуваються в головному мозку та серці, практично ідентичні [5].

Таким чином, про ЦКС говорять, коли у хворих на ішемічний інсульт за даними ЕКГ визначають ознаки ІХС. Це зміни сегмента ST (елевація, депресія) як наслідок порушення процесу реполяризації кардіоміоцитів, подовження зубця Т, його деформація, зміщення, формування негативного зубця Т або поява зубців U, порушення ритму тощо. Може спостерігатися подовження інтервалу QT та QTU, серед порушень ритму переважають брадикардія, рідше — тахікардія, шлуночкові та передсердні екстрасистоли, миготлива аритмія, зрідка — порушення провідності. ЦКС може мати характерну швидко зворотну динаміку, яка не відображає напрям церебрального процесу [4, 5].

Основними напрямками патогенетичної терапії ішемічних уражень як головного мозку, так і міокарда, є реперфузія та цитопротекція. Реперфузії досягають вчасним застосуванням засобів впливу на системи гемокоагуляції та фібринолізу-протеолізу [8, 16]. Серед багатьох груп препаратів, які мають цитопротекторний ефект, останнім часом дедалі частіше застосовують флавоноїдні субстанції комплексного впливу — коректори перекисного окиснення білків та ліпідів, ендотеліальної дис-

функції, метаболізму ейкозаноїдів та ліпідів тощо. Перспективною діючою речовиною є кверцетин — флавонол (C₁₅H₁₀O₇) рослинного походження, який володіє комплексною протинабряковою, ендотелійпротекторною, спазмолітичною, антигістамінною, антиоксидантною та помірною діуретичною дією [15]. Механізм впливу цієї речовини пов'язаний із впливом на активність кіназ, фосфоліпаз різних типів, ліпоксигеназ та інших АТФ-залежних ферментів [9, 10]. Основними клінічними ефектами є мембраностабілізація, антиапоптоїчна дія, антикоагуляція, зокрема потенціація дії інших антикоагулянтів та антиагрегантів, вазодилатація, збільшення кількості та активності мітохондрій [17]. Як свідчать дані літератури, кверцетин у різних лікарських формах (рослинні препарати, пероральна та розчинна форми) широко застосовують в лікуванні ІХС, цереброваскулярної патології, інших ішемічних станів [13—15].

Для лікування ішемічних уражень головного мозку кверцетин почали застосовувати порівняно недавно. Зокрема, С.М. Виничук та співавт. зазначають виражений позитивний клінічний ефект застосування розчинної форми кверцетину — повідонкверцетину у лікуванні цільової групи хворих [3].

При аналізі джерел літератури виникає декілька запитань. Яким чином формування ЦКС впливає на стан клітин головного мозку, регенерацію, рубцювання? Як при цьому змінюються основні параметри гемостазу та системи фібринолізу-протеолізу? Як впливає цитопротекторна терапія флавоноїдами на ці параметри при ЦКС?

Мета дослідження — порівняти зміни рівня гліального фібрилярного кислого білка головного мозку як маркера ушкодження при ішемічному інсульті та цереброкордальному синдромі, визначити основні патогенетичні закономірності порушень гемостазу та систем фібринолізу-протеолізу при ішемічному інсульті та цереброкордальному синдромі, а також оцінити ефективність застосування цитопротекторної терапії біофлавоноїдом кверцетином за впливом на ці показники.

Матеріали і методи

Дослідження є відкритим, частково рандомізованим, монопопуляційним, одноцентровим, стратифікованим, частково контрольованим. У ньому взяли участь 123 особи обох статей віком від 39 до 68 років (середній вік — $53,27 \pm 5,21$ року). Схематично дизайн дослідження зображено на рисунку. Організація дослідження включала такі етапи: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення і виключення); проведення клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень (анамнез, скарги, антропометричні дані, неврологічний статус, ЕКГ, УЗД тощо); призначення лікування відповідно до мети дослідження; узагальнення отриманих даних, аналіз ефективності лікування. При ви-



Рисунок. Схематичне зображення дизайну дослідження

конанні роботи дотримано вимог біоетики згідно з Конституцією України, Наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінкською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, GCP та іншими нормативно-законодавчими актами у сфері біоетики.

Діагноз гострого ішемічного інсульту та ЦКС встановлювали на підставі даних неврологічного обстеження, спеціальних лабораторних та інструментальних методів (комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія (КТ, МРТ, УЗД) відповідно до рекомендацій American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), European Stroke Organization (ESO) та European Society of Hypertension/European Society of Cardiology [8, 11, 12]. Контингент обстежених хворих був досить збалансованим за гендерною ознакою (64 (52 %) жінки, 59 (48 %) чоловіків).

Критеріями включення у дослідження були: вік не менше ніж 35 та не більше ніж 70 років, сума балів за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) від 8 до 16, відсутність супутніх захворювань у стадії декомпенсації, наявність ЦКС та ішемічного інсульту [2, 4, 5]. Критеріями виключення були: декомпенсовані супутні захворювання, у тому числі цукровий діабет, недостатній комплаєнс пацієнта, виражені брадикардія або артеріальна гіпотензія (менше ніж 90 мм рт. ст.), порушення неврологічного статусу при NIHSS більше ніж 16 або менше ніж 8. У дослідження також не включали пацієнтів з вираженими порушеннями ритму, миготливою аритмією, органічними вадами

серця, хворих на ЦКС, у яких на момент госпіталізації тяжкість стану зумовлювалася переважно серцево-судинною недостатністю (кардіогенний шок, виражені порушення провідності, синдром Адамса — Стокса тощо).

20 осіб, практично здорові добровольці віком від 28 до 64 років (середній вік — $42,60 \pm 8,27$) року, з них 8 (40 %) чоловіків і 12 (60 %) жінок, у яких в анамнезі не було ознак попереднього неврологічного дефіциту або будь-якої іншої судинної або церебральної патології, склали групу порівняння (контрольну). Вони не отримували жодних медикаментозних препаратів або харчових добавок не менш як за 14 діб до забору матеріалу.

До основної групи увійшли 103 хворих на ішемічний інсульт у гострий період, які перебували на стаціонарному лікуванні в Центрі невідкладної неврології лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці у період 2007—2010 рр. Цю групу було розділено на три підгрупи: 1-шу ($n = 32$) становили хворі на ішемічний інсульт без ЦКС, 2-гу ($n = 36$) — хворі на ішемічний інсульт, поєднаний з ЦКС, 3-тю ($n = 35$) — хворі на ішемічний інсульт, поєднаний з ЦКС, у яких до стандартної терапії згідно з рекомендаціями AHA/ASA та ESO [8, 10] було включено цитопротектор кверцетин. Оскільки пероральна форма кверцетину зумовлює недостатню прихильність хворих до лікування та не дає змоги адекватно контролювати кількість препарату, що біоутилізується, кверцетин застосовували у розчинній формі — кверцетин-повідон (Корвітин, БХФЗ, Україна) упродовж 10 діб у сумарній дозі 6,5 г. Препарат безпосередньо перед введенням розводили в ізотонічному розчині NaCl, вводили внутрішньовенно повільно (впродовж 40—60 хв) крап-

линно по 500 мг через 12 год в перші три доби з моменту госпіталізації та по 500 мг через 24 год наступні 7 діб.

Забір матеріалу здійснювали при госпіталізації, на початку терапії (А) та після закінчення цитопротекторної терапії на 11—12-ту добу госпіталізації (Б). У хворих 1-ї, 2-ї та контрольної груп терміни забору були однаковими для мінімізації можливого впливу хроноритмів на досліджувані показники.

Визначали такі параметри гемокоагуляційного гемостазу [1]: активність фактора XII (Hageman), потенційну активність плазміногену — 1-ша фаза гемокоагуляції, утворення протромбінази; час рекальцифікації плазми, активність антитромбіну, активність фактора XIII, протромбіновий індекс — 2-га фаза, утворення тромбіну; загальний фібриноген плазми (фізіологічний фібриноген) — 3-тя фаза, утворення фібрину. 4-ту, посткоагуляційну фазу, визначали за рівнем сумарної (СФА), неферментної (НФА) та ферментзалежної (ФФА) фібринолітичної активності. Оцінювали зміни коагуляційного гемостазу згідно з рекомендаціями [1].

Кров з периферичної вени для визначення гемокоагуляційних параметрів стабілізували 3,8 % розчином цитрату натрію (1:9). Загальний коагуляційний потенціал, фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногену, рівень фібриногену в плазмі крові визначали за допомогою наборів реактивів фірми Simko Ltd. (Україна) [7].

Інтенсивність ферментативного і неферментативного фібринолізу периферичної крові встановлювали за допомогою азофібрину виробництва Simko Ltd. (Україна) [7]: при його інкубації зі стандартною кількістю плазміногену за наявності активаторів та інгібіторів фібринолізу, що містяться у біосубстраті, утворюється плазмін, активність якого оцінюють за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі за наявності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу. Стан протеолітичної активності плазми крові щодо різних білкових фракцій оцінювали за реакцією з азоальбуміном, азоказеїном та азоколом «Біомарк» (Україна). На спектрофотометрі «СФ-46» (Російська Федерація) в кюветках перетином 1 см за довжини хвилі 440 нм проти стандартизованого розчину порівняння вимірювали оптичну густину проб. Отримані екстинції перераховували на 1,0 мл плазми за 1 год інкубації за формулою: лізис азосполуки = $(E_{440} \cdot 10 \cdot 4) = E_{440} / \text{мл за 1 год}$.

ГФКБ визначали у плазмі периферичної крові [17]. Розчинну форму ГФКБ одержували шляхом екстрагування в 50 мМ трис-НСІ буфері (pH = 7,4), який містив 2 мМ ЕДТА, 1 мМ 2-меркаптоетанолу, 0,1 мМ фенілметилсульфонілфториду та 5 мМ соєвого інгібітора трипсину, з подальшим центрифугу-

ванням при 30 тис. об./хв. Для екстрагування фібрилізованої нерозчинної форми ГФКБ використовували аналогічний буфер, модифікований додаванням 4 М сечовини. Вміст загального білка в усіх пробах визначали за модифікованим методом Lowry. Розчинні і фібрилізовані поліпептиди ГФКБ фракціонували методом препаративного гелелектрофорезу у пластині ПААГ з градієнтом 7,5—17 % з подальшою електроелекцією. Кількісно поліпептидний склад обох пулів ГФКБ визначали за допомогою перехресного електрофорезу та реакції імуноблотингу з використанням моноспецифічних антисироваток. Вміст ГФКБ виражали в умовних одиницях, які визначали шляхом віднесення величини відносної густини відповідної поліпептидної зони (у відсотках) після проведення імуноблотингу до вмісту загального білка у пробі матеріалу (мкг) [6].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Excel та Primer of Biostatistics. Зв'язок клініко-лабораторних показників оцінювали в моделі множинної логістичної регресії за допомогою пакета Statistica (Statsoft Inc., США). Нормальність розподілу параметрів у вибірках визначали за тестом Колмогорова—Смирнова. Достовірність отриманих даних при розподілі, близькому до нормального, для незалежних виборок вираховували із застосуванням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Першим етапом дослідження було визначення параметрів гемостазу, системи фібринолізу-протектолізу плазми крові при ішемічному інсульті та ЦКС, а також зміни цих показників під впливом запропонованої цитопротекторної терапії кверцетином. Отримані результати наведено в табл. 1, 2.

У хворих на ішемічний інсульт спостерігається незначне посилення гемокоагуляції, яке не виходило за межі нормативних показників, та, за винятком показника концентрації фібриногену, не відрізнялося від значень, отриманих у практично здорових осіб (див. табл. 1). Формування ЦКС суттєво погіршує стан систем гемокоагуляції у бік гіперкоагуляції. Так, протромбіновий індекс у хворих на ЦКС до лікування був на 19,1 % вищим, ніж у контрольній групі, при цьому як стандартне лікування, так і додавання цитопротектора сприяло зниженню протромбінового індексу на 14,0 та 19,0 % відповідно. Зміни концентрації фібриногену були більш вираженими, при цьому різниця відносно контролю та внутрішньогрупові коливання були високовірогідними в усіх групах ($p \leq 0,01—0,05$). В усіх дослідних групах рівень фібриногену був суттєво вищим, ніж у практично здорових осіб. Стандартна терапія суттєво знижувала концентрацію фібриногену, але навіть після курсу лікування вона залишалася вірогідно вищою, ніж у контрольній групі. Додаткове призначення кверцетину дало

Таблиця 1

Динаміка параметрів гемостазу хворих на ішемічний інсульт та цереброкардіальний синдром під впливом цитопротекторної терапії (M ± m)

Група		Протромбінний індекс, %	Загальний фібриноген плазми, гл	Час рекальцифікації плазми, с	Потенційна активність плазміногену, хв
1-ша (n = 32)	Початок дослідження	98,07 ± 7,40	4,54 ± 0,32*	92,31 ± 5,12	15,92 ± 1,04*
	Кінець дослідження	94,82 ± 8,27	3,89 ± 0,81*	114,26 ± 9,11##	16,05 ± 0,84*
2-га (n = 36)	Початок дослідження	106,27 ± 11,54*	4,63 ± 0,27*	83,17 ± 6,59*	18,96 ± 0,99*
	Кінець дослідження	93,48 ± 9,13	3,56 ± 0,44##	115,37 ± 8,64##	15,74 ± 1,17*
3-тя (n = 35)	Початок дослідження	105,48 ± 8,95*	4,71 ± 0,65*	82,73 ± 5,11*	19,74 ± 1,04
	Кінець дослідження	89,61 ± 8,42	3,01 ± 0,27#	121,24 ± 9,06###	16,21 ± 0,63##
Контрольна (n = 20)	Початок дослідження	84,11 ± 7,56	2,51 ± 0,19	99,77 ± 10,34	22,48 ± 1,73
	Кінець дослідження	85,42 ± 8,41	2,48 ± 0,25	97,45 ± 10,50	21,75 ± 1,68

Вірогідність різниці щодо контролю (непарний t-тест): * p < 0,05.

Вірогідність різниці між варіаційними рядами в групі до та після лікування (парний t-тест): # p < 0,05; ## p < 0,01.

Таблиця 2

Зміна активності основних факторів гемостазу хворих на ішемічний інсульт та цереброкардіальний синдром під впливом цитопротекторної терапії (M ± m), %

Група		Антитромбін	Фактор XII (Hageman)	Фактор XIII
1-ша (n = 32)	Початок дослідження	94,33 ± 11,32	98,51 ± 9,31*	85,83 ± 7,39*
	Кінець дослідження	101,50 ± 9,87	97,25 ± 9,05*	83,0 ± 7,61*
2-га (n = 36)	Початок дослідження	81,45 ± 5,36*	104,61 ± 11,38	78,46 ± 8,11**
	Кінець дослідження	95,28 ± 8,43#	109,17 ± 10,93	85,63 ± 6,57*
3-тя (n = 35)	Початок дослідження	79,83 ± 9,11*	105,26 ± 12,53	80,44 ± 7,28*
	Кінець дослідження	99,43 ± 8,10#	103,14 ± 11,92	95,41 ± 6,53##
Контрольна (n = 20)	Початок дослідження	104,91 ± 9,63	119,35 ± 9,57	109,65 ± 8,26
	Кінець дослідження	105,18 ± 10,17	121,18 ± 8,45	111,53 ± 9,71

Вірогідність різниці щодо контролю (непарний t-тест): * p < 0,05, ** p < 0,01.

Вірогідність різниці між варіаційними рядами в групі до та після лікування (парний t-тест): # p < 0,05.

зможу знизити концентрацію фібриногену у плазмі на 57 % (p < 0,01).

Час рекальцифікації (ЧРП) до лікування був вірогідно зниженим у хворих 2-ї та 3-ї груп. Як стандартна терапія, так і додаткове застосування кверцетину вірогідно підвищили ЧРП (p < 0,01). У хворих 3-ї групи після лікування ЧРП достовірно переважав аналогічний контрольний показник — 24,4 % (p < 0,05). Відмінності між показниками 2-ї та 3-ї груп після лікування були недостатньо вірогідними. Потенційна активність плазміногену (ПАП) змінювалася різноспрямовано. У хворих на ішемічний інсульт без ЦКС рівень ПАП був вірогідно нижчим (p < 0,05), ніж у контрольній групі. У хворих 2-ї та 3-ї груп до початку лікування цей показник не відрізнявся від контрольного. Проведене лікування у групах хворих на ЦКС ще більше знизило рівень ПАП, при цьому відмінності були вірогідними відносно контролю (p < 0,05). Така парадоксальна реакція на лікування є, можливо, свідченням багатовекторності цього показника та залежності від різних факторів. З одного боку, зниження рівня

ПАП може бути ознакою зменшення антикоагулянтного потенціалу плазми, з другого — результатом активної антикоагулянтної терапії фракціонованими гепаринами, яку застосовували в усіх хворих основної групи.

Активність антитромбіну III у хворих на ЦКС була нижчою, ніж у хворих на ішемічний інсульт без ЦКС, (див. табл. 2) і суттєво відрізнялася від показників контрольної групи — на 22,9 та 23,8 % (p < 0,05) відповідно у хворих 2-ї та 3-ї груп, що є свідченням недостатності фізіологічної антикоагулянтної системи організму таких хворих. Активність фактора XII (Hageman) у хворих на ЦКС була у межах норми та не відрізнялася від показника контролю. Водночас у хворих на ішемічний інсульт без ЦКС до та після лікування активність цього фактора була на (18,37 ± 2,14) % нижчою, ніж у контрольній групі (p < 0,05). Оскільки фактор XII бере участь у першій фазі тромботичного синдрому — утворення протромбінази, недостатність активності цього фактора можна пояснити його утилізацією у процесі гіперкоагуляції. При цьому, аналогічного «виснажен-

ня» фактора XII у хворих на ЦКС не спостерігається, що може бути причиною поширення гіперкоагуляційного каскаду. З іншого боку, активність фібрину цілком очікувано була нижчою у хворих усіх досліджуваних груп відносно контролю ($p \leq 0,01$ — $0,05$), як підтвердження недостатності фізіологічних механізмів антикоагуляції при судинних ураженнях головного мозку і серця. Також це свідчить про надмірну утилізацію цього фібринстабілізуючого фактора при седиментації фібрину. Характерно, що тільки у групі хворих, де застосовували кверцетин, вдалося досягти вірогідного зростання активності фактора XIII, хоча повної нормалізації не виявили навіть у хворих цієї групи. При аналізі подібної реакції на терапію кверцетином виникають певні запитання, оскільки кверцетин зазвичай пригнічує активність кіназ, до яких належить і фактор XIII. Таким чином, встановлення механізму впливу кверцетину на фактор XIII є предметом додаткових досліджень.

Наступним етапом дослідження було визначення параметрів системи протеолізу-фібринолізу плазми крові залежно від формування ЦКС та під впливом додаткової цитопротекторної терапії біофлавоноїдом кверцетином. Результати вивчення протеолітичної активності плазми у дослідних групах наведено у табл. 3. В усіх досліджуваних групах лізис високомолекулярних білків, за реакцією з азоказеїном, суттєво переважав аналогічний показник контрольної групи, при цьому формування ЦКС підвищувало на 22,8 % ($p < 0,05$) протеолітичну активність плазми щодо високомолекулярних білків. Стандартна терапія ішемічного інсульту дає змогу контролювати підвищений протеоліз високомолекулярних білків тільки у разі відсутності ЦКС. Додаткове призначення цитопротекторної терапії дозволяє нормалізувати протеоліз високомолекулярних білків навіть у хворих на ЦКС. Зміни протеолізу низькомолекулярних білків загалом були подібними до протеолізу високомолекулярних

білків, але навіть у групі хворих без ЦКС упродовж усього періоду дослідження не вдалося нормалізувати протеолітичну активність. Призначення цитопротекторної терапії дало змогу знизити цей показник за реакцією з азоальбуміном на 27,8 % ($p < 0,01$). Колагенолітична активність плазми при гострому ішемічному інсульті змінювалася невірогідно, однак формування ЦКС у частини хворих призводило до зниження колагенолізу на 44,5 % ($p < 0,01$). Стандартна терапія ішемічного інсульту суттєво не впливає на колагеноліз плазми, водночас додаткове призначення цитопротектора кверцетину дає змогу підвищити колагенолітичну активність на 44,1 % ($p < 0,05$). Таким чином, для хворих на ішемічний інсульт загалом характерне значне зростання протеолітичної активності щодо низько- та високомолекулярних білків. Таке явище є цілком очікуваним, з огляду на наявність значної зони деструкції та лізису, а також вторинного некрозу внаслідок глибокої або неконтрольованої ішемії головного мозку. Оскільки процеси протеолізу та фібринолізу в організмі є пов'язаними, наступним етапом дослідження було вивчення фібринолітичної активності.

Дані, отримані при дослідженні СФА, ФФА та НФА плазми у хворих різних груп, наведено у табл. 4. Ішемічний інсульт (1-ша група) характеризувався значним (на 19,6 %) зниженням СФА. Зменшення цього показника у хворих 2-ї та 3-ї груп було ще більшим — на 36,6 % ($p < 0,01$). Як стандартне лікування, так і додаткове призначення кверцетину суттєво підвищували СФА, але тільки у хворих 3-ї групи було досягнуто показників СФА, які не відрізнялися від таких контрольної групи. Хоча СФА після лікування з додаванням біофлавоноїду кверцетину була вищою, ніж після стандартної терапії, різниця у результатах між 2-ю та 3-ю групами була невірогідною. Зміни НФА у хворих на ішемічний інсульт були подібними до таких СФА і характеризувалися вірогідним зниженням (на 38,1 %, $p < 0,01$). На від-

Т а б л и ц я 3

Зміни протеолітичної активності плазми периферичної крові хворих на ішемічний інсульт та цереброкордіальний синдром під впливом цитопротекторної терапії ($M \pm m$), мкг/мл за 1 год

Група		Лізис	Лізис	Колагенолітична
		високомолекулярних білків (азоказеїн)	низькомолекулярних білків (азоальбумін)	активність плазми (азокол)
1-ша (n = 32)	Початок дослідження	2,04 ± 0,19*	2,59 ± 0,08*	0,41 ± 0,12
	Кінець дослідження	1,65 ± 0,17*	2,17 ± 0,14**	0,43 ± 0,09
2-га (n = 36)	Початок дослідження	2,60 ± 0,16**	2,89 ± 0,07**	0,33 ± 0,02*
	Кінець дослідження	2,93 ± 0,19***	3,01 ± 0,19**	0,30 ± 0,05*
3-тя (n = 35)	Початок дослідження	2,64 ± 0,09**	2,91 ± 0,17**	0,34 ± 0,03*
	Кінець дослідження	1,63 ± 0,11##	2,10 ± 0,16##	0,49 ± 0,03#
Контрольна (n = 20)	Початок дослідження	1,45 ± 0,17	1,92 ± 0,15	0,55 ± 0,07
	Кінець дослідження	1,47 ± 0,12	1,95 ± 0,10	0,53 ± 0,07

Вірогідність різниці щодо контролю (непарний t-тест): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Вірогідність різниці між варіаційними рядами в групі до та після лікування (парний t-тест): # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

Таблиця 4

Зміни фібринолітичної активності плазми периферичної крові хворих на ішемічний інсульт та цереброкардіальний синдром під впливом цитопротекторної терапії ($M \pm m$), мкг азофібрину / мл за 1 год

Група		Сумарна фібринолітична	Не залежна від ферментів	Ферментзалежна фібринолітична
1-ша (n = 32)	Початок дослідження	5,31 ± 0,25**	0,68 ± 0,16**	3,84 ± 0,28*
	Кінець дослідження	5,76 ± 0,26*	1,04 ± 0,25#	4,96 ± 0,42#
2-га (n = 36)	Початок дослідження	4,23 ± 0,42**	1,37 ± 0,17*	2,08 ± 0,14**
	Кінець дослідження	5,93 ± 0,38**	1,55 ± 0,12*	3,96 ± 0,25**
3-тя (n = 35)	Початок дослідження	4,28 ± 0,38**	1,36 ± 0,21*	2,04 ± 0,08**
	Кінець дослідження	6,38 ± 0,51#	1,43 ± 0,18*	4,83 ± 0,19**
Контрольна (n = 20)	Початок дослідження	6,61 ± 0,46	1,07 ± 0,07	5,53 ± 0,42
	Кінець дослідження	6,58 ± 0,25	1,11 ± 0,09	5,47 ± 0,26

Вірогідність різниці щодо контролю (непарний t-тест): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Вірогідність різниці між варіаційними рядами в групі до та після лікування (парний t-тест): # $p < 0,05$.

Таблиця 5

Зміни концентрації гліального фібрилярного кислого білка у плазмі периферичної крові хворих на ішемічний інсульт та цереброкардіальний синдром під впливом цитопротекторної терапії ($M \pm m$)

Група		ГФКБ, ум. од.
1-ша (n = 32)	Початок дослідження	0,45 ± 0,07**
	Кінець дослідження	0,39 ± 0,05
2-га (n = 36)	Початок дослідження	0,46 ± 0,05**
	Кінець дослідження	0,41 ± 0,06*
3-тя (n = 35)	Початок дослідження	0,46 ± 0,07**
	Кінець дослідження	0,29 ± 0,04#
Контрольна (n = 20)	Початок дослідження	0,33 ± 0,05
	Кінець дослідження	6,58 ± 0,25

Вірогідність різниці щодо контролю (непарний t-тест):

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

Вірогідність різниці між варіаційними рядами в групі до та після лікування (парний t-тест): # $p < 0,01$.

міну від СФА, НФА у хворих 2-ї та 3-ї груп зростав на 20,3 % ($p < 0,05$), при цьому як стандартне лікування, так і додаткове застосування цитопротекторної терапії кверцетином супроводжувалося тенденцією до подальшого зростання НФА у цих хворих. Динаміка ФФА в усіх досліджуваних групах хворих характеризувалася вірогідним зменшенням ($p < 0,01—0,05$). Як стандартне лікування, так і додаткове застосування кверцетину вірогідно підвищували ФФА в усіх групах, при цьому наприкінці дослідження ФФА в 3-й групі на 18,1 % ($p < 0,05$) перевищував аналогічний показник 2-ї групи.

Фібринолітична активність плазми має значення у розвитку ускладнень ішемічного інсульту, прогнозі та формуванні вторинних ушкоджень судинного атеротромбогенного характеру. Фібриноліз є важливим фізіологічно доступним механізмом досягнення адекватної перфузії ушкодженої та ішемі-

зованої ділянки головного мозку, та у разі ЦКС — міокарда. Саме тому тромболізис розглядають нині як головний чинник лікувальної тактики, особливо на ранніх фазах судинних ушкоджень головного мозку [8, 10]. Виявлена зміна СФА у різних групах хворих досить чітко пояснює механізм, який призводить до незворотної гіперперфузії. З іншого боку, зростання НФА, на нашу думку, відбиває фізіологічну компенсаторну реакцію, яка стимулюється утворенням фібрину. Додавання до стандартної терапії кверцетину найбільш ефективно впливає на ФФА, підсилюючи її майже утричі.

Одним з досить специфічних маркерів пошкодження цитоскелета клітин головного мозку є ГФКБ. Хоча описані в літературі зміни рівня ГФКБ є досить суперечливими, вважається, що підвищення цього показника характеризує процес гліального рубцювання ушкодженої тканини головного мозку [6]. Результати дослідження динаміки концентрації ГФКБ у хворих на ішемічний інсульт та ЦКС наведено у табл. 5. У всіх хворих дослідних груп рівень ГФКБ у плазмі периферичної крові був вірогідно підвищеним порівняно з контролем ($p < 0,01—0,05$), що цілком узгоджується з даними літератури. Концентрація ГФКБ у хворих на гострий ішемічний інсульт з ЦКС та без нього до лікування практично не відрізнялася. Стандартна терапія ішемічного інсульту сприяла появі тенденції до зниження рівня ГФКБ у хворих 1-ї та 2-ї груп, яка була невірогідною впродовж досліджуваного періоду. Додаткова терапія кверцетином дала змогу знизити концентрацію ГФКБ у плазмі на 37,0 % ($p < 0,01$). Такий вплив цитопротекторної терапії на параметри регенерації цілком узгоджується з даними літератури [13] і дає підставу рекомендувати включення кверцетину в комплекс терапевтичних заходів при лікуванні хворих на ішемічний інсульт з ЦКС.

Специфічних, пов'язаних з призначенням кверцетину, побічних ефектів, непереносності або ускладнень за весь період спостереження не виявлено.

Висновки

Для хворих на ішемічний інсульт характерно певне посилення гемокоагуляції, яке супроводжується зростанням протеолізу низько- та високомолекулярних білків і зниженням колагенолітичної активності плазми. СФА плазми навіть після проведення стандартної терапії ішемічного інсульту не досягає показників практично здорових осіб відповідного віку.

Формування ЦКС суттєво обтяжує систему гемостазу хворих. Вірогідно зростає активність основних прокоагулянтних факторів, знижується СФА та ФФА. Водночас НФА плазми вірогідно зростає. Підвищення лізису високо- та низькомолекулярних

білків у пацієнтів з ЦКС було більш вираженим, ніж у хворих на ішемічний інсульт без ЦКС.

Призначення цитопротектора — біофлавоноїда кверцетину — дало змогу досягти вірогідного коригувального впливу на окремі показники гемостазу, найбільш вираженим був вплив на концентрацію ГФКБ. Отримані результати дають підставу рекомендувати включення кверцетину у комплекс терапії ЦКС.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні впливу кверцетину на показники ендотеліальної функції хворих на ішемічний інсульт та ЦКС, оскільки цей препарат потенційно має позитивно впливати на зазначені параметри.

Література

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.— М.: Ньюдиамед, 2001.— 280 с.
2. Бернадский В.В. Цереброкardiaльные нарушения в остром периоде инсульта // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина.— 1999.— № 1.— С. 121—123.
3. Виничук С.М., Прокопів М.М., Черенько Т.М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта // Укр. неврол. журн.— 2010.— № 1.— С. 8—19.
4. Долгов А.М. Цереброкardiaльный синдром при ишемическом инсульте // Вестн. интенс. тер.— 1995.— № 2.— С. 15—18.
5. Лиманкина И.Н. Цереброкardiaльный синдром // Вестн. аритмологии.— 2009.— № 58.— С. 26—34.
6. Недзвецкий В.С., Неруш П.О., Тихомиров А.О., Романенко Л.А. Вплив іонізуючого випромінювання і хлориду алюмінію на білок проміжних філаментів головного мозку щурів // Нейрофізиол.— 2001.— Т. 33, № 1.— С. 33—38.
7. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В.М. Магальяс, А.О. Міхеєв, Ю.Є. Роговий та ін.: Метод. посібн.— Чернівці: БДМА, 2001.— 42 с.
8. Adams H.P., G. del Zoppo, M.J. Alberts et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the AHA/ASA Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 1655—1676.
9. Boots A.W., Haenen G.R., Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical // Eur. J. Pharmacol.— 2008.— Vol. 582, N 2—3.— P. 325—337.
10. Boots A.W., Li H., Schins R.P. et al. The quercetin paradox // Toxicol. Appl. Pharmacol.— 2007.— Vol. 222, N 1.— P. 89—96.
11. ESO-Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack.— ESO: Heidelberg, Germany, 2008.— 125 p.
12. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension.— 2007.— Vol. 25.— P. 1105—1187.
13. Jackson S.J., Venema R.C. Quercetin inhibits eNOS, microtubule polymerization, and mitotic progression in bovine aortic endothelial cells // J. Nutrition.— 2006.— Vol. 136, N 5.— P. 1178—1184.
14. Knekt P., Isotupa S., Rissanen H. et al. Quercetin intake and the incidence of cerebrovascular disease // Eur. J. Clin. Nutr.— 2000.— Vol. 54, N 5.— P. 415—417.
15. Mackraj I., Govender T., Ramesar S. The antihypertensive effects of quercetin in a salt-sensitive model of hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 2008.— Vol. 51, N 3.— P. 239—245.
16. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management: a European Society of Hypertension Task Force Document // J. Hypertension.— 2009.— Vol. 27.— P. 2121—2158.
17. Missler U., Wiesmann M., Wittmann G. et al. Measurement of Glial Fibrillary Acidic Protein in Human Blood: Analytical Method and Preliminary Clinical Results // Clin. Chemistry.— 1999.— Vol. 45, N 1.— P. 138—141.
18. Ruiz P.A., A. Braune, G. Holzwimmer et al. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells // J. Nutrition.— 2007.— Vol. 137, N 5.— P. 1208—1215.

А.В. ВАКАРЧУК

Цитопротекторная терапия ишемического инсульта в сочетании с цереброкardiaльным синдромом

Цель — сравнить изменения уровня глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) головного мозга как маркера повреждения при ишемическом инсульте (ИИ) и цереброкardiaльном синдроме (ЦКС), определить основные патогенетические закономерности нарушений гемостаза и систем фибринолиза-протеолиза при ИИ и ЦКС, а также оценить эффективность применения цитопротекторной терапии биофлавоноидом кверцетином по влиянию на эти показатели.

Материалы и методы. Открытое, частично рандомизированное, монопопуляционное, одноцентровое, стратифицированное, частично контролируемое исследование охватывало 123 лица обоих полов (20 лиц составили контрольную группу) в возрасте от 39 до 68 лет (средний возраст — $53,27 \pm 5,21$) года) с ИИ и ЦКС. Организация исследования включала: скрининг пациентов и селекцию/исключение; проведение клинических, инструментальных и лабораторных исследований; назначение лечения в соответствии с целью исследования;

повторное обследование, обобщение полученных данных, анализ эффективности лечения. Исследовали параметры всех фаз гемостаза, систему протеолиза-фибринолиза, уровень ГФКБ плазмы.

Результаты. У больных с ИИ обнаружили тенденцию к усилению гемостаза. Формирование ЦКС существенно ухудшает состояние систем гемостаза в сторону гиперкоагуляции, истощает фибринолитическую активность плазмы. У всех больных исследуемых групп уровень ГФКБ в плазме периферической крови был достоверно повышенным по сравнению с контролем ($p < 0,01-0,05$), концентрация ГФКБ у больных с острым ИИ и ЦКС не отличалась. Дополнительная терапия кверцетином позволила снизить концентрацию ГФКБ в плазме на 37,0 % ($p < 0,01$).

Выводы. Формирование ЦКС существенно нарушает систему гемостаза больных. Назначение цитопротектора — биофлавоноида кверцетина позволило достичь достоверного корректирующего эффекта на отдельные показатели гемостаза, наиболее выраженным было влияние на концентрацию ГФКБ. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение кверцетина в комплекс терапии цереброкордиального синдрома.

Ключевые слова: цереброкордиальный синдром, цитопротекторная терапия, ишемический инсульт, глиальный фибриллярный кислый белок.

H.V. VAKARCHUK

Cytoprotecting therapy of ischemic stroke and cerebrocardial syndrome

The aim – to compare changes of cerebral glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a marker of damage at an ischemic stroke (IS) and cerebrocardial syndrome (CCS), to define basic pathogenesis conformities of haemostasis and proteolysis-fibrinolysis systems under IS and CCS, and to set the efficiency of application of cytoprotecting therapy by bioflavonoid quercetin after its influence on these indexes.

Methods and subjects. It is an open, partially randomized, monopopulation, single centered, stratified, partially controlled study involving 123 patients with IS and CCS of both genders (20 form control group), of age from 39 to 68 yrs (average 53.27 ± 5.21). Organization of research included screenings of patients and selection/exclusion; conducting of clinical, instrumental and laboratory research; setting of treatment in accordance with the purpose of research; repeated inspection, summarizing of findings, analysis of efficiency of treatment. Parameters of all phases of haemocoagulation, proteolysis-fibrinolysis system, cerebral glial fibrillary acidic protein were studied.

Results. A general tendency to increase of haemocoagulation was found out for patients with IS. Formation of cerebrocardial syndrome substantially worsens status of the haemocoagulation system towards hypercoagulation, exhausts fibrinolysis activity of plasma. In all study groups level of peripheral blood plasma' GFAP was certainly higher compared to control ($p < 0.01-0.05$), while concentration of GFAP for patients with acute IS and CCS did not differ significantly. Additional quercetin therapy allowed to reduce the concentration of plasma' GFAP by 37.0 %, $p < 0.01$.

Conclusions. Forming of cerebrocardial syndrome substantially burdens the patients' haemostasis system. Administration of cytoprotector – the bioflavonoid quercetin allowed attaining reliable correcting effect on several haemostasis' indexes; however, most remarkable was the influence on the concentration of glial fibrillary acidic protein. The results obtained allow to recommend the inclusion of quercetin into the multimodal therapy of cerebrocardial syndrome.

Key words: cerebrocardial syndrome, cytoprotecting therapy, ischemic stroke, glial fibrillary acidic protein.



Я.Ю. ГОМЗА

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

Функціональний стан коркових структур слухового аналізатора у хворих з порушенням мозкової гемодинаміки

Мета — визначити функціональний стан коркових структур слухового аналізатора у хворих з порушенням мозкової гемодинаміки при дисциркуляторній енцефалопатії (ДЕ) на основі результатів довголатентних слухових викликаних потенціалів (ДСВП) за контралатеральної стимуляції тонами 1 і 4 кГц.

Матеріали і методи. Обстежено 53 хворих з ДЕ віком від 31 до 60 років. Контрольну групу склали 40 здорових осіб. Методи: комплексна аудіометрія, слухові викликані потенціали, методи дослідження мозкової гемодинаміки.

Результати. У всіх хворих на ДЕ виявлено порушення звукосприйняття на тлі порушень мозкової гемодинаміки. За контралатеральної стимуляції тоном 1 і 4 кГц зафіксовано статистично достовірне збільшення середніх значень латентних періодів піків хвиль ДСВП N₂ — відповідно на 17,2 мс ((272,0 ± 1,3) мс в основній групі та (254,8 ± 1,9) мс — у контрольній) і 22,2 мс ((269,9 ± 1,3) мс в основній групі та (249,8 ± 1,4) мс — у контрольній).

Висновки. У хворих з порушенням мозкової гемодинаміки при ДЕ реєструються порушення функції коркового відділу слухового аналізатора у вигляді достовірного подовження латентних періодів компонентів N₂ ДСВП за контралатеральної стимуляції тонами 1 і 4 кГц порівняно з контрольною групою здорових осіб, що свідчить про зміну активності центрального рівня слухового аналізатора як наслідок ураження при цьому захворюванні коркових структур головного мозку.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, порушення слуху, слухові викликані потенціали.

Судинні захворювання головного мозку часто спричиняють порушення слухового апарату [1, 4, 6, 8, 11]. Повільно прогресуюче порушення мозкового кровообігу — дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ), яка розвивається на тлі артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, формує умови для виникнення одного з найпоширеніших захворювань в оториноларингології — сенсоневральної приглухуватості [3, 5]. Коли тромбоемболи центрального походження перебивають мозкову артерію, мікроемболи, такі як повітря, жир і кристали холестерину, можуть переміщуватися у дрібніші термінальні гілки, призводячи до інфаркту в їхньому басейні, в тому числі у завитці [12]. Реєстрація слухових викликаних потенціалів є методом, який дає можливість судити про частотну специфічність втрати слуху і водночас оцінити стан стовбуромозкових структур, зокрема у хворих на судинну патологію [4, 9, 11].

Мета дослідження — визначити функціональний стан коркових структур слухового аналізатора у хворих з порушенням мозкової гемодинаміки при дисциркуляторній енцефалопатії на основі результатів довголатентних слухових викликаних потенціалів за контралатеральної стимуляції тонами 1 і 4 кГц.

Матеріали і методи

Обстежено 53 хворих з ДЕ другої стадії, які перебували на плановому стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні. Вік хворих — від 31 до 60 років, середній вік — (50,4 ± 1,8) років. Серед них було 30 (56,6 %) жінок та 23 (43,4 %) чоловіки. Контрольну групу склали 40 здорових осіб віком 30—60 років, середній вік — (49,2 ± 1,0) рік, з них 21 (52,5 %) жінка і 19 (47,5 %) чоловіків.

Усі хворі підлягали загальноклінічному та ендоскопічному обстеженню ЛОР-органів. До досліджу-

ваної групи включали хворих, у яких не виявлено клінічно значущих патологічних змін ЛОР-органів.

Комплексне аудіологічне обстеження виконано в клініці кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Воно включало застосування суб'єктивних (дослідження слуху мовою, акуметрія, мовна і тональна порогова аудіометрія; надпорогові тести (визначення порогу слухового дискомфорту, диференційного порогу сприйняття інтенсивності звуку — дослід Люшера), високочастотна, ультразвукова аудіометрія, шумометрія) та об'єктивних (імпедансометрія з тимпанометрією, акустичною рефлексометрією та реєстрацією деяких тестів) методів дослідження слуху. Реєстрацію довголатентних слухових викликаних потенціалів (ДСВП) за допомогою аналізуючої системи МК-6 (Amplaid, Італія) проводили в лабораторії професійних порушень голосу та слуху ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України». Слухові викликані потенціали реєстрували в екранованій звукоізольованій камері в зафіксованому положенні пацієнта напівсидячи. ДСВП реєстрували за контралатеральної стимуляції у відповідь на тональні послілки протяжністю 300 мс, інтенсивністю 40 дБ над суб'єктивним порогом чутності з частотою заповнення 1 і 4 кГц (час наростання і спаду 20 мс). Частота слідування імпульсів становила 0,5 Гц, кількість виборок — 50. Використовували час аналізу 750 мс при смузі пропускання фільтрів 2—20 Гц.

Аналіз кривих проводили з використанням програм побудови моделі, запропонованої фірмою Amplaid. При аналізі отриманих кривих брали до уваги латентні періоди піків хвиль P₁, N₁, P₂ і N₂ ДСВП.

В усіх хворих проведено обстеження мозкової гемодинаміки за допомогою реоенцефалографії судин головного мозку (РЕГ), електроенцефалографії (ЕЕГ), транскраніальної доплерографії судин головного мозку (ТКДГ), магнітно-резонансної (МРТ) та спіральної комп'ютерної (СКТ) томографії головного мозку.

Дослідження проводили з дотриманням усіх вимог біоетики.

Результати дослідження обробляли статистично за допомогою програми Microsoft Excel і пакета програм Statistica.

Результати

Під час проведення обстеження мозкової гемодинаміки в усіх хворих основної групи діагностовано її порушення за результатами РЕГ, ЕЕГ, ТКДГ, МРТ або СКТ головного мозку. В контрольній групі результати досліджень були в межах норми у 37 (92,5 %) осіб.

Гіпертонічний тип спектрограми ТКДГ з кровоплином за гіпертонічним типом виявлено в усіх хворих основної групи та у 3 (7,5 %) осіб — контрольної. Атеросклеротичні зміни судин виявлено у 27 (50,9 %) хворих основної групи, ангіоспазм — у 7 (13,2 %), гемодинамічно значущі стенози артерій голови (внутрішніх сонних артерій, хребтових артерій, зовнішніх сонних артерій) — у 19 (35,8 %).

Під час проведення РЕГ в усіх хворих основної групи виявлено підвищений тонус судин головного мозку, асиметрію судинного тону та утруднений венозний відтік. Останнє порушення в усіх відведених виявлене у 42 (79,2 %) хворих, лише в судинах вертебрально-базиллярного басейну — у 11 (20,8 %). В контрольній групі у 3 (7,5 %) осіб був утруднений венозний відтік у судинах вертебрально-базиллярного басейну. Показники РЕГ наведено в табл. 1.

Під час ЕЕГ в усіх хворих основної групи виявлено знижену біоелектричну активність мозку на тлі подразнення коркових і діенцефально-стовбурових відділів.

У всіх хворих основної групи при МРТ та СКТ спостерігали томографічну картину енцефалопатії, переважно у вигляді дифузного атрофічного процесу.

Згідно з даними тональної порогової аудіограми нульовий ступінь порушення слуху виявлено у 12 хворих основної групи та в усіх осіб контрольної групи, перший ступінь зниження слуху — у 21 пацієнта основної групи, другий — у 13, третій — у 4, четвертий — у 3. Ступені зниження слуху наведено

Т а б л и ц я 1

Показники РЕГ у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (розшифрувати судини!)

Показник	Основна група (n = 53)			Контрольна група (n = 40)		
	БВСА	ВББ	БВСА і ВББ	БВСА	ВББ	БВСА і ВББ
Гіпертонус і асиметрія кровонаповнення						
Виражений	11 (20,8 %)	4 (7,5 %)	5 (9,4 %)	—	—	—
Помірний	8 (15,1 %)	3 (5,7 %)	10 (18,9 %)	—	—	—
Легкий	4 (7,5 %)	6 (11,3 %)	2 (3,8 %)	—	3 (7,5 %)	—
Утруднений венозний відтік	—	11 (20,8 %)	42 (79,2 %)	—	3 (7,5 %)	—

БВСА — басейн внутрішньої сонної артерії; ВББ — вертебрально-базиллярний басейн.

за В.Г. Базаровим, А.И. Розкладкою [2]. У всіх хворих під час імпедансометрії визначено тимпанограму типу А.

Дослідження ДСВП проводили залежно від порогів слуху на частоти конвенціонального діапазону.

Середні значення латентних періодів піків хвиль ДСВП P_1 , N_1 , P_2 , N_2 за контралатеральної стимуляції тоном 1 кГц наведено в табл. 2.

Під час порівняння середніх значень латентних періодів піків хвиль ДСВП P_1 , N_1 , P_2 , N_2 за контралатеральної стимуляції тоном 1 кГц виявлено деякі статистично достовірні відмінності (табл. 3).

За контралатеральної стимуляції тоном 1 кГц у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію виявлене статистично достовірне збільшення середніх значень латентних періодів піків хвиль ДСВП N_2 на 17,2 мс.

Середні значення латентних періодів піків хвиль ДСВП P_1 , N_1 , P_2 , N_2 за контралатеральної стимуляції тоном 4 кГц у обстежуваних хворих основної і контрольної груп наведено в табл. 4.

Під час порівняння середніх значень латентних періодів піків хвиль ДСВП P_1 , N_1 , P_2 , N_2 за контралатеральної стимуляції тоном 4 кГц виявлено деякі статистично достовірні відмінності (табл. 5).

Т а б л и ц я 2

Значення латентних періодів піків хвиль ДСВП P_1 , N_1 , P_2 , N_2 за контралатеральної стимуляції тоном 1 кГц у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію ($M \pm m$), мс

Група	P_1	N_1	P_2	N_2
Основна (n = 47)	56,8 ± 0,7	107,3 ± 0,5	167,7 ± 0,8	272,0 ± 1,3
Контрольна (n = 40)	54,3 ± 2,0	106,9 ± 1,6	168,9 ± 1,2	254,8 ± 1,9

Т а б л и ц я 3

Статистичні показники латентних періодів піків хвиль ДСВП P_1 , N_1 , P_2 , N_2 за контралатеральної стимуляції тоном 1 кГц

Компонент ДСВП	$M_1 - M_2$, мс	m_1	m_2	t	p
P_1	2,5	0,7	2	1,16	> 0,05
N_1	0,4	0,5	1,6	0,21	> 0,05
P_2	-1,2	0,8	1,2	0,82	> 0,05
N_2	17,2	1,3	1,9	7,41	≤ 0,001

$M_1 - M_2$ — різниця середніх значень латентних періодів ДСВП між основною та контрольною групами;

m_1 та m_2 — середні похибки середніх величин;

t — коефіцієнт достовірності різниці між показниками;

p — вірогідність різниці.

Т а б л и ц я 4

Значення латентних періодів піків хвиль ДСВП P_1 , N_1 , P_2 , N_2 за контралатеральної стимуляції тоном 4 кГц у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію ($M \pm m$), мс

Група	P_1	N_1	P_2	N_2
Основна (n = 38)	57,4 ± 0,6	109,0 ± 0,6	168,2 ± 1,0	269,9 ± 1,3
Контрольна (n = 40)	51,9 ± 2,1	111 ± 1,9	168,5 ± 1,2	249,8 ± 1,4

Т а б л и ц я 5

Статистичні показники латентних періодів піків хвиль ДСВП P_1 , N_1 , P_2 , N_2 за контралатеральної стимуляції тоном 4 кГц

Компонент ДСВП	$M_1 - M_2$, мс	m_1	m_2	t	p
P_1	7,0	0,6	2,1	1,01	> 0,05
N_1	-1,0	0,6	1,9	0,93	> 0,05
P_2	-0,7	1,0	1,2	0,11	> 0,05
N_2	22,2	1,2	1,4	10,57	≤ 0,001

$M_1 - M_2$ — різниця середніх значень латентних періодів ДСВП між основною та контрольною групами;

m_1 та m_2 — середні похибки середніх величин;

t — коефіцієнт достовірності різниці між показниками;

p — вірогідність різниці.

За контралатеральної стимуляції тоном 4 кГц також виявлено статистично достовірне збільшення значень латентних періодів піків хвиль ДСВП N₂ на 22,2 мс.

Обговорення

У всіх хворих на ДЕ виявлено порушення звукосприйняття на тлі порушень мозкової гемодинаміки. При цьому результати дослідження слухової функції за ДСВП засвідчили зміну деяких параметрів. У хворих на ДЕ спостерігається достовірне подовження латентних періодів компонентів N₂ ДСВП порівняно з контрольною групою здорових осіб на 17,2 та 22,2 мс за контралатеральної стимуляції тонами 1 і 4 кГц відповідно.

Дослідження в цьому напрямі є перспективними, отримані результати можуть бути використані для поліпшення якості діагностики та лікування порушень слуху у хворих на ДЕ.

Висновки

У хворих з порушенням мозкової гемодинаміки при ДЕ реєструються порушення функції коркового відділу слухового аналізатора у вигляді достовірного подовження латентних періодів компонентів N₂ ДСВП за контралатеральної стимуляції тонами 1 і 4 кГц порівняно з групою здорових осіб, що свідчить про зміну активності центрального рівня слухового аналізатора як наслідок зацікавленості (?) при цьому захворюванні коркових структур головного мозку.

Література

1. Алексеева Н.С., Кириченко И.М. Головокружение и периферический ишемический кохлеовестибулярный синдром, обусловленный недостаточностью кровообращения в вертебрально-базилярной системе // Вестн. оториноларингол.— 2006.— № 2.— С. 15—19.
2. Базаров В.Г., Розкладка А.И. Оценка нарушения слуха при различных формах тугоухости // Журн. ушных, носовых, горловых болезней.— 1989.— № 3.— С. 28—33.
3. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи.— К.: Наук. думка, 1999.— 250 с.
4. Заболотный Д.И., Шидловская Т.В., Шидловская Т.А., Яремчук И.А. Показатели корковых слуховых вызванных потенциалов при сенсоневральной тугоухости сосудистого генеза // Вестн. оториноларингол.— 2003.— № 6.— С. 4—7.
5. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В. Современный взгляд на диагностику и лечебную тактику при негнойной патологии внутреннего уха // Вестн. оториноларингол.— 2007.— № 6.— С. 30—35.
6. Левина Ю.В. Особенности аудиологической диагностики кохлеовестибулярных нарушений, обусловленных гидропомом внутреннего уха // Вестн. оториноларингол.— 200.— № 6.— С. 25—27.
7. Литвиненко Н.В., Грицай Н.М., Куценко Л.О., Соколенко В.М. Влияние препарата Актовегин на клинический перебіг, стан прооксидантно-антиоксидантної системи, гормональний статус і систему гемостазу у хворих на дисциркулярну енцефалопатію // Med. Anti-aging.— 2008.— № 2.— С. 48—50.
8. Мищенко Т.С. Неиспользованные возможности профилактики мозгового инсульта // Практ. ангіол.— 2007.— № 5 (10).— С. 28—31.
9. Розкладка А.И., Белякова І.А., Луценко В.І., Лоза Т.П. Стан слухової функції у хворих з вестибулярною дисфункцією судинного генезу за даними суб'єктивної та об'єктивної аудіометрії // Журн. ушних, носових і горлових хвороб.— 2010.— № 1.— С. 20—27.
10. Солдаткина Ф.И., Фридман В.Л., Скибина О.Г. К вопросу о диагностике нарушений слуха методом регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов // Журн. ушних, носовых і горлових хвороб.— 2010.— № 1.— С. 28—31.
11. Шидловська Т.В., Заболотний Д.І., Шидловська Т.А. Сенсоневральна приглухуватість.— К.: Логос, 2006.— 752 с.
12. Momjian-Mayor I., Baron J.C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies // Stroke.— 2005.— Vol. 36.— P. 567—577.

Я.Ю. ГОМЗА

Функциональное состояние корковых структур слухового анализатора у больных с нарушением мозговой гемодинамики

Цель — определить функциональное состояние корковых структур слухового анализатора у больных с нарушением мозговой гемодинамики при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) на основе результатов длиннотатентных слуховых вызванных потенциалов (ДСВП) при контралатеральной стимуляции тонами 1 и 4 кГц.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных с ДЭ в возрасте от 31 до 60 лет. Контрольную группу составили 40 здоровых лиц. Методы: комплексная аудиометрия, слуховые вызванные потенциалы, методы исследования мозговой гемодинамики.

Результаты. У всех больных с ДЭ обнаружено снижение звукосприятия на фоне расстройства мозговой гемодинамики. При контралатеральной стимуляции тоном 1 и 4 кГц выявлено статистически достоверное увеличение средних значений латентных периодов пиков волн ДСВП N₂ — соответственно на 17,2 мс ((272,0 ± 1,3) мс в основной группе и (254,8 ± 1,9) мс — в контрольной) и 22,2 мс ((269,9 ± 1,3) мс в основной группе и (249,8 ± 1,4) мс — в контрольной).

Выводы. У больных с расстройствами мозговой гемодинамики при ДЭ регистрируются нарушения функции коркового отдела слухового анализатора в виде достоверного удлинения латентных периодов компонента N₂ ДСВП при контралатеральной стимуляции тонами 1 и 4 кГц по сравнению с группой здоровых лиц, что свидетельствует об изменении активности центрального уровня слухового анализатора как следствие поражения при этом заболевании корковых структур головного мозга.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, нарушения слуха, слуховые вызванные потенциалы.

Ya.Yu. GOMZA

The hearing analyzer functional condition in patients with cerebral hemodynamic disturbances

The aim – to study the hearing analyzer functional condition in patients with cerebral hemodynamic disturbances by dyscirculatory encephalopathy by long latently hearing avoid potentials of 1 and 4 kHz contra lateral stimulation dates.

Methods and subjects. There were examined 53 patients with dyscirculatory encephalopathy at the age from 31 to 60 years, in comparing to 40 healthy volunteers. Methods include complex eudiometry, long latently hearing avoid potentials, methods of cerebral hemodynamic examination.

Results. The sound perception decreasing was revealed in all patients with dyscirculatory encephalopathy as a result of the cerebral hemodynamic disturbances. The average data of the wave N₂ pikes latent periods statistical increasing of long latently hearing avoid potentials on 17.2 ms is detected in patients of the basic group in comparing to the control group by contra lateral stimulation of 1 kHz frequency. It is 272.0 ± 1.3 ms in the basic group and 254.8 ± 1.9 ms in the control group. The average data of the wave N₂ pikes latent periods statistical increasing of long latently hearing avoid potentials on 22.2 ms is detected in patients of the basic group in comparing to the control group by contra lateral stimulation of 4 kHz frequency. It is 269.9 ± 1.3 ms in the basic group and 249.8 ± 1.4 ms in the control group.

Conclusions. The hearing analyzer cortical part disturbances as the reliable wave N₂ pikes of the long latently hearing avoid potentials' latent periods prolongation in comparing to the control group was revealed in patients with cerebral hemodynamic disturbances by dyscirculatory encephalopathy. This evidences the activity changes of the hearing analyzer central level caused by dyscirculatory encephalopathy.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, hearing loss, long latently hearing avoid potentials.



Л.В. ПАНТЕЛЕЄНКО

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

Якість життя протягом року після ішемічного інсульту

Мета — вивчення особливостей клінічного перебігу ішемічного інсульту у гострий та ранній відновний період і визначення впливу клініко-демографічних показників на якість життя хворих протягом року після перенесеного ішемічного інсульту.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 116 хворих віком від 40 до 84 років (середній вік — $(63,62 \pm 9,67)$ року) у гострий період ішемічного інсульту та через 3, 6 та 12 міс після нього. Діагноз та локалізацію вогнища верифікували за допомогою магнітно-резонансної та/або комп'ютерної томографії головного мозку. Ступінь тяжкості оцінювали за шкалою NIHSS, рівень функціональної незалежності — за допомогою індексу Бартела, ступінь функціональних порушень — за модифікованою шкалою Ренкіна. Наявність депресії визначали за допомогою шкали DASS. Якість життя оцінювали за опитувальником SF-36.

Результати. Встановлено, що найбільше на якість життя хворих впливав рівень функціональної незалежності, який визначав не тільки фізичні складові оцінки якості життя протягом року після інсульту, а й психічні і соціальні її аспекти та наявні депресивні розлади, що погіршували якість життя за складовими як психічного, так і фізичного здоров'я. Ступінь тяжкості інсульту впливав на оцінку за психічним компонентом здоров'я та його складовими, вік хворих — на складові якості життя, що відповідали загальному стану здоров'я та соціальному функціонуванню хворих.

Висновки. Протягом року після перенесеного ішемічного інсульту чинниками, що погіршують оцінку якості життя, є похилий вік, жіноча стать, більша тяжкість інсульту, виражена функціональна залежність та депресія будь-якого ступеня тяжкості.

Ключові слова: ішемічний інсульт, якість життя, SF-36.

Мозковий інсульт залишається однією з найбільш складних медико-соціальних проблем сучасності у зв'язку з тим, що щорічно він вражає велику кількість дорослого населення як в економічно розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [4, 18, 20]. Інсульт є третьою за поширеністю причиною смертності у світі [2, 6]. У пацієнтів, які вижили після мозкової катастрофи, настає часткова або повна інвалідизація, частота якої варіює від 24 до 54 % [3, 11, 16]. Найбільш значущими наслідками перенесеного ішемічного інсульту (II) є геміпарез різного ступеня вираженості, когнітивні порушення, порушення мови у вигляді афазії чи дизартрії, післяінсультна депресія [13, 19]. Такі хворі решту свого життя потребують постійної сторонньої допомоги. Складним завданням є адекватна реабілітація хворих, які вижили після II, особливо за умов недостатнього фінансового забезпечення лі-

кувальних закладів, відсутності на більшій частині території України розвинутої реабілітаційної служби, поганої поінформованості населення щодо інсульту та його наслідків [1, 2, 4].

Оскільки у структурі інсультів переважають ішемічні ураження мозку, то II є важливою медичною та соціальною проблемою [2, 4]. II впливає не тільки на фізичне функціонування хворих, а й на емоційний стан, пам'ять, мислення, комунікаційні можливості, змінюючи якість життя (ЯЖ) пацієнтів.

Поняття «якість життя» являє собою інтегральну характеристику фізичного, психічного і соціального функціонування людини, яка ґрунтується на суб'єктивній оцінці стану здоров'я [5, 7]. Вивчення ЯЖ, пов'язаної із здоров'ям (в англійській літературі — health related quality of life), є предметом окремої медичної науки, яка має свої методи дослідження, критерії оцінки, сферу застосування та

ін. [5, 24]. У медицині про ЯЖ судять за рівнем благополуччя і задоволеності тими сторонами життя, на які впливають хвороби, нещасні випадки або їхнє лікування, а також за ступенем обмеження функціональної здатності внаслідок захворювання [10]. ЯЖ узагальнено відбиває ступінь адаптації людини до хвороби і можливість виконання звичних функцій, що відповідають її соціально-економічному стану.

Оцінка ЯЖ є невід'ємним елементом сучасних комплексних рандомізованих досліджень у різних галузях медицини. Показники ЯЖ використовують при визначенні впливу хвороби та терапії при різних нозологічних одиницях, при аналізі нових методів лікування та обґрунтуванні доцільності введення препарату або способу лікування до стандартних протоколів лікування. Визначення ЯЖ дає змогу оцінити компоненти, що мають (чи не мають) відношення до захворювання і диференційовано визначити вплив хвороби і лікування на стан хворого [5, 10]. Дані щодо ЯЖ дозволяють здійснювати постійний моніторинг стану хворого та проводити корекцію терапії.

У світі методи дослідження ЯЖ розробляють понад 50 наукових груп та інститутів. Інструментом дослідження ЯЖ є різні види опитувальників та індексів. Залежно від сфери застосування їх поділяють на загальні (для дітей та дорослих) та спеціальні. Загальні опитувальники застосовують для оцінки ЯЖ як здорових, так і хворих людей незалежно від захворювання. Спеціалізовані — розроблені для застосування в певній галузі медицини або при певній нозології. Такі інструменти не дають змоги порівняти вплив на ЯЖ різних хвороб, але є більш чутливими до специфічної популяції [5, 9]. Загалом зареєстровано понад 1000 загальних та спеціальних опитувальників [10]. У 1994 р. створено Міжнародне товариство дослідження якості життя (International Society for Quality of Life Research), яке об'єднує експертів з різних країн.

В Україні надзвичайно мало уваги приділяється проведенню досліджень з використанням показників ЯЖ, що зумовлено низкою причин, зокрема відсутністю чіткої та адекватної методології дослідження ЯЖ, яка є в усьому світі і представлена в численних посібниках з дослідження цього параметра на базі рекомендацій ВООЗ за досвідом роботи Центру з вивчення ЯЖ [5].

Враховуючи важливість медико-соціальних наслідків ІІ актуальним є вивчення ЯЖ після перенесеного ІІ [12, 15]. Останніми роками з'являється все більше публікацій, присвячених окремим аспектам оцінки ЯЖ після ІІ [14, 21] найчастіше — у віддалений період [9, 13, 14, 17]. Проте демографічні і клінічні чинники, що найбільше впливають на показники ЯЖ протягом першого року після ІІ, залишаються недостатньо висвітленими, що і визначило мету нашого дослідження.

Мета дослідження — вивчення особливостей клінічного перебігу ІІ у гострий та ранній відновний період і визначення впливу клініко-демографічних показників на ЯЖ хворих протягом року після перенесеного ІІ.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 116 хворих (58 чоловіків та 58 жінок) віком від 40 до 84 років (середній вік — $(63,62 \pm 9,67)$ року) у гострий період ІІ та через 3, 6 і 12 міс після нього. Діагноз ІІ та його локалізацію верифікували за допомогою магнітно-резонансної та/або комп'ютерної томографії головного мозку.

Критеріями включення у дослідження були відсутність виражених афатичних та когнітивних розладів, здатність самостійно заповнити опитувальники ЯЖ. Критеріями виключення — наявність гострого інфаркту міокарда на момент включення в дослідження, нестабільної стенокардії, серцевої недостатності в стадії декомпенсації та інших гострих кардіальних станів, що можуть впливати на оцінку ЯЖ, наявність вираженої деменції до початку захворювання, підозра на наявність пухлини головного мозку.

Характеристику хворих за основними клінічними ознаками наведено в табл. 1.

У 37,9 % хворих вогнище ішемії локалізувалося у лівому каротидному басейні, у 27,6 % — у правому, у 34,5 % — у вертебробазиллярному басейні (ВББ).

У гострий період захворювання у першу добу після госпіталізації проводили оцінку ступеня тяжкості за шкалою NIHSS. Оцінювали рівень функціональної незалежності за допомогою індексу Бартела (БІ) та ступінь функціональних порушень за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР). Пацієнти з оцінкою до 60 балів включно за БІ мали виражену функціональну залежність, 65—90 балів — помірну, 95—100 балів — легку залежність або були функціонально незалежні. За модифікованою мШР у хворих, які мали оцінку 0—2 бали, не було

Т а б л и ц я 1

Локалізація та патогенетичні підтипи ІІ

Локалізація інфарктного вогнища	Кількість хворих
Субкортикальна	57 (49,1 %)
Капсулярна	20 (17,2 %)
Таламус	8 (6,9 %)
Стовбур головного мозку	28 (24,1 %)
Мозочок	3 (2,6 %)
Патогенетичний підтип інсульту	
Атеротромботичний	79 (68,1 %)
Кардіоемболічний	23 (19,8 %)
Лакунарний	14 (12,1 %)

порушень життєдіяльності або ці порушення були легкого ступеня, 3—4 бали — виражені порушення життєдіяльності. Хворих з оцінкою 5 балів у групі дослідження не було.

Наявність депресії визначали за допомогою шкали DASS.

Динамічне спостереження за хворими тривало протягом року. Оцінку за зазначеними шкалами проводили наприкінці гострого періоду II та через 3, 6 та 12 міс. У цих точках спостереження хворим пропонували заповнити опитувальник ЯЖ SF-36.

Опитувальник SF-36 [8, 22, 23] складається з 36 запитань, розподілених на 8 шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життява активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕ), та психічне здоров'я (ПЗ). Усі шкали об'єднано у дві категорії: фізичний (ФКЗ) і психічний (ПКЗ) компонент здоров'я. Результати отримують у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами та двома категоріями. Показники кожної шкали оцінюють балами від 1 до 100, де 100 балів означає повне здоров'я.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена, U-критерію Манна—Уїтні, критерію Крускала—Уолеса, критерію Уїлкоксона, множинного регресійного аналізу, описувальної статистики. Дані щодо оцінок за шкалою SF-36 наведено згідно з методичними вказівками до підрахунку.

Результати

У гострий період вихідний рівень неврологічного дефіциту хворих за шкалою NIHSS становив від 4 до 21 бала (середній бал — $9,25 \pm 3,95$). З них 42 хворих мали легкий ступінь тяжкості (4—7 балів), 64 — середньої тяжкості (8—16 балів), 10 — тяжкий (17—21 бал).

Ступінь тяжкості II у пацієнтів чоловічої статі суттєво не відрізнявся від такого у пацієнтів жіночої статі (відповідно $9,76 \pm 3,78$) та $(8,74 \pm 4,08)$ бала). Середній бал за NIHSS у хворих до 64 років та понад 64 роки становив відповідно $(8,1 \pm 3,1)$ та $(10,4 \pm 4,3)$ бала ($p = 0,005$).

При аналізі вихідного рівня неврологічного дефіциту залежно від ураженого судинного басейну найбільший ступінь тяжкості спостерігали при локалізації вогнища у правому каротидному басейні, найменший — у ВББ (ліва сонна мозкова артерія — $9,84 \pm 3,85$ бала, права — $10,69 \pm 4,49$ бала, ВББ — $7,45 \pm 2,86$ бала, $p = 0,001$).

Ми проаналізували динаміку функціонального статусу хворих за допомогою показників Бі та мШР. Наприкінці гострого періоду середня оцінка за Бі становила $(69,70 \pm 21,16)$ бала. Найбільше рівень функціональної залежності зменшувався протягом перших трьох місяців — до $(84,27 \pm 15,05)$ ба-

ла з подальшим уповільненням відновлення ($(89,27 \pm 11,82)$ бала через 6 міс і $(90,99 \pm 10,66)$ бала через 12 міс після II).

Функціональні можливості хворих, які оцінювали за Бі, наприкінці гострого періоду відповідали вираженій функціональній залежності у 31,9 %, залежності середнього ступеня — у 56,9 %. Частка хворих, які не потребували сторонньої допомоги, дорівнювала 11,2 %. Процес функціонального відновлення протягом року перебігав нерівномірно. У перші три місяці відновного періоду відбувалося найбільш значуще збільшення частки хворих, не залежних у повсякденній активності (до 38,8 %), яка до кінця року спостереження зросла до 56,1 %. Частка хворих з вираженою функціональною залежністю зменшилася протягом року до 3,4 % (рис. 1).

Інший критерій оцінки функціонального статусу — ступінь порушення життєдіяльності, який оцінювали за мШР, — також покращувався протягом року спостереження. Середній бал за мШР наприкінці гострого періоду становив $(3,20 \pm 1,07)$, через 3 міс після II — $(2,22 \pm 1,09)$, через 6 міс — $(1,71 \pm 0,99)$ і через 12 міс — $(1,60 \pm 0,97)$ бала.

Сприятливий функціональний наслідок за мШР (0—2 бали) наприкінці гострого періоду спостерігали у 30,2 % хворих, несприятливий (3—5 балів) — у 69,8 %. Протягом перших трьох місяців після II відбувалося збільшення частки хворих зі сприятливим наслідком до 62,1 %, а до кінця року спостереження — до 76,7 % (рис. 2).

Ми проаналізували депресивні розлади, що виникали протягом року після перенесеного II. Відомо, що післяінсультна депресія значно сповільнює процес відновлення, погіршує якість реабілітації хворих. Наприкінці гострого періоду у 66,4 % хворих депресія була відсутня (0—9 балів за DASS). У 53,6 % пацієнтів були виявлені депресивні розлади різного ступеня тяжкості, серед них у 13 — депресія легкого ступеня (10—13 балів), у 16 — середньої тяжкості (14—20 балів), у 7 — тяжка (21—27 балів) і у 3 — вкрай тяжка депресія (> 28 ба-

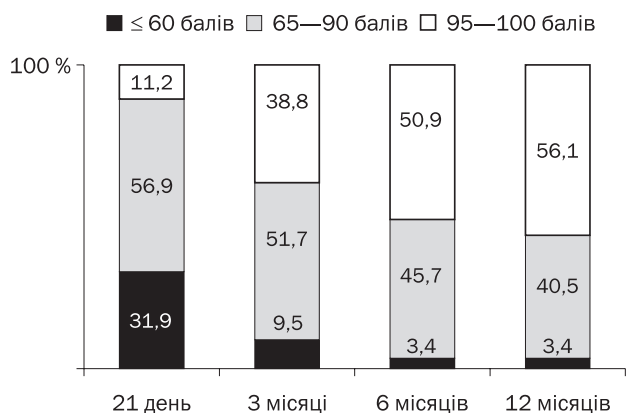


Рис. 1. Динаміка показників Бі у хворих на II протягом року спостереження

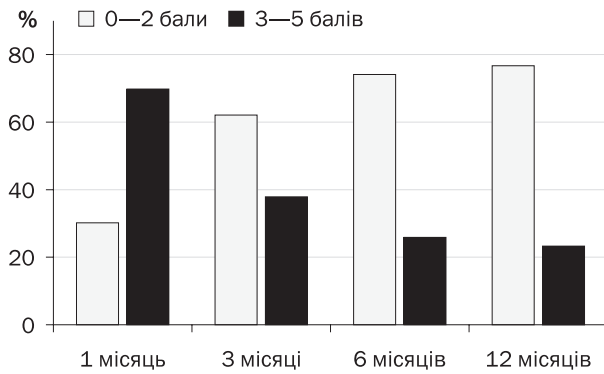


Рис. 2. Динаміка функціонального наслідку за мШР у хворих на ІІ протягом року спостереження

лів). Протягом перших трьох місяців спостерігали збільшення частки хворих з депресивними розладами до 66,6 %, з переважанням легкої депресії. Через 6 міс кількість хворих без наявної депресії практично дорівнювала такій у гострий період, однак у структурі депресивних розладів на цей час переважала легка депресія (19,0 %). Через рік після ІІ частка хворих із депресивними розладами зменшилася до 25,9 %, серед них переважали пацієнти з легкою депресією (табл. 2).

Протягом усього періоду спостереження на депресію переважно страждали хворі жіночої статі з достовірною різницею у гострий період ($p = 0,026$) та наприкінці року ($p = 0,014$). Також на депресію страждали хворі віком понад 64 роки з достовірною різницею ($p = 0,003$) через 12 міс після ІІ.

Були проаналізовані показники ЯЖ хворих протягом року після перенесеного ІІ та їхній зв'язок з основними клініко-демографічними показниками. Виявлено, що за цей період відбувається неповне відновлення ЯЖ. Через 12 міс після ІІ 2/3 хворих оцінювали ЯЖ гірше, ніж до хвороби, хоча наприкінці року й спостерігалось поліпшення більшості показників порівняно з показниками у гострий період. Найбільше зростала протягом року спостереження оцінка за шкалами ФФ, РФ та категорією ФКЗ. Оцінка за ФКЗ та ПКЗ достовірно покращилася протягом перших 3 міс після ІІ, переважно за рахунок шкал ФФ, РФ, СФ та РЕ. Оцінка ЯЖ максимально зростала між 3-м та 6-м місяцями після ІІ за всіма шкалами, окрім СФ та ПЗ. Протягом наступних 6 міс темпи зростання показників ЯЖ уповільнювалися, статистично значуще поліпшення спостерігали за шкалами ФФ, РФ та категорією ФКЗ. Динаміку показників ЯЖ протягом року наведено у табл. 3 та на рис. 3.

Т а б л и ц я 2

Динаміка депресивних розладів протягом року після ІІ

Ступінь розладів	1 міс	3 міс	6 міс	12 міс
Немає розладів	77 (66,4 %)	62 (53,4 %)	76 (65,5 %)	86 (74,1 %)
Легкий	13 (11,2 %)	30 (25,9 %)	22 (19,0 %)	14 (12,1 %)
Середній	16 (13,8 %)	16 (13,8 %)	10 (8,6 %)	6 (5,2 %)
Тяжкий	7 (6,0 %)	6 (5,2 %)	6 (5,2 %)	7 (6,0 %)
Вкрай тяжкий	3 (2,6 %)	2 (1,7 %)	2 (1,7 %)	3 (2,6 %)

Т а б л и ц я 3

Динаміка показників ЯЖ за опитувальником SF-36 протягом року після ІІ, бали

Шкала	1 міс	3 міс	6 міс	12 міс
ФФ	24,71 ± 25,94	34,22 ± 22,13**	49,91 ± 20,12##	57,50 ± 22,23 ^{ss}
РФ	19,61 ± 31,41	31,47 ± 33,96**	40,52 ± 32,58##	49,35 ± 37,51 ^s
ІБ	65,96 ± 26,00	59,93 ± 22,65*	65,02 ± 24,54 [#]	63,28 ± 25,54
ЗЗ	44,50 ± 19,05	42,37 ± 15,54	45,96 ± 16,61 [#]	46,46 ± 16,22
ЖА	46,34 ± 25,95	42,93 ± 16,77	49,22 ± 19,43##	49,74 ± 19,48
СФ	47,09 ± 31,55	55,93 ± 23,33**	59,05 ± 23,46	60,99 ± 23,55
РЕ	20,69 ± 32,19	32,76 ± 34,04*	45,69 ± 35,58##	43,68 ± 40,62
ПЗ	50,83 ± 22,36	52,93 ± 17,88	55,52 ± 19,55	56,55 ± 18,49
ФКЗ	41,44 ± 6,58	42,96 ± 6,03*	45,88 ± 5,45##	47,89 ± 5,87 ^{ss}
ПКЗ	38,42 ± 10,59	40,09 ± 8,04*	41,42 ± 7,89	40,71 ± 8,71
ПКЗ	38,42 ± 10,59	40,09 ± 8,04*	41,42 ± 7,89	40,71 ± 8,71

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ достовірність різниці показників у 1-й та 3-й місяць; # $p < 0,05$, ## $p < 0,001$ достовірність різниці показників у 3-й та 6-й місяць; ^s $p < 0,05$, ^{ss} $p < 0,001$ достовірність різниці показників у 6-й та 12-й місяць після ІІ за критерієм Уїлкоксона.

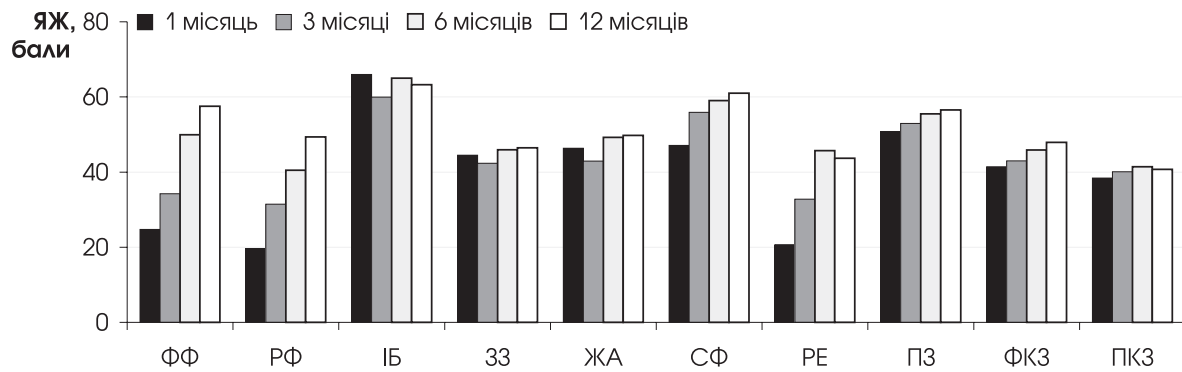


Рис. 3. Оцінка ЯЖ за опитувальником SF-36 протягом року після ІІ

Таким чином, протягом року найбільше зросли показники ЯЖ, що є складовими ФКЗ. Категорія ПКЗ та її складові покращувалися меншою мірою. Темпи поліпшення компонентів ФКЗ були найбільш вираженими в перші 3 міс, потім вони дещо знижувалися. Така динаміка показників ЯЖ збігалася з динамікою відновлення функціонального статусу.

Показники ЯЖ хворих залежали від статі. Загалом протягом року жінки оцінювали ЯЖ за всіма шкалами опитувальника гірше, ніж чоловіки. Найбільшою була різниця за шкалами РФ, ЗЗ, ЖА, РЕ та категорією ПКЗ через 3 міс після перенесеного ІІ ($p < 0,05$). Наприкінці року спостереження показники ЯЖ і у чоловіків, і у жінок достовірно поліпшилися порівняно з гострим періодом. Проте оцінка за категорією ФКЗ та її складовими у жінок була гіршою, ніж у чоловіків ($p = 0,006$). Оцінка за ПКЗ та шкалами ПЗ та СФ у жінок, навпаки, була дещо вищою, хоча ця різниця була недостовірною.

Показники ЯЖ залежали також від віку хворих. У гострий період достовірно нижчою була оцінка в старшій віковій групі за всіма шкалами і категоріями опитувальника SF-36, окрім шкали ЗЗ. Через 3 міс після ІІ достовірно гірше оцінювали ЯЖ хворі старшої вікової групи за шкалами ЗЗ, ЖА, СФ, ПЗ та категорією ПКЗ. На 6-му місяці спостереження у цій віковій групі достовірно гіршою була оцінка за шкалами ФФ, ЗЗ, ЖА, СФ та за ПКЗ. Наприкінці ро-

ку спостереження хворі віком понад 64 роки оцінювали ЯЖ гірше за всіма шкалами і категоріями опитувальника ($p < 0,05$).

Ми проаналізували залежність показників ЯЖ від ступеня тяжкості ІІ у гострий період за шкалою NIHSS. Спостерігали значне погіршення оцінки за більшістю шкал опитувальника із збільшенням ступеня тяжкості інсульту не тільки у гострий період, а й протягом року після нього ($p < 0,05$).

ЯЖ протягом року після ІІ гірше оцінювали хворі із патологічним процесом у басейні правої сонної мозкової артерії, краще — у ВББ. Достовірну різницю виявлено за більшістю шкал ($p < 0,05$).

Значно відрізнялися показники ЯЖ у хворих з різним ступенем функціональної залежності та інвалідизації. Достовірну різницю виявлено за більшістю шкал і категорій протягом усього року спостереження. Найбільше відрізнялася оцінка ЯЖ у підгрупах хворих із залежністю середнього ступеня та із вираженою залежністю (рис. 4).

При аналізі показників ЯЖ у підгрупах із сприятливим і несприятливим функціональним наслідком за мШР спостерігали тенденцію, аналогічну такій при вивченні взаємозв'язку між оцінкою ЯЖ та рівнем функціональної залежності. Протягом року спостереження хворі без порушень життєдіяльності оцінювали ЯЖ краще за хворих із вираженими порушеннями ($p < 0,01$).

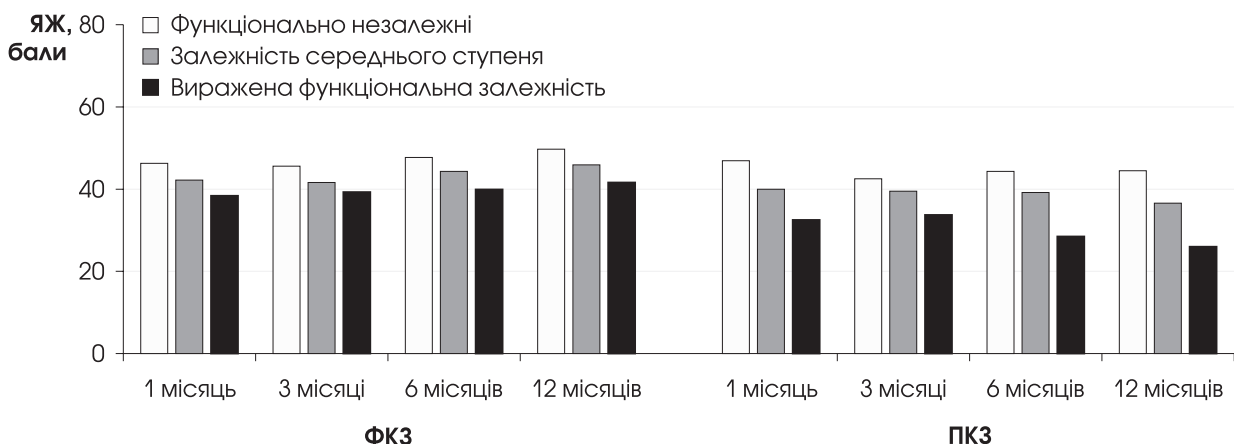


Рис. 4. Динаміка показників ЯЖ з урахуванням ступеня функціональної залежності протягом року після ІІ

Значно відрізнялися показники ЯЖ у хворих з наявними депресивними розладами та без них протягом усього року спостереження. У хворих з наявною депресією різного ступеня тяжкості оцінка ЯЖ знижувалася зі збільшенням тяжкості депресивних розладів, причому як за фізичними, так і за психічними складовими, незважаючи на переважання в структурі депресивних розладів легкої депресії ($p < 0,001$).

Таким чином, проведений аналіз засвідчив, що на оцінку хворими ЯЖ впливають різні чинники. Для того щоб виявити клініко-демографічні детермінанти, від яких найбільше залежить оцінка ЯЖ, ми провели кореляційний аналіз, в який включили всі зазначені показники. Найбільше корелювали з показниками ЯЖ протягом року такі чинники: вік хворих, ступінь тяжкості II за NIHSS, оцінка функціонального статусу за мШР та Бі, вираженість депресії. Ці змінні мали найвищий коефіцієнт кореляції в усіх точках обстеження з рівнем значущості від 0,05 до 0,001.

Для визначення ступеня впливу кожної з детермінант на показники ЯЖ був проведений множинний регресійний аналіз з урахуванням таких показників, як вік хворих, ступінь тяжкості II, ступінь депресії. Оскільки показники функціонального статусу — оцінка за мШР та Бі — сильно корелювали між собою (коефіцієнт Спірмена $r = -0,907$ у гострий період, $r = -0,884$, $r = -0,862$, $r = -0,882$ відповідно через 3, 6 та 12 міс після II, $p < 0,001$), для виключення спотворення результатів аналізу внаслідок цього, з метою визначення сили впливу функціонального статусу на ЯЖ хворих в аналіз було включено оцінку за мШР.

У результаті проведеного аналізу було визначено, що найбільше на ЯЖ хворих впливав рівень функціональної незалежності, який визначав не тільки фізичні складові оцінки ЯЖ, а й психічні та соціальні її аспекти. Так, оцінка за мШР була основною складовою, що впливала протягом року на показники за шкалами ФФ, РФ, ІБ, ЗЗ (окрім 2-ї точки обстеження), ЖА (окрім, як через 6 міс після II) та ФКЗ у гострий період та протягом перших 6 міс відновного періоду. Вона також впливала на оцінку за СФ, РЕ, ПЗ та ПКЗ у гострий період, за ПЗ — че-

рез 3 міс після II та за РЕ та ПКЗ — наприкінці року спостереження.

Другим чинником, що найбільше впливав на оцінку ЯЖ протягом року після інсульту, була депресія. Наявні депресивні розлади погіршували ЯЖ не тільки за складовими психічного здоров'я, а й за суто «фізичними» шкалами. Так, наявність депресії впливала на оцінку за ФФ протягом року, за РФ — через 3, 6 та 12 міс після II, за ІБ — через 6 міс, за ЗЗ — через 12 міс, за ЖА — у гострий період та наприкінці року, за СФ — протягом відновного періоду, за РЕ через 6 міс, за ПЗ — протягом усього року, за ФКЗ — через 6 та 12 міс та за ПКЗ — у період з 3-го по 12-й місяць.

Ступінь тяжкості інсульту впливав на оцінку за ПКЗ та його складовими — ЖА, СФ, ПЗ.

Найменш впливовою детермінантою був вік хворих. Він впливав на складові ЯЖ, що відповідали загальному стану здоров'я та соціальному функціонуванню хворих — ЗЗ, ЖА, РФ.

Висновки

У результаті проведеного дослідження вивчено клінічний перебіг II у гострий та ранній відновний період та проведено оцінку ЯЖ хворих після інсульту. Був визначений вплив на показники ЯЖ клініко-демографічних чинників, таких як вік, стать, рівень неврологічного дефіциту, ступінь залежності у повсякденній активності та інвалідизації, наявність депресивних розладів.

Після перенесеного II протягом року спостерігається поступове поліпшення показників ЯЖ, але повного відновлення ЯЖ до доінсультного рівня не відбувається. Чинниками, що погіршують оцінку ЯЖ, є похилий вік, жіноча стать, більша тяжкість інсульту, виражена функціональна залежність та депресія будь-якого ступеня тяжкості.

Використання показників ЯЖ для оцінки наслідку інсульту, разом із загальноприйнятими методами, дає змогу отримати більш повну інформацію щодо стану здоров'я хворих, які перенесли II. Визначення чинників, які можна модифікувати за допомогою лікування, сприятиме поліпшенню реабілітації хворих після II.

Література

1. Белова А.Н. Нейрореабілітація: Руководство для врачей.— М.: Антидор, 2002.— 736 с.
2. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К.: Наук. думка, 2006.— 286 с.
3. Кадыков А.С. Реабілітація после инсульта.— М.: Миклош, 2003.— 176 с.
4. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. // Судинні захворювання головного мозку.— 2008.— № 2.— С. 3—7.
5. Новик А.А., Іонова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине.— М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007.— 320 с.
6. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему // Анналы клин. и эксперим. неврологии.— 2007.— № 1 (1).— С. 17—22.
7. Ягенський А.В., Січкарук І.М. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці // Журн. внутр. мед.— 2007.— № 3.— С. 27—32
8. Anderson C., Laubscher S., Burns R. Validation of the short form 36 (SF-36) health survey questionnaire among stroke patients // Stroke.— 1996.— Vol. 27.— P. 1812—1816.
9. Buck D., Jacoby A., Massey A., Ford G. Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke // Stroke.— 2000.— Vol. 31.— P. 2004—2010.
10. Campolina A.G., Ciconelli R.M. Quality of life and utility measures: clinical parameters for decision-making in health // Pan Am. J. Publ. Health.— 2006.— Vol. 19 (2).— P. 128—136.
11. Clarke P., Black S.E. Quality of life following stroke: negotiating disability, identity and resources // J. Appl. Gerontology.— 2005.— Vol. 24, N 4.— P. 319—336.
12. King R.B. Quality of life after stroke // Stroke.— 1996.— Vol. 27.— P. 1467—1472.

13. Kwa V.I., Limburg M., de Haan R.J. The role of cognitive impairment in the quality of life after ischaemic stroke // *J. Neurol.*— 1996.— Vol. 243.— P. 599—604.
14. Mackenzie A.E., Chang A.M. Predictors of quality of life following stroke // *Disab. Rehabil.*— 2002.— Vol. 24 (5).— P. 259—265.
15. Moon Y.-S., Kim S.-J., Kim H.-C. et al. Correlates of quality of life after stroke // *J. Neurol. Sci.*— 2004.— Vol. 224, N 1—2.— P. 37—41.
16. Patel M.D., Tilling K., Lawrence E. et al. Relationships between long-term stroke disability, handicap and health-related quality of life // *Age and Ageing.*— 2006.— Vol. 35.— P. 273—279.
17. Robinson-Smith G., Johnston M.V., Allen J. Self-care self-efficacy, quality of life and depression after stroke // *Arch. Phys. Med. Rehab.*— 2000.— Vol. 81.— P. 460—464.
18. Samsa G.P., Matchar D.B. How strong is the relationship between functional status and quality of life among persons with stroke? // *Rehabil. Res. Develop.*— 2004.— Vol. 41 (3A).— P. 279—282.
19. Secrest J.A., Zeller R. The relationship of continuity and discontinuity, functional ability, depression, and quality of life over time in stroke survivors // *Rehabil. Nursing.*— 2007.— Vol. 32 (4).— P. 158—164.
20. Tengs T.O., Yu M., Luistro E. Health-related quality of life after stroke: A comprehensive review // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32.— P. 964—972.
21. Vestling M., Ramel E., Iwarsson S. Quality of life after stroke: well-being, life satisfaction, and subjective aspects of work // *Scand. J. Occup. Ther.*— 2005.— Vol. 12 (2).— P. 89—95.
22. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey: Manual and interpretation guide.— Lincoln, RI: Quality Metric Inc., 1993.
23. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual.— Boston, MA: The Health Assessment Lab., 1994.
24. WHOQOL group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment // *Psychol. Med.*— 1998.— Vol. 28.— P. 551—558.

Л.В. ПАНТЕЛЕЕНКО

Качество жизни на протяжении года после ишемического инсульта

Цель — изучение особенностей клинического течения ишемического инсульта в острый и ранний восстановительный период, и оценка влияния клинико-демографических показателей на качество жизни больных на протяжении года после перенесенного ишемического инсульта.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-неврологическое и лабораторное обследование 116 больных (58 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст — $63,62 \pm 9,67$ года) в острый период ишемического инсульта и через 3, 6 и 12 мес после него. Диагноз и локализацию очага верифицировали при помощи магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии головного мозга. Степень тяжести оценивали по шкале NIHSS, уровень функциональной независимости — при помощи индекса Бартела, степень функциональных нарушений — по модифицированной шкале Ренкина. Наличие депрессии определяли при помощи шкалы DASS. Качество жизни оценивали по опроснику SF-36.

Результаты. Установлено, что более всего на качество жизни больных влияла степень функциональной независимости, которая определяла не только физические составляющие оценки качества жизни на протяжении года после инсульта, но и психические и социальные ее аспекты, а также наличие депрессивных расстройств, которые ухудшали качество жизни по составляющим как психического, так и физического здоровья. Степень тяжести инсульта влияла на оценку по психическому компоненту здоровья и его составляющим, возраст больных — на составляющие оценки качества жизни, которые соответствовали общему состоянию здоровья и социальному функционированию больных.

Выводы. На протяжении года после перенесенного ишемического инсульта факторами, ухудшающими оценку качества жизни, были пожилой возраст, женский пол, большая тяжесть инсульта, выраженная функциональная зависимость и депрессия любой степени тяжести.

Ключевые слова: ишемический инсульт, качество жизни, SF-36.

L.V. PANTELEIENKO

Quality of life within a year after the ischemic stroke

The aim – to study the peculiarities of the ischemic stroke clinics in acute and early recovery periods and assess the impact of clinical and demographic parameters on the patient's quality of life within a year after the ischemic stroke.

Methods and subjects. We have studied clinical, neurological and lab parameters of 116 patients, mean age 63.62 ± 9.67 , in acute period of ischemic stroke and in the 3-, 6- and 12-months follow-up. The diagnosis and stroke localization were verified in MRI and/or CT. We assessed the severity by NIHSS scale, functional independence by Barthel scale and disability by modified Renkin scale during the first day after hospitalization (acute period). Possible depression was revealed by DASS scale. Interim assessments by above scales were done after the acute period and in 3, 6 and 12 months. At these points, the patients also filled in the questionnaire SF-36.

Results. We have revealed that the degree of functional independence was the most significant factor influencing patient's quality of life. It defined not only the physical components of quality of life within the first year after stroke, but also depression disorders worsening quality of life along psychic and physical dimensions. Severity of stroke impacted the grade of both psychic health dimension in general and its components. Patient's age influenced components of quality of life that corresponded the general health condition and patient's social functioning.

Conclusions. The factors that worsen the grade for quality of life within the first year after ischemic stroke were middle age, womanhood, greater severity of stroke, manifested functional dependence and depression of any severity.

Key words: ischemic stroke, quality of life, SF-36.



А.А. ЯРОШЕВСКИЙ

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Восстановительное лечение рефлекторных мышечно-тонических болевых синдромов, связанных с нарушениями биомеханики позвоночного столба

Цель — разработка, патогенетическое обоснование и клиническая апробация системы восстановительного лечения рефлекторных мышечно-тонических синдромов.

Материалы и методы. Обследовано 357 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с рефлекторными мышечно-тоническими болевыми синдромами (РМС) в области шеи, плечелопаточной области, туловища, нижних конечностей. Использовали следующие методы исследования: клинический неврологический, вертеброневрологический, визуальной диагностики, мануального мышечного тестирования, нейропсихологические, вегетологические, статистический.

Результаты. Установлены особенности формирования РМС независимо от локализации на фоне нарушения биомеханики позвоночника и измененного двигательного паттерна. Разработана система восстановительного лечения, включающая биомеханическую коррекцию позвоночника, мануальную терапию, акупунктуру, лечебную гимнастику в сочетании с медикаментозной терапией.

Выводы. При разработке программ восстановительного лечения РМС необходимо учитывать биомеханические нарушения позвоночника, состояние вегетативной нервной системы и симметризацию мышечного корсета, что позволяет получить значительный и стойкий терапевтический эффект при условии соблюдения пациентами всех рекомендаций.

Ключевые слова: рефлекторные мышечно-тонические синдромы, мануальная терапия, акупунктура.

Широкая распространенность скелетно-мышечной боли и высокая инвалидизация лиц трудоспособного возраста вследствие болевых мышечно-тонических синдромов, согласно данным эпидемиологических исследований, побудила экспертов ВОЗ объявить 2000—2010 гг. декадой костно-суставных болезней (The Bone and Joint Decade 2000—2010). Боли в спине и детские мышечно-скелетные нарушения являются двумя из пяти приоритетных направлений [31, 39].

По данным материалов 10-го Всемирного конгресса, посвященного боли, заболевания мышечно-скелетной системы сравнимы с пандемией, так как они занимают второе место по числу обращений за медицинской помощью после ОРЗ и третье место в структуре причин госпитализации в общеклинической практике [1, 31, 36].

В Украине вертеброгенные болевые синдромы в общей структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности занимают второе место и составляют до 20—30 %, а в структуре заболеваемости периферической нервной системы на их долю приходится до 80 % случаев утраты трудоспособности [4, 5, 21].

В Международной статистической классификации болезней (МКБ-10) боли в спине отнесены к заболеваниям костно-мышечной системы и соединительной ткани. К дорсалгиям относят невертеброгенные болевые синдромы, связанные с формированием триггерных точек в фасциях и мышцах [2, 7, 8, 34]. Мышечно-скелетные болевые синдромы могут наблюдаться как независимо от вертеброгенной патологии (первичная миофасциальная дисфункция), так и осложнять практически любые

вертеброгенные боли (вторичная миофасциальная дисфункция), а в основе их патогенеза и развития болевого синдрома лежит мышечный спазм, который проявляется рефлекторными мышечно-тоническими синдромами [6, 9, 12, 17, 23].

В целом, лечение рефлекторных мышечно-тонических синдромов основано на принципах дифференцированного и комплексного применения терапевтических средств с учетом ведущих патогенетических факторов и саногенетических механизмов заболевания [2, 6, 7, 17, 21]. Основными направлениями терапии являются: воздействие на пораженные позвоночно-двигательные сегменты и экстравертебральные нейродистрофические очаги; купирование болевых ощущений. Для этого используют широкий перечень лечебных воздействий: медикаментозных, тракционных, физиотерапевтических, инъекционных, мануальных и рефлекторных, причем все большее применение находят рефлекторные методы, так как они практически не имеют побочных эффектов, являются экономичными и эффективными [6, 10, 11, 15, 17, 20, 26, 41].

С целью купирования болевых мышечно-скелетных синдромов применяют средства, воздействующие на отдельные звенья патогенеза: для уменьшения выраженности боли используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, миорелаксанты, физиотерапию, блокаду триггерных точек, чрескожную электронейростимуляцию, массаж и др.). Коррекцию эмоционально-вегетативных расстройств проводят методами психотерапии, медикаментозной терапии [12, 15, 18, 19, 20, 26, 42].

Последние годы внимание врачей всех специальностей привлекают методы восстановительной медицины — мануальная терапия, акупунктура, лазеротерапия и др., которые с позиции теории функциональных систем направлены не только на ликвидацию симптомов заболевания, но и на восстановление функциональных резервов здоровья в целом [6, 10, 11, 17, 20, 22, 26, 15, 39, 41].

На сегодняшний день не существует единого метода, способного оказывать стойкий терапевтический эффект при мышечно-скелетной боли. Медикаментозная и немедикаментозная терапия рассматриваются как альтернатива, а не как дополнение друг друга. Существующие методы не учитывают изменения биомеханического паттерна, состояния эмоциональных и вегетативных функций. Не существует системы восстановительного лечения, которая бы дифференцированно подходила к использованию медикаментозных и немедикаментозных мероприятий при мышечно-скелетной боли. Это обусловило цель настоящего исследования.

Цель исследования — разработка, патогенетическое обоснование и клиническая апробация системы восстановительного лечения рефлекторных мышечно-тонических синдромов.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 357 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с рефлекторными мышечно-тоническими болевыми синдромами (РМС) в области шеи, плечелопаточной области, туловища, нижних конечностей. Боль в шее и плечелопаточной области (цервикалгия, цервикокраниалгия, цервикобрахиалгия) испытывали 165 пациентов, в области грудной клетки (торакалгия) — 63, в области поясницы и нижних конечностей (люмбалгия и люмбоишиалгия) — 129. В контрольную группу вошли 33 практически здоровых человека (15 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет.

По классификации заболеваний периферической нервной системы болевой синдром у пациентов относился к рефлекторному мышечно-тоническому [16]. 159 пациентов страдали острой болью, у 198 болевые ощущения длились более 3 мес, то есть болевой синдром можно было отнести к хроническому [31].

В работе использовали следующие методы исследования: клинический неврологический, вертеброневрологический, визуальной диагностики, мануального мышечного тестирования [3, 5, 25].

Визуальную диагностику проводили координатно-плоскостным методом, который позволяет оценивать статическую составляющую двигательного стереотипа в исходном положении стоя, анализировать патобиомеханические изменения, деформации в сагиттальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях.

Обследование пациента начинали с осмотра в положении стоя спереди, сзади и сбоку. Оценивали передне-заднее и верхне-нижнее положение плеч, напряжение в нижних конечностях (выявляли ногу, на которую осуществляется опора). Обращали внимание на спинальные дуги, положение горизонтальной линии мочек ушей, плеч, лопаток, гребней подвздошных костей, положение таза, его отклонение и ротацию. Проверяли своды стоп. В профиль оценивали вертикальное положение тела по отношению к центральной линии (зуб С2 — середина тазобедренного, коленного и голеностопного суставов). Сбоку оценивали переднюю и заднюю вертикальные линии. Передняя линия проходит через следующие ориентиры: нижнечелюстной симфиз, мечевидный отросток, лонный симфиз. Задняя вертикальная линия проходит через чешую затылочной кости, грудной кифоз и ягодичную складку. Обращали внимание на позу больного и следующие ключевые моменты: оценка походки и специфика ходьбы; асимметрии тела; аномалии развития, состояние позвоночника в целом; положение плеч, положение головы, тазового пояса; особенности осанки; поворачивает ли пациент только голову или весь торс при просьбе посмотреть по сторонам; ограничена ли у обследуемого

подвижность рук и/или ног; симметрично ли лицо пациента; выполняет ли больной спонтанные растягивающие движения мышцами для уменьшения болевых ощущений; выраженность физиологических изгибов позвоночника, наличие анталгического сколиоза [18, 20, 26].

При функциональном исследовании оценивали состояние конечностей, ложную или истинную их асимметрию, объем активных и пассивных движений в регионах позвоночника с учетом состояния позвоночно-двигательного сегмента; изучали последовательность и параллельность включения моторных паттернов в движение. Длину ног измеряли с помощью рулетки, учитывали расстояние между передней верхней подвздошной остью и вершиной медиальной лодыжки. По данным некоторых исследователей, при такой методике выявляется достоверная разница от 0,6 до 1,3 см [9, 23, 24].

Полученные данные сравнивали с общепринятым вариантом оптимальности [7, 9].

Кинестетическую диагностику проводили методами скользящей послойной пальпации для оценки подвижности тканей, состояния тонуса, локального напряжения и болезненности. После осмотра и пальпации стоя проводили осмотр и пальпацию лежа. Затем сравнивали данные обоих осмотров. Первичные истинные отклонения определяются в положении пациента лежа. А изменения, обнаруженные при осмотре стоя, часто вторичные, компенсаторные.

При пальпации мышц оценивали мышечный тонус, размер и силу каждой мышцы. Для количественного выражения тяжести мышечно-тонических нарушений использовали индекс мышечного синдрома (ИМС), выраженный суммой баллов субъективных и объективных признаков [25]:

- ИМС = выраженность спонтанных болей
 + тонус мышц
 + гипотрофия
 + болезненность
 + продолжительность болезненности
 + степень иррадиации боли при пальпации
 + количество пальпируемых болезненных узелков.

Все показатели оценивали по 3-балльной системе во время кинестетического исследования [26], а силу мышц — по 5-балльной системе [7].

В норме ИМС = 1, так как у здорового человека тонус мышц равен 1 баллу.

В зависимости от величины ИМС выделяют три степени тяжести мышечного синдрома: 1-я (легкая) — до 8 баллов, 2-я (средняя) — от 9 до 15 баллов, 3-я (тяжелая) — более 15 баллов [26].

Работа большинства пациентов была связана с длительным перенапряжением определенных групп мышц. Среди них были как люди умственного труда (студенты, программисты, финансовые работники, музыканты, хирурги, стоматологи и др.), так и физического — швеи, профессиональные

танцоры, продавцы, водители, повара и др. По характеру трудовой деятельности больные распределились следующим образом: лица, занимающиеся физическим трудом, — 29,7 %, лица, характер труда которых связан с интеллектуальной и эмоциональной нагрузкой, — 70,3 %.

Критериями включения в группы исследования были: отсутствие на момент неврологического обследования симптомов выпадения функции спинномозговых нервов, а также актуальной органической патологии позвоночника (артрит, артроз, спондилез, дискоз и т. п.), в том числе состояний после операции на позвоночнике, выраженных клинических проявлений заболеваний внутренних органов в стадии обострения, инфекционных, психических заболеваний и других состояний, препятствующих вертеброневрологическому исследованию и мануальному тестированию. В группы исследования не включали пациентов с миофасциальным генерализованным болевым синдромом (фибромиалгией) [22].

Болевой синдром у пациентов как в острую, так и в хроническую фазу носил ноцицептивный характер.

Результаты и обсуждение

Анализ жалоб пациентов позволил подразделить их на специфические и неспецифические. К специфическим мы отнесли болевой синдром, а также ощущение скованности, дискомфорта, тяжести в шее, мышцах плечевого пояса, области груди, пояснично-крестцовой области, ногах. К неспецифическим — жалобы, характер которых укладывался в синдромы вегетативных нарушений, психоэмоциональных нарушений, цефалгический, атактический, пекталгический, вертебромышечно-коронарный, крампи.

Анализ патобиомеханических нарушений, выявленных при визуальной диагностике, показал, что все пациенты с РМС имели неоптимальный двигательный стереотип: различные виды нарушений осанки (у 70 % пациентов): сколиотическая осанка (25 %), сутулость (15 %), круглая спина (12 %), кругловогнутая спина (10 %), плоская спина (5 %), плоско-вогнутая спина (3 %); сколиотические деформации позвоночного столба (30 %): сколиоз шейного отдела позвоночника, гиперлордоз шейного отдела позвоночника, сколиоз грудного отдела позвоночника, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, кососмещенный таз, которые у 65 % пациентов сочетались с аномалиями и особенностями развития (асимметрией плечевого пояса, короткой или длинной шеей, асимметрией длины ног и т. п.). Наши данные в целом соответствовали данным других авторов [9, 23, 35].

Интересным оказался факт наличия у 65 % пациентов асимметрий конечностей, у остальных пациентов длина конечностей была сохранена, но

тем не менее наблюдался дисбаланс мышц тазового региона. В обоих случаях это приводило к компенсаторной перестройке осевого скелета, перегрузке мышц верхнего плечевого пояса и шейного региона, которые компенсировали смещение центра тяжести от вертикальной оси.

При сохранении симметрии длины нижних конечностей выявлено смещение центра тяжести и деформации контуров тела в сагиттальной плоскости — вентральное и дорсальное. При асимметрии нижних конечностей отмечено смещение центра и деформации контуров тела во фронтальной плоскости: вентро-медиальное и дорсо-латеральное с формированием косо-скрученного таза. По нашим данным, разница в длине ног у пациентов с синдромом короткой ноги составила $(1,0 \pm 0,3)$ см. Пациенты с выявленной короткой ногой не испытывали трудностей при ходьбе, не чувствовали неустойчивости. Короткая нога являлась в данной ситуации основой для перегрузки мышц спины и формирования рефлекторной мышечно-скелетной боли.

Мышечно-тонические нарушения с формированием триггерных точек (ТТ) и болевым синдромом наиболее часто обнаруживались в лестничных мышцах, коротких мышцах затылка, заднесрединных мышцах шеи, грудино-ключичнососцевидных, ромбовидных, большой и малой грудных, межреберных, трапециевидных, мышцах, поднимающих лопатки, выпрямляющих позвоночник, квадратных мышцах поясницы, грушевидных, ягодичных, подвздошно-реберных, подвздошно-поясничных. Во всех мышцах пальпировались как активные, так и латентные ТТ, от количества и активности которых зависела выраженность болевого синдрома. Величина ИМС у обследованных пациентов составляла от 8 до 18 баллов как в острую, так и в хроническую фазу. В острую фазу болевого синдрома выраженность болевых ощущений определялась степенью мышечного синдрома (повышением тонуса и количеством активных ТТ), а в хроническую — выраженностью биомеханических изменений, вегетативно-эмоциональных проявлений [28, 29] и степенью мышечного синдрома в виде количества мышц, вовлеченных в процесс миофасциальной дисфункции, и количества латентных ТТ, находящихся в них. Причем ТТ определялись не только в напряженных, но и в ослабленных мышцах.

Таким образом, у всех пациентов с РМС имело место нарушение биомеханического паттерна, проявляющееся нарушением осанки, походки, асимметрией конечностей. При всех вариантах РМС клинические проявления заболевания определяло развитие миофасциальной болевой дисфункции с формированием ТТ. Не выявлено изолированного развития мышечно-тонических нарушений в одной области, поэтому при разделении

пациентов на группы можно было говорить о преимущественной локализации РМС и локализации болевого синдрома. Наши исследования показали, насколько важной для выявления нарушений двигательного паттерна является визуальная диагностика, позволяющая выявить у пациента биомеханические нарушения, сочетающиеся с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами (рис. 1—4).

Исходя из полученных данных о нарушении биомеханического паттерна у всех пациентов, страдающих РМС, и развитии миофасциальной дисфункции с образованием ТТ, терапия РМС должна быть направлена на восстановление нормального дина-



Рис. 1. Пациентка О., 23 г. Диагноз: цервикокраниалгия с мышечно-тоническим болевым синдромом. Визуальная диагностика: нарушения биомеханики в виде асимметрии плечевого пояса, сколиоза шейного отдела позвоночника

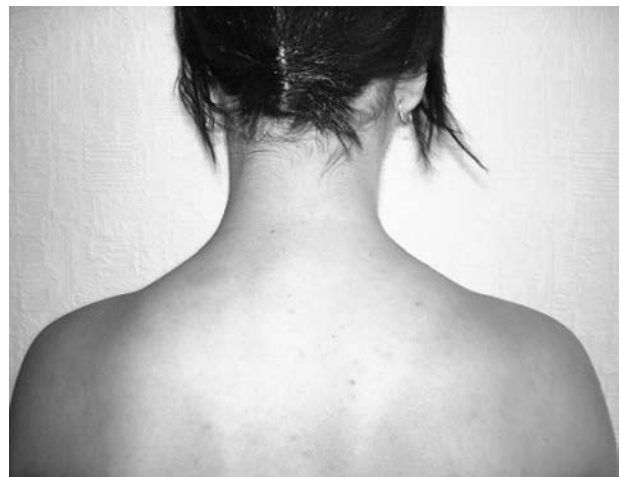


Рис. 2. Пациентка К., 27 лет. Диагноз: цервикалгия с мышечно-тоническим и вестибулярно-атактическим синдромом. Визуальная диагностика: асимметрия надплечий, длинная («лебединая») шея, сколиоз шейного отдела позвоночника с синдромом кривошеи



Рис. 3. Пациентка М., 18 лет. Диагноз: цервикобрахиалгия с мышечно-тоническим болевым синдромом. Визуальная диагностика: нарушение осанки — круглая спина, шейный сколиоз и гиперлордоз



Рис. 4. Пациентка Я., 18 лет. Диагноз: цервикокраниалгия с мышечно-тоническим болевым синдромом. Визуальная диагностика: сколиоз шейно-грудного отдела позвоночника с синдромом кривошеи

мического паттерна с симметризацией мышечного корсета независимо от локализации РМС.

Таким образом, в основе разработки алгоритмов терапии лежит вывод о том, что РМС любой локализации развиваются на фоне общей патофизиологической патологии двигательной системы, нарушений биомеханики со стороны всех отделов позвоночного столба и в каждом случае сопровождаются нарушением двигательного паттерна. Поэтому независимо от локализации РМС программа лечения должна включать биомеханическую коррекцию позвоночного столба в целом, создание нового динамического стереотипа и мышечной симметризации, а также инактивацию максимального количества ТТ. При всех вариантах РМС приоритетным является применение методов терапии, направленных на коррекцию биомеханических нарушений и ликвидацию ТТ, методов рефлексотерапии, в том числе мануальной терапии и акупунктуры.

Нами был разработан алгоритм терапии рефлексорных мышечно-тонических синдромов независимо от локализации с использованием методик мануальной терапии [2, 4, 7, 9, 20, 26], акупунктуры [10, 11, 43] и лечебной гимнастики. Длительность индивидуальной работы с пациентом составляла от 2 до 3 ч 2—3 раза в неделю. Количество сеансов определяли индивидуально — от 3 до 7 в зависимости от выраженности мышечно-тонического и болевого синдрома.

Лечебная программа немедикаментозной терапии при рефлексорно-мышечных синдромах любого уровня была направлена на коррекцию пострурального мышечного дисбаланса на фоне патофизиологических нарушений опорно-двигательного аппарата, ликвидацию миофасциальных ТТ, коррекцию синдрома вегетативной дистонии и психоэмоциональных нарушений и включала следующие

этапы с симметризацией мышечного корсета и ее закреплением:

- а) устранение функциональных блоков позвоночно-двигательного сегмента;
 - б) устранение мышечно-дистонических, миодистрофических и миофасциальных нарушений с помощью техники постизометрической релаксации, миофасциального расслабления и мышечно-энергетической (мягкие техники (soft tissue technique) ишемической компрессии ТТ акупунктуры, техники напряжения и противонапряжения, (strain and counterstrain), релиз (release)-эффект;
 - в) устранение дисфункций основания черепа с помощью краниальной мануальной терапии;
 - г) лечение положением;
 - д) общее и сегментарное акупунктурное воздействие;
 - е) формирование симметричного мышечного корсета индивидуально подобранными методиками лечебной физкультуры;
 - ж) формирование оптимального двигательного стереотипа;
 - з) индивидуально подобранный комплекс лечебной гимнастики, направленной на закрепление достигнутых результатов терапии, для создания симметричного мышечного корсета.
- Разработанный алгоритм лечения применен 299 пациентам с неврологическими проявлениями различных локализаций (145 пациентам с головной болью, 39 — с цервикогенным головокружением, 69 — с синдромом грушевидной мышцы, глюталгии и вторичными крампи, 46 — с пекталгией, лопаточно-реберным и мышечно-коронарным синдромами).
- У всех пациентов на фоне лечения выявлено клиническое улучшение (таблица). Отсутствие эффекта при любой локализации РМС не отмечено ни у одного пациента.

Т а б л и ц а
Динамика неврологических синдромов под влиянием комплексной терапии, %

Синдром	Полное исчезновение синдрома	Частичное исчезновение синдрома	Отсутствие эффекта
Болевой	85	15	0
Мышечно-тонический	75	25	0
Цефалгический	95	5	0
Атактический	90	10	0
Пекталгический	95	5	0
Лопаточно-реберный	90	10	0
Грушевидной мышцы	90	10	0
Крампи	95	5	0

Катамнез проанализирован у 213 пациентов с РМС (у 76 больных — 4 года, у 59 — 3 года, у 47 — 2 года, у 31 — 1 год). У 70 % пациентов наблюдали стойкий клинический эффект. Последний зависел от правильности и постоянства выполнения комплекса лечебной гимнастики и соблюдения правильного режима труда, организации рабочего места и т.п. 30 % пациентов нуждались в вертебро-

неврологической коррекции и повторном реабилитационном курсе 1—2 раза в год.

Примеры клинических наблюдений до и после терапии приведены на рис. 5 и 6.

Таким образом, использование восстановительной терапии способствовало нормализации биомеханического паттерна, исчезновению или значительному уменьшению болевого, мышечно-



Рис. 5. Пациентка К., 43 г., с цервикогенной головной болью до (А) и после терапии (Б)



Рис. 6. Пациент Г., 44 г., с цервикогенным головокружением до (А) и после терапии (Б)

тонического синдромов, а также вторичных неврологических проявлений, сопутствующих РМС.

Выводы

Рефлекторные мышечно-тонические синдромы любой локализации развиваются на фоне общей патобиомеханической патологии двигательной системы, нарушений биомеханики со стороны всех отделов позвоночного столба и в каждом случае сопровождаются нарушением двигательного паттерна. При всех вариантах РМС клинические проявления заболевания определяло развитие миофасциальной болевой дисфункции с формированием триггерных точек.

Для выявления биомеханических нарушений при рефлекторных мышечно-тонических синдромах большое значение имеет визуальная диагностика.

Восстановительное лечение РМС заключается в ликвидации нарушенного биомеханического паттерна как основы для развития миофасциальной дисфункции, симметризации мышечного корсета и инактивации триггерных точек.

Наблюдение за пациентами в течение 1—4 лет после терапии показало стойкий эффект комплекса восстановительного лечения при соблюдении пациентами рекомендаций по занятиям лечебной гимнастикой и организации режима труда.

Литература

- Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна.— М.: МЕДпресс-информ, 2001.— 368 с.
- Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия.— Рига, 1991.— 341 с.
- Григорьева В.Н. Характеристика психологических особенностей больных с хроническими болями в спине // Журн. неврол. и психиатрии.— 2002.— № 12.— С. 3—9.
- Губенко В.П. Лечение мышечных дисбалансов в мануальной терапии // Medicus Amicus.— 2004.— № 3.— С. 23—27.
- Данилов А.Б., Вейн А.М. Методы исследования боли // Боль и обезболивание.— М.: Медицина, 1997.— С. 27—45.
- Есин Р.Г., Эрперт Д.А. Миогенный болевой синдром // Боль: Принципы терапии, боль в мануальной медицине; Под ред. Р.Г. Есина.— Казань: Офсетная компания, 2008.— С. 120—131.
- Иваничев Г.А. Миофасциальная боль.— Казань, 2007.— 392 с.
- Карлов А.В., Карлов В.А. Мышечно-скелетная боль // Неврол. журн.— 1999.— № 2.— С. 59—60.
- Левит К., Захсе Й., Янда В. Мануальная медицина: Пер. с нем.— М.: Медицина, 1993.
- Мачерет Е.Л., Коркушко А.О. Основы традиционной китайской медицины в рефлексотерапии.— К.: ДІЯ, 2005.— 397 с.
- Мачерет Е.Л., Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Руководство по рефлексотерапии.— К.: Здоров'я, 1987.— 480 с.
- Меркулов Ю.А., Калашников А.А., Онсин А.А., Меркулова Д.М. Новые подходы в оценке комплексной патогенетической терапии дорсалгии различного генеза // Неврол. журн.— 2009.— № 2.— С. 24—29.
- Морозова О.Г., Ярошевский А.А. Патогенетический подход к терапии миофасциальной болевой дисфункции // Междунар. неврол. журн.— 2009.— № 3.— С. 104—108.
- Морозова О.Г., Ярошевский А.А. Цервикогенная головная боль: современные представления и тактика лечения // Междунар. неврол. журн.— 2009.— № 5.— С. 93—104.
- Haldeman S. Modern development in the principles and practice of chiropractic.— New York: Appleton-Century-Crofts, 1980.— 94 p.
- Попелянский А.Я. Клиническая пропедевтика мануальной медицины.— М.: МЕДпресс-информ, 2003.— 136 с.
- Попелянский А.Ю. Болезни периферической нервной системы.— М.: Медицина, 1989.— 463 с.
- Попелянский А.Ю. Ортопедическая неврология: В 2 т.— Казань, 1997.
- Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Психосоматическая медицина.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 564 с.
- Ситель А.Б. Мануальная терапия.— М., 1998.— 304 с.
- Стояновский Д.Н. Боль в области спины и шеи.— К.: Здоров'я, 2002.— 392 с.
- Сучасна діагностика і лікування у неврології та психіатрії / За ред. Т.С. Міщенко, В.С. Підкоритова.— К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2008.— 624 с.
- Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Фибромиалгия: современное понимание патогенеза и новые подходы к лечению // Боль.— 2007.— № 4.— С. 9—14.
- Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли: Пер. с англ.: В 2 т.— М.: Медицина, 1989.
- Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках.— СПб: ЭЛБИ-СПб.— 2002.
- Фергюсон Л.У., Гервин Р. Лечение миофасциальной боли: Клиническое руководство / Пер. с англ.; под общ. ред. М.Б. Цыкунова, М.А. Еремускина.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 544 с.
- Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника.— Казань, 2003.— 472 с.
- Ярошевский А.А. Интенсивность болевых ощущений и личностная тревожность у пациентов с цервикогенной цефалгией мышечного напряжения // Мед. психология.— 2008.— № 4.— С. 89—92.
- Ярошевский А.А. Особенности функционирования вегетативной нервной системы и состояние церебральной нейродинамики при рефлекторных мышечно-тонических синдромах // Клин. та експеримент. мед.— 2010.— № 2.— С. 133—139.
- Airaksinen O., Brox J., Cedraschi C. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // Eur. Spine J.— 2006.— Vol. 15, suppl. 2.— P. 192—300.
- Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density // J. Neurosci.— 2004.— Vol. 24.— P. 10410—10415.
- Bliddal H., Curatolo M. Clinical manifestations of muscle and joint pain / Fundamentals of musculoskeletal pain; ed. by T. Graven-Nielsen, L. Arendt-Nielsen, S. Mense.— Seattle: IASP Press, 2008.— P. 327—345.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe // Eur. J. Pain.— 2006.— Vol. 10, N 4.— P. 287—333.
- Carville S.F., Arendt-Nielsen S., Bliddal H. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome // Ann. Rheumatic Diseases.— 2008.— Vol. 67.— P. 536—541.
- Core curriculum for professional education in pain / Ed. J.E. Charlton.— 3rd edition.— Seattle, WA: IASP Press, 2005.
- Munoz M., Esteve R. Reports of memory functioning by patients with chronic pain // Clin. J. Pain.— 2005.— Vol. 21, N 4.— P. 287—291.
- Muchau A., Bronstein A. Role of the vestibular system in the pathophysiology of spasmodic torticollis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2001.— Vol. 71, N 3.— P. 285—288.
- Neville A., Peleg R., Singer Y. et al. Chronic pain a population-based study // Isr. Med. Assoc. J.— 2008.— Vol. 10.— P. 676—680.
- Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain // Neurol. Clin.— 2007.— Vol. 25.— P. 353—371.
- Russell I.J. Myofascial pain syndrome and fibromyalgia syndrome in Raj's Practical Management of Pain: 4th ed / Ed. H. Benzon.— Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.— 1319 p.
- Yousefi-Nooraie R., Schonstein E., Heidari K. et al. Low level laser therapy for nonspecific low-back pain // Cochrane Database Syst. Rev.— 2007.— N 2.— CD005107.
- Yuan J., Purepong N., Kerr D. et al. Effectiveness of acupuncture for low back pain: a systematic review // Spine.— 2008.— Vol. 33, N 23.— P. 887—900.

О.А. ЯРОШЕВСЬКИЙ

Відновне лікування рефлексорних м'язово-тонічних больових синдромів, пов'язаних з порушеннями біомеханіки хребта

Мета — розроблення, патогенетичне обґрунтування та клінічна апробація системи відновного лікування рефлексорних м'язово-тонічних синдромів.

Матеріали і методи. Обстежено 357 пацієнтів віком від 18 до 45 років з рефлексорними м'язово-тонічними больовими синдромами (РМС) у ділянках шиї, плечолопатковій, тулуба, нижніх кінцівок. Використовували такі методи дослідження: клінічний неврологічний, вертеброневрологічний, візуальної діагностики, мануального м'язового тестування, нейропсихологічні, вегетологічні, статистичні.

Результати. Встановлено особливості формування РМС незалежно від локалізації на тлі порушення біомеханіки хребта та зміненого рухового патерну. Розроблено систему відновного лікування, яка включає біомеханічну корекцію хребта, мануальну терапію, акупунктуру, лікувальну гімнастику в поєднанні з медикаментозною терапією.

Висновки. При розробці програм відновного лікування РМС необхідно враховувати біомеханічні порушення хребта, стан вегетативної нервової системи та симетризацію м'язового корсета, що дає змогу досягти високого та стійкого терапевтичного ефекту за умови дотримання пацієнтами всіх рекомендацій.

Ключові слова: рефлексорні м'язово-тонічні синдроми, мануальна терапія, акупунктура.

A.A. YAROSHEVSKY

Medical rehabilitation of responsive muscular-tonic painful syndromes connected with spinal cord biomechanics injury

The aim – development, pathogenetic substantiation and clinical approbation of responsive muscular-tonic painful syndromes rehabilitation.

Methods and subjects. 375 patients aged from 18 till 45 with responsive muscular-tonic painful syndromes in the jugular, humeroscapular, low extremities areas were examined. The following methods of examination were applied: clinical neurologic, vertebral neurologic, visual diagnostic, manual muscular testing, neurophysiologic, vegetologic, statistic.

Results. Formation peculiarities of responsive muscular-tonic painful syndromes have been substantiated. They don't depend on location of the spinal cord biomechanics injury and changed motor pattern. The rehabilitation system has been developed. It includes biomechanical spinal cord correction, manual therapy, acupuncture, therapeutic exercises as well as drug therapy.

Conclusions. While developing of the rehabilitation system it is necessary to consider spinal cord biomechanics injury, state of vegetative nervous system and symmetrization of muscular corset, that allows to achieve stable therapeutic effect if patients follow all recommendations.

Key words: responsive muscular-tonic syndromes, manual therapy, acupuncture.



МОХАММЕД КАМЕЛЬ М.М. РАЖАБІ

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

Является ли аномалия Киари причиной сирингомиелии?

Цель — изучение корреляций между объемом задней черепной ямы, степенью смещения миндалин мозжечка и объемом сирингомиелической кисты.

Материалы и методы. Работа базируется на анализе результатов хирургического лечения 120 больных с мальформацией Киари и нарушением ликвороциркуляции на краниовертебральном уровне, с сирингомиелией (61 больной) или без нее (59). Всем пациентам проведено МРТ-исследование. Параметры сирингомиелической кисты определяли на сагиттальных МРТ-срезах, измеряли объем задней черепной ямы, степень дислокации миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Результаты. Объем задней черепной ямы до операции обратно пропорционально коррелировал с объемом сирингомиелической кисты до операции ($r = -0,891415$), степенью опущения миндалин до операции ($r = -0,863482$), длительностью заболевания до операции ($r = -0,781014$). Объем задней черепной ямы непосредственно после операции и через год прямо пропорционально коррелировал с таковым до операции, обратно пропорционально — с объемом сирингомиелической кисты до и после операции, степенью опущения миндалин до операции, длительностью заболевания до операции. Объем сирингомиелической кисты до и после операции прямо пропорционально коррелировал со степенью опущения миндалин мозжечка.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что чем меньше объем задней черепной ямы, тем больше степень дислокации миндалин мозжечка и объем сирингомиелической кисты и меньше длительность заболевания до хирургического лечения.

Ключевые слова: аномалия Киари, сирингомиелия, сирингомиелическая киста.

По данным разных авторов, сирингомиелия встречается при аномалии Киари с частотой от 43 до 87 % [3, 16]. Взаимосвязь между аномалией Киари и сирингомиелией обсуждается в литературе с 50-х годов прошлого столетия до настоящего времени [11, 12]. Аномалия Киари представляет собой смещение миндалин мозжечка (эктопию) через большое затылочное отверстие до уровня С1, иногда — С2—С3 позвонков. По мнению большинства авторов, это единственное патологическое состояние при данной патологии, но в некоторых работах показано, что первоначальной причиной является малый объем задней черепной ямы, что ведет к вытеснению миндалин мозжечка вниз сквозь большое затылочное отверстие [4, 8]. Однако аномалия Киари может быть не очень выраженной. Так, вариант, когда миндалины мозжечка заполняют всю большую затылочную цистерну и нару-

шают ликвороотток из отверстия Можанди, описан недавно под названием «аномалия Киари 0» [2]. При этом варианте нет смещения миндалин мозжечка ниже большой затылочной цистерны, ликвороотток в субарахноидальных пространствах спереди от ствола головного мозга также может быть частично сохранен. Отверстия Luschka, как правило, открыты, однако ликвороотток из отверстия Можанди нарушен из-за плотно прилежащих друг к другу миндалин или арахноидальных сращений. Обычно при таком виде аномалии сирингомиелические кисты отсутствуют [6, 15]. Несмотря на обилие работ, касающихся аномалии Киари и сирингомиелии, до сих пор не понятно, на каком этапе или при какой степени смещения миндалин формируется сирингомиелия, от чего зависит степень ее прогрессирования [13, 14], существует ли корреляция между размером задней черепной

ямы и степенью смещения миндалин мозжечка, между размером задней черепной ямы, степенью смещения миндалин, с одной стороны, и размерами сирингомиелической кисты — с другой. Данная работа посвящена изучению этих вопросов.

Материалы и методы

Работа базируется на анализе результатов обследования 120 больных с мальформацией Киари с нарушением ликвороциркуляции на краниовертебральном уровне, с сирингомиелией (61 пациент) или без нее (59), которые находились на обследовании и лечении в ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины» в период с 2000 по 2010 г. Всем больным проведена операция декомпрессии краниовертебрального перехода с восстановлением ликвороциркуляции. Возраст пациентов — от 17 до 73 лет. Среди больных было 87 женщин и 33 мужчины. Данные о распределении больных по возрасту и полу приведены в табл. 1.

У мужчин отличия между возрастными группами были не достоверны. В группе женщин статистически достоверно ($p < 0,05$) доминировала группа среднего возраста (45—59 лет).

Средний возраст пациентов составил ($49,5 \pm 12,3$) года, у женщин — ($50,9 \pm 11,0$) лет, а у мужчин — ($47,96 \pm 14,1$) года. Возрастной состав мужчин был более вариабельным. Самому молодому пациенту было 19 лет, самому старшему — 65 лет. По результатам статистической обработки с использованием критерия Стьюдента отличия в количестве больных между возрастными группами были не достоверны ($p > 0,05$).

Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 20 лет, в среднем составляла 5 лет. Выделено 4 группы больных в зависимости от длительности заболевания на момент поступления в нейрохирургический стационар: до 1 года, 1—2 года, 3—5 лет, более 5 лет (табл. 2).

Всем пациентам проведено магнитно-резонансно-томографическое (МРТ) исследование. Использовали импульсные последовательности спин-эхо и градиент-эхо. Получали T1-взвешенные и T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости, а также T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости. Использовали стандартные параметры при получении T1-взвешенных и T2-взвешенных (TR — 2060 мс, TE — 210 мс) изображений. Дополнительно получали гипер-T2-взвешенные изображения (TR — 5000 мс) в сагиттальной плоскости. «Миелографический» эффект этих томограмм обеспечивал лучшую визуализацию ликворной системы головного мозга. Срезы получали в аксиальной, сагиттальной, коронарной плоскости. При определении морфометрических показателей использовали общепринятые измерения костей свода, основания черепа и структур головного мозга [10]. Для определения наличия и

выраженности мальформации Киари использовали измерение каудальной дислокации продолговатого мозга и миндалин мозжечка. Принимали во внимание наличие передней деформации продолговатого мозга скато-зубовидным комплексом. Параметры сирингомиелических кист и их уровень определяли на сагиттальных МРТ-срезах. Положение миндалин мозжечка оценивали путем проведения перпендикуляра от нижней точки миндалин до линии, соединяющей нижний край ската основной кости и нижний край затылочной кости. Также измеряли объем задней черепной ямы и степень дислокации миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Оценку объемов проводили на основании анализа МРТ-снимков задней черепной ямы, шейного и грудного отделов позвоночника с помощью разработанной нами математической программы.

Для статистического анализа полученных результатов была создана стандартизированная база данных в программе Statistica 8 StatSoft, inc. 2007. Анализировали корреляционную взаимосвязь четырех показателей: объем задней черепной ямы, степень дислокации миндалин мозжечка ниже большого затылочного отверстия, объем сирингомиелических кист, длительность заболевания до хирургического лечения.

Результаты

Объем задней черепной ямы у больных до операции варьировал от 110 до 218 см³, составляя в среднем ($157,9 \pm 19,1$) см³, сирингомиеличес-

Т а б л и ц а 1
Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
17—44	18 (54,5 %)	33 (38,0 %)
45—59	14 (42,5 %)	48 (55,2 %)
60—73	1 (3,0 %)	6 (6,8 %)
Всего	33 (27,5 %)	87 (72,5 %)

Т а б л и ц а 2
Распределение больных в зависимости от длительности заболевания

Пол	До 1 года	1—2 года	3—5 лет	Более 5 лет
Мужчины	4	3	11	14
Женщины	8	14	28	38
Всего	12 (10 %)	17 (14,2 %)	39 (32,5 %)	52 (43,3 %)

кой кисты — от 251 до 9844 мм³, составляя в среднем (3755,4 ± 2986,9) мм³.

В течение первой недели после оперативного вмешательства объем задней черепной ямы варьировал от 125 до 228 см³, составляя в среднем (170,9 ± 18,0) см³, сирингомиелической кисты непосредственно после операции — от 157 до 8949 мм³, составляя в среднем (2743,2 ± 2226,1) мм³.

Через год после оперативного вмешательства объем задней черепной ямы у больных варьировал от 125 до 228 см³, составляя в среднем (172,1 ± 17,8) см³, сирингомиелической кисты — от 0,0 до 2303,0 мм³, составляя в среднем (521,6 ± 420,4) мм³.

Степень дислокации миндалин мозжечка до операции варьировала от 1,0 до 29,0 мм, составляя в среднем 12,0 мм, статистическое отклонение составило 6,3. После операции во всех наблюдениях миндалины были выше большого затылочного отверстия.

Согласно данным табл. 3 объем задней черепной ямы непосредственно после операции и через год прямо пропорционально коррелировал с аналогичным показателем до операции, обратно пропорционально — с объемом сирингомиелической кисты до и после операции, со степенью опущения миндалин до операции, длительностью заболевания до операции. Приближение величины коэффициента r к 1 свидетельствует о том, что корреляция имеет высокую степень достоверности. Таким образом, чем меньше объем задней черепной ямы, тем больше степень дислокации миндалин мозжечка и размер сирингомиелической кисты и тем быстрее прогрессирует заболевание.

Увеличить малый объем задней ямы хирургически сложно, возможно его лишь изменить восстановлением большой затылочной цистерны. Значительное уменьшение объема сирингомиелической кисты после операции (с 3755,4 до 521,6 мм³ — более чем в 7 раз(!)) свидетельству-

Таблица 3. Коэффициент корреляции Спирмена показателей аномалии Киари

	Объем задней черепной ямы до операции	Объем сирингомиелической кисты до операции	Объем задней черепной ямы непосредственно после операции	Объем сирингомиелической кисты непосредственно после операции	Объем задней черепной ямы через год после операции	Объем сирингомиелической кисты через год после операции	Степень опущения миндалин до операции	Длительность заболевания до операции
Объем задней черепной ямы до операции	—	-0,891415	+0,923721	-0,778145	+0,838155	-0,842078	-0,863482	-0,781014
Объем сирингомиелической кисты до операции	-0,891415	—	-0,824013	+0,881867	-0,757219	+0,880979	+0,878691	+0,809382
Объем задней черепной ямы непосредственно после операции	+0,923721	-0,824013	—	-0,743257	+0,793374	-0,788476	-0,774697	-0,744677
Объем сирингомиелической кисты непосредственно после операции	-0,778145	+0,881867	-0,743257	—	-0,723735	+0,817324	+0,747084	+0,738661
Объем задней черепной ямы через год после операции	+0,838155	-0,757219	+0,793374	-0,723735	—	-0,729468	-0,749851	-0,676872
Объем сирингомиелической кисты через год после операции	-0,842078	+0,880979	-0,788476	+0,817324	-0,729468	—	+0,750939	+0,735468
Степень опущения миндалин до операции	-0,863482	+0,878691	-0,774697	+0,747084	-0,749851	+0,750939	—	+0,802513
Длительность заболевания до операции	-0,781014	+0,809382	-0,744677	+0,738661	-0,676872	+0,735468	+0,802513	—

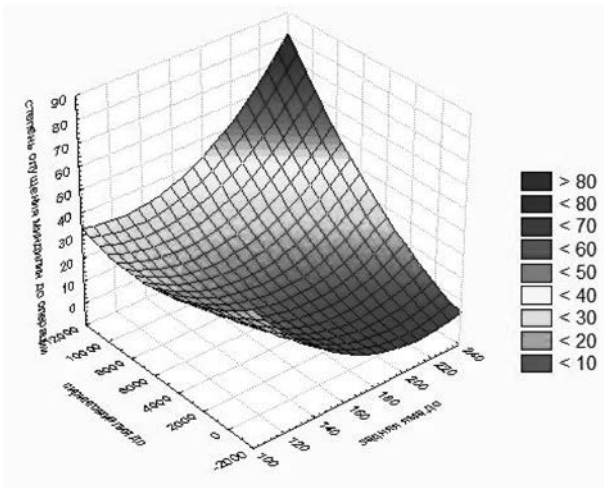


Рис. 1. Соотношение объема задней черепной ямы до операции с объемом сирингомиелической кисты до операции и степенью опущения миндалин мозжечка до операции

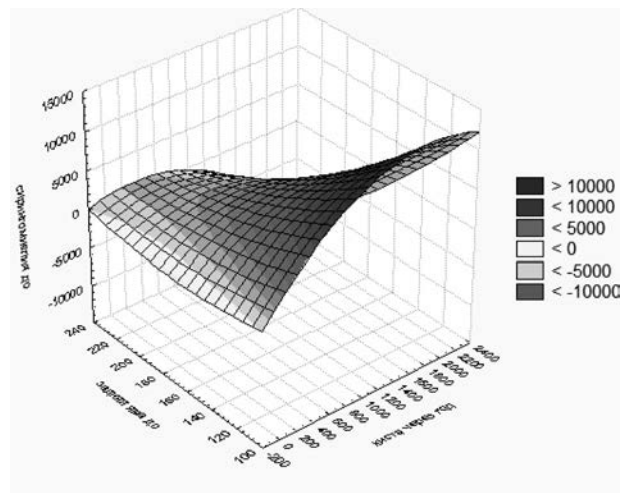


Рис. 2. Соотношение объема сирингомиелической кисты через год после операции с объемом задней черепной ямы и сирингомиелической кисты до операции

ет о том, что восстановления большой затылочной цистерны достаточно для уменьшения объема сирингомиелических кист. Увеличение среднего объема задней черепной ямы с 157,9 до 172,1 см³ после операции свидетельствует о том, что этот показатель приблизился к средней норме для популяции.

Объем сирингомиелической кисты до и после операции прямо пропорционально коррелировал со степенью опущения миндалин (см. табл. 3). Во всех случаях положение миндалин восстановилось до нормы.

На рис. 1 представлено соотношение объема задней черепной ямы до операции с объемом сирингомиелической кисты и степенью опущения миндалин.

Соотношение объема сирингомиелической кисты через год после операции с объемом задней черепной ямы и сирингомиелической кисты до операции представлено на рис. 2.

Обсуждение

Объем задней черепной ямы варьирует у здорового населения от 140 до 230 см³, составляя в среднем 178 см³. Волюметрическими исследованиями было установлено, что этот показатель у

больных с аномалией Киари и сирингомиелией составляет от 126 до 162 см³, в среднем — 147 см³ [10]. Различия этих данных достигают статистически достоверной разницы [10]. В настоящее время общепринятой теорией развития и прогрессирования аномалии Киари и сирингомиелии является идея о малом размере задней черепной ямы [9], в то же время взаимосвязь между объемом задней черепной ямы и степенью смещения миндалин мозжечка, между объемом задней черепной ямы, степенью смещения миндалин, с одной стороны, и объемом сирингомиелической кисты — с другой до настоящего времени не были установлены [1, 5]. В нашем исследовании обнаружена статистически достоверная связь между объемом задней черепной ямы, степенью дислокации миндалин мозжечка и объемом сирингомиелической кисты, скоростью прогрессирования заболевания.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют, что чем меньше объем задней черепной ямы, тем больше степень дислокации миндалин мозжечка и объем сирингомиелической кисты и меньше длительность заболевания до хирургического лечения.

Литература

1. Association of HTLV-I with Arnold Chiari syndrome and syringomyelia / G.M. Viana, J.A. Diniz Neto, S. Furtado Ide [et al.] // Braz. J. Infect. Dis.— 2008.— Vol. 12 (6).— P. 536—537.
2. Brodbelt A.R. Syringomyelia and Chiari malformations. Quiz / A.R. Brodbelt // Br. J. Neurosurg.— 2009.— Vol. 23 (1).— P. 104—105.
3. Chauvet D. Dura splitting decompression in Chiari type 1 malformation: clinical experience and radiological findings / D. Chauvet, A. Carpentier, B. Georg // Neurosurg. Rev.— 2009.— Vol. 32 (4).— P. 465—470.
4. Chiari type I malformation in a pediatric population / L.A. Aitken, C.E. Lindan, S. Sidney [et al.] // Pediatr. Neurol.— 2009.— Vol. 40 (6).— P. 449—454.
5. Effects of posterior fossa decompression with and without duraplasty on Chiari malformation-associated hydromyelia / I. Munshi, D. Frim, R. Stine-Reyes [et al.] // Neurosurgery.— 2000.— Vol. 46 (6).— P. 1384—1389.
6. Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. Clinical article / R. Noudel, N. Jovenin, C. Eap [et al.] // J. Neurosurg.— 2009.— Vol. 111 (5).— P. 1046—1052.

7. Long-term follow-up of Chiari-related syringomyelia in adults: analysis of 157 surgically treated cases / N. Aghakhani, F. Parker, P. David [et al.] // Neurosurgery.— 2009.— Vol. 64 (2).— P. 308—315.
8. Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment) / A.A. Fernandez, A.I. Guerrero, M.I. Martinez [et al.] // BMC Musculoskelet Disord.— 2009.— Vol. 17, N 10.— P. S1.
9. Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia / R.S. Tubbs, M. Bailey, W.C. Barrow [et al.] // Childs Nerv. Syst.— 2009.— Vol. 25 (6).— P. 689—692.
10. Sgouros S Posterior fossa volume in children with Chiari malformation Type I / S. Sgouros, M. Kountouri, K.Natarajan // J. Neurosurg.— 2006.— Vol. 105 (suppl. 2).— P. 101—106.
11. Sindou M. Decompression for Chiari type I-malformation (with or without syringomyelia) by extreme lateral foramen magnum opening and expansile duraplasty with arachnoid preservation: comparison with other technical modalities (Literature review) / M. Sindou, E. Gimbert // Adv. Tech. Stand. Neurosurg.— 2009.— Vol. 34.— P. 85—110.
12. Snyder P. Chiari malformation and syringomyelia / P. Snyder // Radiol. Technol.— 2008.— Vol. 79 (6).— P. 555—558.
13. Struck A.F. Idiopathic syringomyelia: phase-contrast MR of cerebrospinal fluid flow dynamics at level of foramen magnum / A.F. Struck, V.M. Haughton // Radiology.— 2009.— Vol. 253 (1).— P. 184—190.
14. Suboccipital craniotomy in the surgical treatment of Chiari I malformation / Y.C. Chou, R. Sarkar, F.C. Osuagwu [et al.] // Childs Nerv. Syst.— 2009.— Vol. 25 (9).— P. 1111—1114.
15. Syringomyelia associated with Chiari I malformation / M. Lucchetta, A. Cagnin, M. Calderone [et al.] // Neurol. Sci.— 2009.— Vol. 30 (6).— P. 525—526.
16. Syringoperitoneal shunt in the treatment of syringomyelia / P. Kunert, M. Janowski, A. Zakrzewska [та ін.] // Neurol. Neurochir. Pol.— 2009.— Vol. 43 (3).— P. 258—262.

МОХАММЕД КАМЕЛЬ М.М. РАЖАБІ

Чи є аномалія Кіарі причиною сирингомієлії?

Мета — вивчення кореляція між об'ємом задньої черепної ями, ступенем зміщення мигдаликів мозочка, об'ємом сирингомієлітичної кісти.

Матеріали і методи. Робота ґрунтується на аналізі результатів хірургічного лікування 120 хворих з мальформацій Кіарі з порушенням ліквороциркуляції на краніовертебральному рівні, з сирингомієлією (61 хворий) або без неї (59). Усім пацієнтам проведено МРТ_дослідження. Параметри сирингомієлітичної кісти визначали на сагітальних МРТ_зрізах, вимірювали об'єм задньої черепної ями, ступінь зміщення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір.

Результати. Об'єм задньої черепної ями до операції обернено пропорційно корелював з об'ємом сирингомієлітичної кісти до операції ($r = -0,891415$), ступенем зміщення мигдаликів мозочка до операції ($r = -0,863482$), тривалістю захворювання до операції ($r = -0,781014$). Об'єм задньої черепної ями відразу після операції та через рік прямо пропорційно корелював об'ємом задньої черепної ями до операції, обернено пропорційно — з об'ємом сирингомієлітичної кісти до і після операції, зі ступенем зміщення мигдаликів мозочка до операції, тривалістю захворювання до операції. Об'єм сирингомієлітичної кісти до і після операції прямо пропорційно корелював зі ступенем зміщення мигдаликів мозочка.

Висновки. Отримані дані свідчать, що чим менше об'єм задньої черепної ями, тим більше ступінь дислокації мигдаликів мозочка та об'єм сирингомієлітичної кісти і менше тривалість захворювання до хірургічного лікування.

Ключові слова: аномалія Кіарі, сирингомієлія, сирингомієлітична кіста.

MOHAMED KAMEL M.M. RAGABI

Does the anomaly Chiari cause syringomyelia?

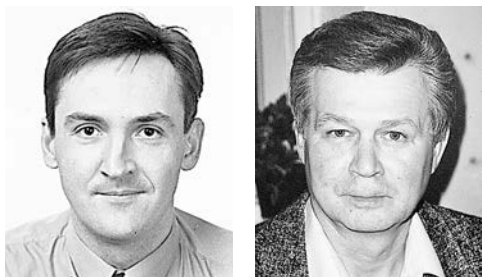
The aim – a study of the correlation between the size of the posterior cranial fossa, the degree of displacement of cerebellar tonsils, the size of cyrinx cysts, the speed of disease progression.

Methods and subjects. The work is based on a study of diagnostic data before and after surgery in 120 patients with Chiari malformation with violation of liquor circulation at the craniovertebral level, with (61 patients) or without (59 patients) cyrinx cysts. MRI was conducted for all patients. Operation factors of the cyrinx cysts were determined on MRI sagittal slices, the posterior cranial fossa volume and degree of cerebellar tonsil displacement were measured.

Results. The posterior cranial fossa volume before the surgery inversely correlated to cyrinx cysts volume before the surgery ($r = -0.891415$), the degree of cerebellar tonsils dislocation ($r = -0.863482$), duration of the disease ($r = -0.781014$). The posterior cranial fossa volume immediately after the surgery and in a year was in direct proportion to the posterior cranial fossa volume before the surgery and inversely correlated to cyrinx cysts volume before and after the surgery, the degree of cerebellar tonsils dislocation before the surgery, duration of the disease before the surgery. The cyrinx cysts volume before and after the surgery was in direct portion to the degree of cerebellar tonsils dislocation.

Conclusions. Received data suggest that the smaller the size of the posterior cranial fossa, the greater the degree of dislocation cerebellar tonsils, more sizes cyrinx cysts and less duration of illness before admission for surgical treatment.

Key words: Chiari malformation, syringomyelia, cyrinx cysts.



Е.И. СЛЫНЬКО¹, А.Н. ХОНДА², В.В. ВЕРБОВ¹

¹ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины», Киев

²Киевский медицинский университет Украинской ассоциации народной медицины, Киев

Пункционная перкутанная вертебропластика в лечении опухолей и патологических переломов позвоночника

Цель — изучение диагностической ценности веноспондилографии и трансоссальной системной венографии в предсказании распространения ПММК в вены, дренирующие тело позвонка при пункционной перкутанной вертебропластике.

Материалы и методы. 48 больным в период 2000—2009 гг. была выполнена вертебропластика грудного и поясничного отделов позвоночника по поводу гемангиом позвонков, метастатических опухолей, остеопоротических и травматических неосложненных переломов тел позвонков. Всего 48 больным вертебропластика проведена на 59 уровнях, из них на 12 уровнях — двусторонне. У 21 больного I группы перед вертебропластикой венографическое исследование не проводили (вертебропластика выполнена на 26 уровнях). У 27 больных II группы перед проведением вертебропластики выполнена веноспондилография и трансоссальная системная венография (на всех уровнях в общей сложности проведено 33 веноспондилограммы и выполнено 33 вертебропластики тел позвонков).

Результаты. Частота осложнений в I группе составила 26,9 %, во II — 3 % (в одном случае гемангиомы тела позвонка обнаружен выход контраста эпидурально вследствие использования слишком жидкого костного цемента). В I группе имел место один случай серьезных осложнений, потребовавший дополнительного оперативного вмешательства и стационарного лечения.

Выводы. Вертебропластику следует проводить после веноспондилографии, которая является важным диагностическим методом, позволяющим прогнозировать выход костного цемента в венозные дренажи тела позвонка. Базируясь на данных веноспондилографии, можно эффективно предотвратить это осложнение и полноценно заполнить костным цементом тело позвонка.

Ключевые слова: опухоли позвоночника, переломы позвоночника, пункционная перкутанная вертебропластика.

Вертебропластикой называют метод наполнения губчатого костного вещества тела позвонка костным цементом. Первая перкутанная вертебропластика была выполнена в Европе в 1984 г, однако ее методика опубликована только в 1987 г. В Северной Америке метод применен в 1993 г. и опубликован в 1997 г. [6]. При использовании данной процедуры идентифицируемый с помощью компьютерной томографии (КТ) выход костного цемента — полиметилметакрилата (ПММК) за пределы позвонка встречается в среднем в 8,8 % наблюдений, клинически значимые осложнения, обусловленные выходом ПММК, хотя и встречаются с частотой менее 4 %, однако являются очень опас-

ными [16]. Проникновение ПММК в эпидуральные венозные сплетения может вызвать компрессию спинного мозга, корешков [7, 14], в параспинальные вены, полую вену, парную и полунепарную вены — полимеризацию ПММК в них или легочную эмболию частицами ПММК [12]. Учитывая, что движение неполимеризовавшегося ПММК из тела позвонка происходит по естественным венозным дренажам, М.Е. Jensen в 1997 г. предложил перед введением в тело ПММК проводить внутрикостную венографию, которая позволит предсказать движение ПММК. По мнению автора, массивный и быстрый дренаж контраста в эпидуральные вены свидетельствует о необходимости изменить поло-

жение иглы для вертеброластики [5]. С тех пор в США веноспондилография используется весьма широко [11]. Однако, по мнению ряда авторов, применение веноспондилографии не уменьшает количество осложнений и не делает метод вертеброластики более безопасным [18]. В Европе в данное время метод стандартно не применяется [9]. В последнее время появились работы европейских авторов, показывающие преимущество использования веноспондилографии перед вертебропластикой [4]. Некоторые авторы предлагают применять метод только при сосудистых процессах — гемангиомах или обильно васкуляризованных метастатических процессах [18]. С внедрением кифопластики многие авторы полагали, что количество осложнений, связанных с попаданием цемента в венозные каналы, будет ниже, поскольку в отличие от вертеброластики при этом методе ПММК вводится под низким давлением. Однако при кифопластике частота осложнений, в том числе легочной эмболии от попадания ПММК в венозное русло, попадания ПММК в эпидуральные вены, варьирует от 0 до 9,8 % [17].

Учитывая приведенное выше, веноспондилография вызывает интерес как метод, потенциально способный предсказать возможное движение ПММК из тела позвонка. Разумеется, очень важна правильная интерпретация полученных данных. Большинство авторов изучают веноспондилографическую картину в теле позвонка и на ближайшем от него расстоянии. Мы обнаружили, что движение контраста из тела позвонка по магистральным венам и скорость дренирования имеют не меньшее диагностическое и прогностическое значение.

Цель исследования — изучение диагностической ценности веноспондилографии и трансоссальной системной венографии в предсказании распространения ПММК в вены, дренирующие тело позвонка при пункционной перкутанной вертебропластике.

Материалы и методы

За период с 2000 по 2009 год у 48 больных была выполнена вертебропластика грудного и поясничного отделов позвоночника. У ряда больных манипуляция проведена на нескольких позвонках. У 48 больных вертебропластика проведена на 59 уровнях, из них на 12 позвонках — двусторонне. Необходимость проведения вертеброластики была обусловлена гемангиомами позвонков, метастатическими опухолями, остеопоротическими и травматическими неосложненными переломами тел позвонков. У всех больных не было распространения опухоли или части позвонка (в случае переломов) в позвоночный канал.

У больных I группы (n = 21) перед вертебропластикой венографическое изучение не проводили. У этих больных вертебропластика проведена на 26 уровнях. У больных II группы (n = 27) перед прове-

дением вертеброластики выполнены веноспондилография и трансоссальная системная венография. В этой группе на всех уровнях в общей сложности проведено 33 веноспондилограммы и выполнено 33 вертеброластики тел позвонков.

Под веноспондилографией мы понимаем контрастирование сосудистой сети тела позвонка и его отростков, в которые проведена инъекция контраста, и непосредственно дренирующих его вен — эпидуральных вен, прилежащих к нему (в основном передних продольных вен), межпозвоночных вен. Под этим подразумевается процедура, описанная М.Е. Jensen как внутрикостная венография [5]. Под трансоссальной системной венографией мы понимаем контрастирование вен, в которые дренируются вены позвонка, — сегментарные вены, восходящие поясничные, нижняя полая вена, парная и полунепарная вена, эпидуральные вены на протяжении одного позвонка, выше или ниже позвонка, где проводится венография. Для выполнения трансоссальной системной венографии необходим ангиограф с бипланарными рентгеновскими трубками и длительное прослеживание венозной фазы.

Проведен анализ интерпретации венографических данных, проанализированы особенности изменения техники веноспондилографии в зависимости от этих данных, а также количество осложнений в двух группах исследований.

Результаты

Техника венографических исследований

Венографические исследования выполняли после пункции тела позвонка транспедикулярно или парапедикулярно (экстрапедикулярно). Иглу продвигали к точке, разделяющей переднюю и среднюю трети тела позвонка немного эксцентрично. К игле присоединяли гибкую переходную трубку. В качестве контраста использовали Omnipaque 300. Выяснилось, что оптимальным было использование неразведенного контраста или сочетания 75 % контраста и 25 % физиологического раствора. Обычно для одного тела позвонка использовали 10—20 мл контраста, который вводили медленно. Для веноскопии использовали ангиограф с бипланарной флюороскопией и частотой 2—4 снимка в секунду. За одну процедуру выполняли все венографические исследования.

Контраст медленно заполнял тело, затем одновременно начиналось дренирование контраста из тела позвонка через базивертебральную вену в эпидуральные передние продольные вены, а также в пре- и паравертебральные вены и далее в сегментарные вены, парную и полунепарную вены, восходящие поясничные вены, полую вену. Контраст вводили до тех пор, пока не появлялось хорошее контрастирование восходящих поясничных вен, парной и полунепарной вены, но не более

20 мл. Добиться большего контрастирования венозной системы даже при продолжающемся введении контраста не удавалось. После окончания веноспондилографии и системной венографии в теле позвонка часто визуализировались остатки контраста. Это особенно было типичным для мягкотканых опухолей. Для того чтобы контраст в теле позвонка не накладывался на пятно костного цемента после введения последнего, контраст вымывали введением 10—20 мл изотонического раствора. После венографии ПММК замешивали до пастообразной консистенции и вводили в тело позвонка через пункционную иглу. Объем вводимого ПММК колебался от 3 до 9 мл и в среднем составлял 4—5 мл для грудного отдела позвоночника и 5—6 мл — для поясничного.

Анализ венографических данных

В соответствии с рекомендациями Американской радиологической ассоциации мы отмечаем следующие особенности веноспондилографии: 1) одностороннее или двустороннее заполнение тела позвонка контрастом; 2) проникновение контраста через поврежденную замыкательную пластинку или кортикальный дефект тела позвонка; 3) прямое сообщение венозной системы позвонка с магистральными венами; 4) стагнация контраста в теле позвонка; 5) выраженность и ширина базивертебральной вены.

Дополнительно мы отмечаем: 1) особенности дренажа контраста из тела позвонка через базивертебральную вену в передние эпидуральные продольные вены; 2) направление дренажа из тела позвонка: а) однонаправленный в эпидуральные вены; б) однонаправленный через радиальные вены в передние наружные позвоночные вены, сегментарные вены и далее в системные вены — полую, восходящие поясничные, парную и полунепарную; в) двунаправленный в эпидуральные и системные вены; 3) контрастирование эпидуральных вен на длительном протяжении; 4) поэтапный или прямой экстравертебральный или эпидуральный дренаж (например, поэтапный экстравертебральный дренаж — из тела позвонка через радиальные вены в передние наружные позвоночные вены, сегментарные вены и далее в восходящие поясничные, а затем в парную или полунепарную вену или дренаж через сегментарные вены в полую или парную/полунепарную вену); б) быстрый или медленный экстравертебральный дренаж. Магистральными путями дренирования тела были два направления — экстравертебральные вены, включающие полую, восходящую поясничную, парную и полунепарную вены, и эпидуральные вены включающие в основном передние эпидуральные продольные вены, являющиеся частью внутреннего позвоночного венозного сплетения (рис. 1—5).

Данные о венографических особенностях приведены в табл. 1.

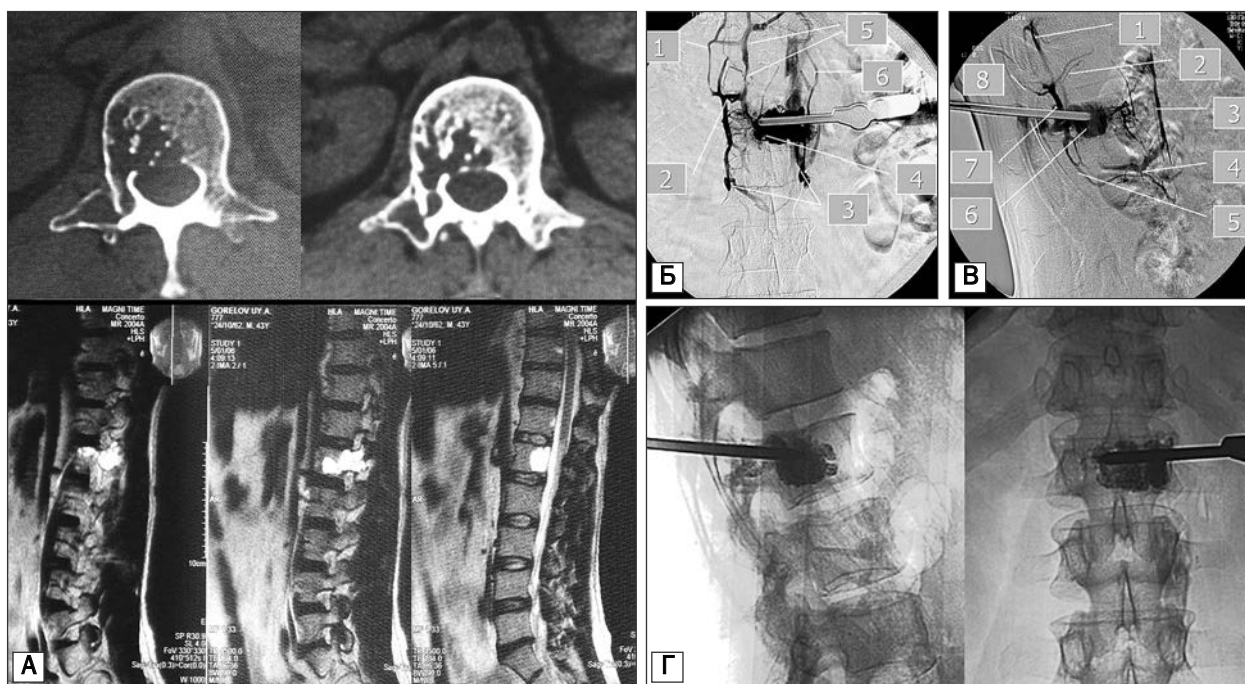


Рис. 1. Гемангиома тела L1 позвонка: А — КТ- и МРТ-исследование; Б — веноспондилография перед выполнением вертебропластики. Прямой эпидуральный дренаж, поэтапный системный дренаж тела: 1, 6 — парная и полунепарная вены; 2 — межпозвоночная вена; 3 — восходящие поясничные вены; 4 — пятно контраста в теле позвонка; 5 — передние продольные эпидуральные вены; В: 1 — передние продольные эпидуральные вены; 2 — сегментарные вены; 3 — полая вена; 4 — сегментарная вена; 5 — межпозвоночная вена; 6 — пятно контраста в теле позвонка; 7 — передние продольные эпидуральные вены; Г — рентгенография во время вертебропластики костным цементом с барием

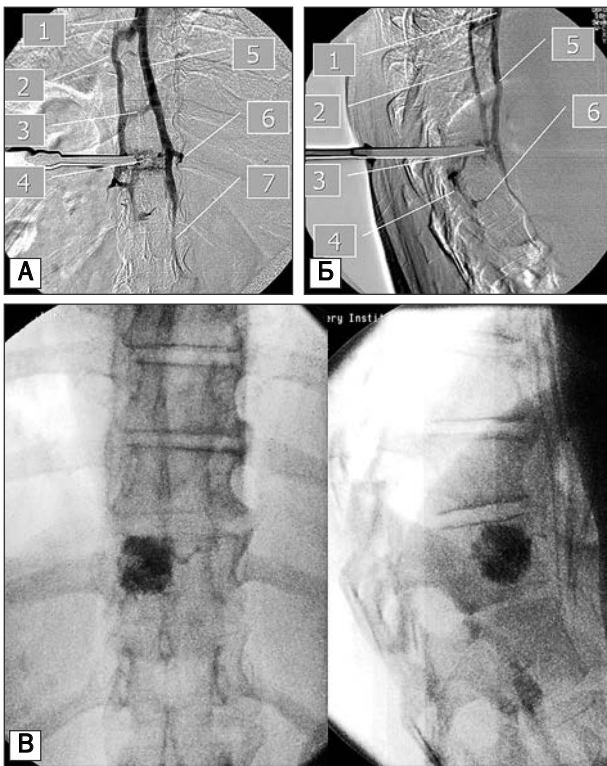


Рис. 2. Гемангиома тела Th11 позвонка: А — веноспондилография перед выполнением вертебропластики. Прямой эпидуральный и системный дренаж тела: 1 — непарная вена; 2 — полунепарная вена; 3 — анастомотические вены; 4 — пятно контраста в теле позвонка; 5 — непарная вена; 6 — сегментарная вена; 7 — восходящая поясничная вена; Б: 1 — непарная вена; 2 — полунепарная вена; 3 — пятно контраста в теле позвонка; 4 — базивертебральная вена, дренирующая в передние продольные эпидуральные вены; 5 — непарная вена; 6 — сегментарная вена; В — рентгенография во время вертебропластики костным цементом с барием

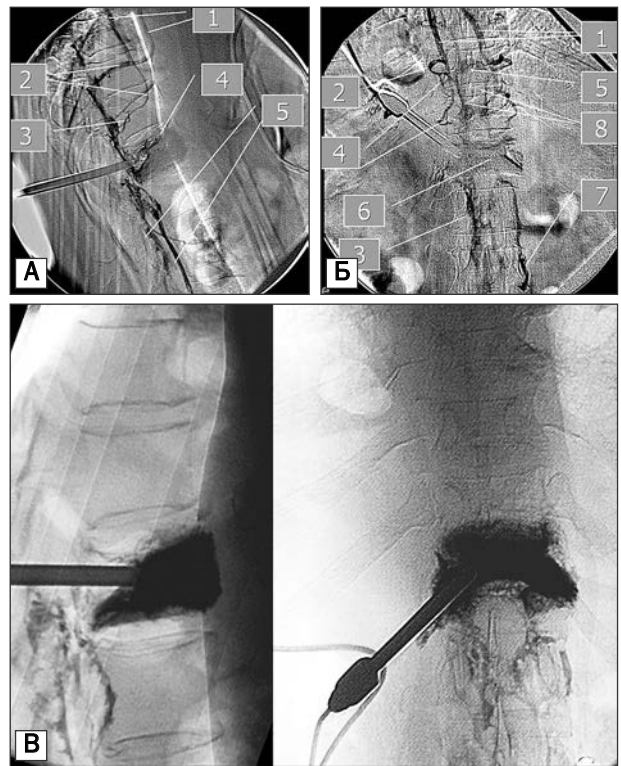


Рис. 3. Гемангиома тела Th12 позвонка. Веноспондилография перед выполнением вертебропластики. Поэтапный эпидуральный и системный дренаж тела позвонка: А: 1 — парная и полунепарная вены; 2 — сегментарные вены; 3 — межпозвонковые вены; 4 — пятно контраста в теле позвонка; 5 — эпидуральные вены; Б: 1 — парная и полунепарная вены; 2 — сегментарная вена; 3 — эпидуральные вены; 4 — межпозвонковые вены; 5 — ретрокорпоральные анастомозы эпидуральных вен; 6 — пятно контраста в теле позвонка; 7 — восходящая поясничная вена; 8 — две вентральные продольные эпидуральные вены; В — рентгенография во время вертебропластики костным цементом с барием

Анализ сочетания благоприятных и неблагоприятных признаков проводили следующим образом. **Идеальными** считали: нормальную структуру венозных каналов тела позвонка, отсутствие экстравазации контраста; двустороннее заполнение и длительную задержку контраста в теле позвонка; двунаправленный дренаж в эпидуральные и системные вены; поэтапный эпидуральный и системный дренаж тела; медленную скорость кровотока (см. рис. 3, 4). Как **крайне неблагоприятные** рассматривали: нарушенную структуру венозных каналов тела позвонка, экстравазацию контраста; быстрое вымывание контраста из тела позвонка; однонаправленный дренаж из тела позвонка; прямой системный или эпидуральный дренаж; развитые и широкие радиальные вены, развитую и широкую базивертебральную вену; быструю скорость кровотока (см. рис. 2, 5). Отдельно анализировали все благоприятные и неблагоприятные факторы.

Если после проведения венографии выявляли отрицательные признаки, то меняли положение иглы или метод вертебропластики.

При нарушении структуры венозных каналов тела (проникновение контраста за замыкательную пластинку или за кортикальный дефект тела позвонка) изменение положения иглы обычно не помогало. Если обычно мы применяли для инъекции в тело позвонка костный цемент консистенции зубной пасты, то в данном случае использовали более густую консистенцию, при которой ПММК уже не капал с конца пробной иглы, а удерживался. Такая консистенция требует гораздо большего давления в шприце. Если ПММК нельзя было ввести в тело позвонка с помощью шприца, то мы вводили его мандреном для иглы, используемой при вертебропластике («маркитановский способ»). Несколько раз, заполняя иглу раствором ПММК, мы проталкивали его мандреном как пор-

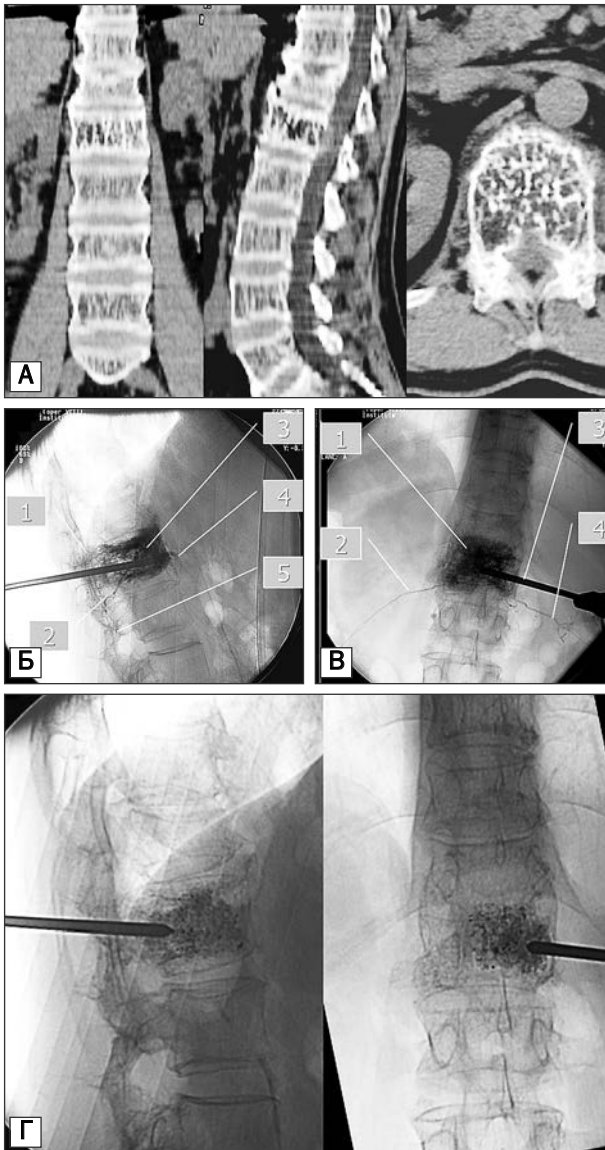


Рис. 4. Агрессивная гемангиома L1 позвонка со стенозом спинномозгового канала и локальным болевым синдромом: А — КТ; Б — веноспондилография; длительная стагнация контраста в теле позвонка: 1 — эпидуральные вены; 2 — межпозвоночные вены; 3 — пятно контраста в теле позвонка; 4 — сегментарная вена; 5 — эпидуральные вены; В: 1 — пятно контраста в теле позвонка; 2 и 4 — межреберные вены; 3 — пункционная игла; Г — интраоперационный контроль, состояние после вертебропластики

шнем. Для такого приема нужен был ПММК с длительным периодом полимеризации. Использовали Codman Cranioplastic (Johnson and Johnson, Bracknell, England), Palacos (Heraeus Kulzer GmbH) или отечественный «Протакрил», которые полимеризуются 17—20 мин. В отличие от них Osteobond (Zimmer, Warsaw, Ind) или Surgical Simplex P (Stryker-Howmedica, Limerick, Ireland) полимеризуются в течение 5—7 мин. Для адекватной визуализации к ПММК добавляли 30 % стерильного

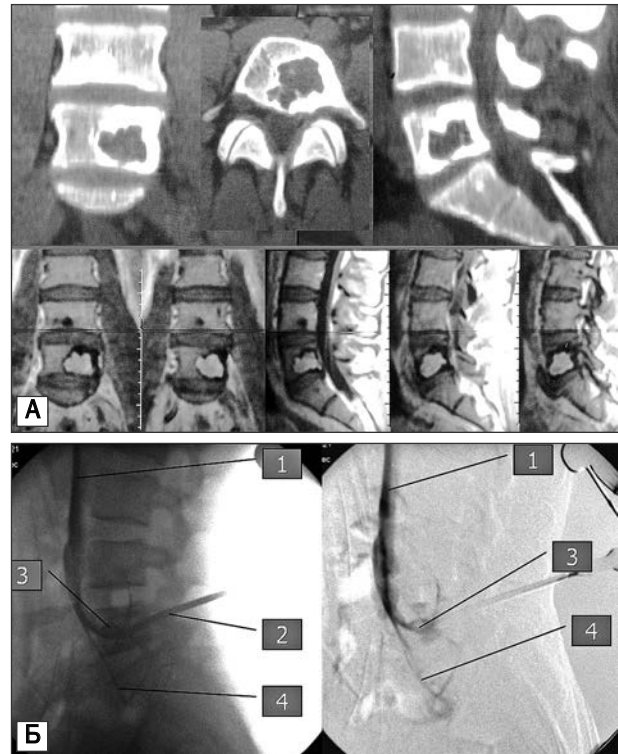


Рис. 5. Опухоль тела L5 позвонка: А: КТ, МРТ; Б — веноспондилография при вертебропластике. Прямой однонаправленный системный дренаж тела позвонка: 1 — полая вена; 2 — игла; 3 — сегментарная вена; 4 — ретроградный дренаж в подвздошную вену

порошка бария, смешивали, а затем добавляли растворитель.

Особенности вен тела позвонка и заполнение их контрастом определяли тактику при вертебропластике. Одностороннее заполнение тела контрастом обычно требовало проведения двусторонней вертебропластики. Двустороннее заполнение тела контрастом свидетельствовало в пользу возможности (и достаточности) проведения односторонней вертебропластики. Стагнация контраста в теле позволяла использовать достаточно жидкий раствор костного цемента.

Направление дренажа контраста из тела позвонка, особенности непосредственных венозных дренажей тела позвонка, скорость дренирования крови по магистральным путям требовали комплексного анализа.

При однонаправленном дренаже в эпидуральные вены мы старались изменить положение иглы, разместить ее как можно ближе к переднему отделу тела позвонка. При развитой и широкой базивертебральной вене иглу для вертебропластики необходимо было разместить в латеральном отделе тела, подальше от средней линии, где проходит базивертебральная вена. Сочетание однонаправленного и прямого эпидурального дренажа из тела позвонка, развитой и широкой базивертебральной

Таблиця 1
Особенности венографии

Особенности	Количество уровней (позвонков)	Прогностически благоприятный (+) / неблагоприятный (-) признак для вертеброластики
Нарушение структуры венозных каналов тела		
Проникновение контраста за замыкательную пластинку	3	-
Проникновение контраста за кортикальный дефект тела позвонка	2	-
Особенности вен тела позвонка		
Одностороннее заполнение тела контрастом	8	-
Двустороннее заполнение тела контрастом	25	+
Стагнация контраста в теле	8	+
Направление дренажа из тела позвонка		
Однонаправленный в эпидуральные вены	7	--
Однонаправленный в системные вены	11	-/+
Двунаправленный в эпидуральные и системные вены	15	+
Особенности непосредственных венозных дренажей тела позвонка		
Развитая и широкая базивертебральная вена	4	--
Прямой эпидуральный дренаж (сообщение базивертебральной вены напрямую с передними продольными эпидуральными венами)	6	--
Позапный эпидуральный дренаж (сообщение базивертебральной вены с передними продольными эпидуральными венами через ретрокорпоральную вену)	16	+
Развитые и широкие радиальные вены	6	-
Прямой системный дренаж тела (сообщение широких радиальных вен с сегментарными и далее системными венами)	7	-
Позапный системный дренаж тела (через радиальные вены в передние наружные позвоночные вены, сегментарную вену и далее в системные вены — полую, восходящие поясничные, парную и полунепарную)	19	++
Скорость дренирования крови по магистральным путям		
Контрастирование экстравертебральных вен на длительном протяжении, медленное движение крови	10	++
Быстрый экстравертебральный дренаж, быстрое исчезновение контрастирования	16	-
Контрастирование эпидуральных вен на длительном протяжении, медленный кровоток	8	+
Быстрое исчезновение контраста из эпидуральных вен, быстрый кровоток	14	-

вены, быстрой скорости кровотока требовали размещения иглы в теле как можно латеральнее от базивертебральной вены и как можно ближе к передним отделам тела позвонка. Для вертеброластики использовали густой раствор ПММК объемом 3—4 мл. Применяли поэтапное введение ПММК, вводили 1 мл, ожидали несколько минут для полимеризации цемента и блокирования венозных каналов, затем вводили еще 1—3 мл. Цемент проталкивали в тело через иглу мандреном, пользуясь им как поршнем. При поэтапном эпидуральном дренаже и небольшой скорости кровотока было возможным введение обычной консистенции ПММК при условии размещения иглы латерально и как можно ближе к передним отделам позвонка.

В случае быстрого вымывания контраста из тела позвонка, развитых и широких радиальных вен, однонаправленного и прямого дренажа из тела позвонка в системные вены, быстрой скорости

кровотока мы старались разместить иглу ближе к центру позвонка как в сагиттальной, так и в аксиальной плоскости, вводили густой раствор ПММК порциями, давая возможность первой порции частично полимеризоваться и блокировать венозные каналы дренажа. При такой венографической картине старались больше 5 мл ПММК не вводить.

При поэтапном системном дренаже и небольшой скорости кровотока мы вводили ПММК обычной консистенции при условии размещения иглы в центре тела позвонка.

При невозможности применения описанных методов использовали двустороннюю вертеброластику. Для этого через иглу вводили 1—2 мл ПММК, после его полимеризации проводили вертеброластику с другой стороны и вводили еще 2—4 мл ПММК. Некоторые авторы советуют в таких ситуациях проводить поэтапную эмболизацию венозных каналов фрагментами гемостатической

губки 2—3 мм, а затем выполнять вертебропластику [3, 11, 12]. Мы избегали такой процедуры, считая, что фрагменты губки могут привести к легочной эмболии.

Проводя вертебропластику, мы постоянно следили за заполнением тела позвонка ПММК. Если отмечали выход ПММК, то процедуру прерывали, пытались аспирировать цемент обратно или устранить давление в шприце. Для более точного контроля введения ПММК целесообразно использовать 1—2-миллиметровые шприцы. Обычно для процедуры применяли 2—3 шприца. Шприцами малого объема можно больше контролировать введение густого ПММК.

Осложнения, связанные с выходом ПММК:

- 1) распространение ПММК в эпидуральные вены (рис. 6);
- 2) распространение ПММК в латеральные паравертебральные вены;
- 3) распространение ПММК в превертебральные венозные сплетения;
- 4) выход за замыкательные пластинки в полость диска;
- 5) попадание ПММК в системные вены и полимеризация в них;
- 6) попадание в венозное кровеносное русло, проявляющееся преходящим диспноэ. В наших наблюдениях ни разу не диагностирован легочной эмболизм, однако, преходящее диспноэ в конце введения ПММК мы объясняем микроэмболизмом легочных сосудов частицами ПММК.

Большинство осложнений были незначительными и определялись только рентгенографически. Только один из случаев попадания ПММК в эпидуральные вены в I группе потребовал открытого оперативного вмешательства. Все остальные случаи осложнений остались на субклиническом уровне, на результат лечения не повлияли и не требовали восстановительного лечения. Однако для анализа мы учитывали все случаи «неидеального» расположения ПММК в теле позвонка и выход ПММК в венозное кровеносное русло (табл. 2).

Таким образом, во II группе только в одном случае (3 против 26,9 % в I группе) отмечено осложнение — выход контраста эпидурально при гемангиоме тела позвонка, когда был использован слишком жидкий ПММК. Дополнительного лечения не потребовалось (см. рис. 6). Случай с серьезными осложнениями, потребовавший дополнительного оперативного вмешательства и стационарного лечения, был, как упоминалось, в I группе.

Данные о нозологических формах осложнения приведены в табл. 2.

Клиническую оценку проводили по схеме J.R. Gaughen Jr. и соавт. (2002). Учитывали интенсивность боли по 10-балльной шкале (0 баллов — отсутствие боли, 10 баллов — боль максимальной интенсивности) и степень двигательной активнос-

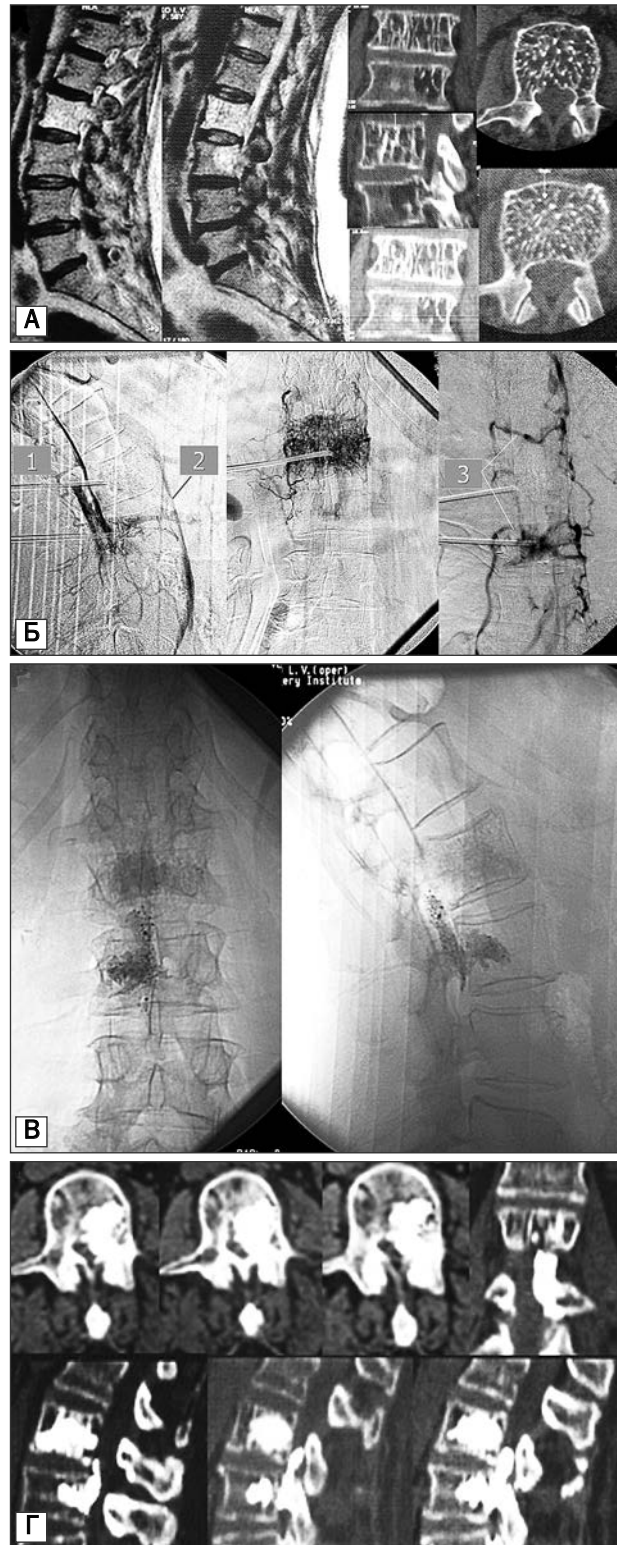


Рис. 6. Гемангиомы тел L_2 и L_3 позвонков: А — КТ и МРТ; Б — интраоперационная веноспондилография. Поэтапный двунаправленный дренаж из тела позвонка: 1 — контраст в эпидуральных венах; 2 — дренаж в нижнюю полую вену; 3 — межпозвоночные вены; В — интраоперационный снимок во время вертебропластики, виден выход цемента эпидурально; Г — КТ после операции. Выход костного цемента эпидурально вентролатерально слева

Таблиця 2
Осложнения по нозологическим формам, связанные с выходом ПММК

Осложнения	I группа (без венографии; n = 21)					II группа (с венографией; n = 27)				
	Гемангиомы	Метастатические опухоли	Остеопоротические переломы	Травматические переломы тел позвонков	Всего	Гемангиомы	Метастатические опухоли	Остеопоротические переломы	Травматические переломы тел позвонков	Всего
Распространение ПММК в эпидуральные вены	1	—	—	—	1	—	—	—	1	1
Распространение ПММК в латеральные паравертебральные вены	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—
Распространение ПММК в превертебральные венозные сплетения	1	1	—	—	2	—	—	—	—	—
Выход ПММК за замыкательные пластинки в полость диска	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—
Попадание ПММК в системные вены	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—
Попадание ПММК в венозное кровеносное русло	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—
Осложнений не было (уровни)	6	3	5	5	19	7	8	6	11	32
Всего уровней	8	5	7	6	26	7	8	6	12	33

ти больного по 5-балльной шкале (0 баллов — передвижение без трости, 1 балл — с тростью или костылями, 2 балла — с помощью инвалидной коляски, 3 балла — способность только самостоятельно сесть в кровати, 4 балла — лежачее положение). После операции вертебропластики интенсивность боли уменьшилась в среднем на 6,1 и 6,5 балла в группах I и II соответственно, двигательная активность увеличилась на 1,1 и 1,3 балла. Статистическая разница в клинических результатах между двумя группами была незначительной.

Обсуждение

Проникновение костного цемента в вены, дренирующие тело позвонка, является главным и наиболее распространенным осложнением пункционной вертебропластики. Так, по данным A. Perez-Higueras и соавт. (2002), на контрольных компьютерных томограммах после вертебропластики у 48 % больных обнаружен в том или ином количестве ПММК в эпидуральных венах. С. Vasconcelos и соавт. (2002) выявили выход костного цемента в небольшом количестве в паравертебральные вены у 16,6 % больных при доброкачественных процессах и у 18 % — при метастатических опухолях. Баллонная кифопластика — более щадящий метод, однако при его использовании также отмечены осложнения в виде попадания ПММК в венозные каналы. Так, по данным Lieberman (2001), разрывы баллона при кифопластике имели место в 20 % случаев, а вытекание ПММК — в 8,6 %.

Веноспондилография предложена как метод, позволяющий прогнозировать попадание костного

цемента в венозные дренажи тела позвонка и соответственно изменить технику вертебропластики для уменьшения риска попадания ПММК в венозные коллекторы [3]. Однако применение веноспондилографии перед вертебропластикой является спорным. Хотя большинство американских авторов применяют веноспондилографию, имеются сообщения, что с приобретением опыта необходимость в веноспондилографии отпадает. Так, W. Wong и соавт. (2002) сообщают, что опыт проведения 1500 вертебропластик позволил авторам отказаться от веноспондилографии. По мнению некоторых авторов, «малая информативность» веноспондилографии обусловлена выполнением вертебропластики на обычных электронно-оптических преобразователях с однопланарной флюороскопией. Качество такой веноспондилографии не позволяет проследить детали венозного кровотока в теле позвонка, выполнить серию снимков и выявить особенности системного венозного кровотока. Большинство авторов, выступающих против веноспондилографии, используют именно такие стандартные электронно-оптические преобразователи [12].

Качественно выполненная веноспондилография несомненно полезна для контроля размещения иглы внутри костных трабекул, оценки направления венозного оттока крови, обнаружения мест переломов кортекса тел позвонков. Кроме того, знание венозной анатомии позволяет хирургу уделить особое внимание этим особенностям в процессе инъекции костного цемента [10]. По данным авторов, в 99 % случаев веноспондилография оказалась полезной для прогнозирования направ-

лення выхода ПММК за пределы позвонка [10]. Интерес представляет работа J.R.Jr. Gaughen и соавт. (2002), которые изучали корреляцию выхода цемента за пределы тела с данными веноспондилографии. Авторы ничего не предпринимали, чтобы предотвратить нежелательный выход цемента. Выход цемента обнаружен на 52 % оперированных уровней. В целом выход цемента в 64 % случаев коррелировал с данными веноспондилограмм. 100 % совпадение выявлено для выхода цемента в паравертебральные и превертебральные венозные сплетения, в 33 % случаев данные веноспондилограмм коррелировали с выходом цемента за замыкательные пластинки, в 57 % — с эпидуральным выходом цемента.

Сообщается, что особенно полезны данные веноспондилографии при процессах, приводящих к нарушению венозной структуры тел позвонков, нарушающих задний кортекс тела позвонка, таких как гемангиомы, опухоли тел, травматические повреждения [15]. Некоторые авторы веноспондилографию рутинно не применяют, а используют ее в случаях риска выхода ПММК эпидурально — при опухолях позвонков, расположенных в задней части тела позвонка, опухолях с обильной васкуляризацией (гемангиомы, метастазы рака щитовидной железы и почки) [1]. Веноспондилографию используют также при остеопоротических или

травматических компрессионных переломах. Так, W.C.G. Peh и соавт. (2003) сообщают, что веноспондилография как нельзя лучше предсказывает выход цемента эпидурально через трещины тел позвонков, распространяющиеся на задний кортекс. Любые переломы тел позвонков чреваты переломом заднего кортекса тела позвонка и выходом ПММК эпидурально и требуют проведения веноспондилографии [3].

Согласно результатам наших исследований, веноспондилография позволяет не только предсказать нежелательный выход костного цемента в венозные дренажи тела позвонка, но и предотвратить такой выход. Так, в целом выход ПММК в венозные каналы в группе, где не проводили веноспондилографию, составил 26,9 %, а в группе, где ее проводили, — 3 %. Частота серьезных осложнений, обусловленных выходом ПММК, составила 3,8 и 0 % соответственно.

Выводы

Веноспондилография является, несомненно, важным диагностическим методом, позволяющим прогнозировать выход костного цемента в венозные дренажи тела позвонка. Базируясь на данных веноспондилографии, можно эффективно предотвратить нежелательный выход ПММК за пределы тела позвонка.

Литература

- Burton A.W., Rhines L.D., Mendel E. Vertebroplasty and kyphoplasty: a comprehensive review // *Neurosurg. Focus.*— 2005.— Vol. 18 (3).— P e1.
- Deramond H., Depriester C., Galibert P., Le Gars D. Percutaneous vertebroplasty with polymethyl-methacrylate: technique, indications, and results // *Radiol. Clin. North. Am.*— 1998.— Vol. 36.— P. 533—554.
- Gaughen J.R.Jr., Jensen M.E., Schweickert P.A. et al. Relevance of antecedent venography in percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteoporotic compression fractures // *Am. J. Neuroradiol.*— 2002.— Vol. 23.— P. 594—600.
- Hierholzer J., Fuchs H., Westphalen K. et al. Percutaneous vertebroplasty — the role of osseous phlebography // *Rofo.* — 2005.— Vol. 177 (3).— P. 386—392.
- Jensen M.E., Evans A.J., Mathis J.M. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects // *Am. J. Neuroradiol.*— 1997.— Vol. 18.— P. 1897—1904.
- Kallmes D.F., Jensen M.E. Percutaneous vertebroplasty // *Radiology.*— 2003.— Vol. 229.— P. 27—36.
- Lee B.J., Lee S.R., Yoo T.Y. Paraplegia as a complication of percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: A case report // *Spine.* — 2002.— Vol. 27 (19).— P. 419—422.
- Lieberman I.H., Dudeney S., Reinhardt M.K. et al. Initial outcome and efficacy of «kyphoplasty» in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures // *Spine.*— 2001.— Vol. 26.— P. 1631—1638.
- Mathis J.M., Barr J.D., Belkoff S.M. et al. Percutaneous vertebroplasty: a developing standard of care for vertebral compression fractures // *Am. J. Neuroradiol.*— 2001.— Vol. 22.— P. 373—381.
- McGraw J.K., Heatwole E.V., Strnad B.J. et al. Predictive value of intraosseous venography before percutaneous vertebroplasty // *J. Vasc. Interv. Radiol.*— 2002.— Vol. 13.— P. 149—153.
- McGraw J.K., Strnad B.T., Patzik S.B. et al. Carbon dioxide and gadopentetate dimeglumine venography to guide percutaneous vertebroplasty // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2000.— Vol. 23 (6).— P. 485—487.
- Peh W.C.G., Gilula L.A. Additional value of a modified method of intraosseous venography during percutaneous vertebroplasty // *Am. J. Roentgenol.*— 2003.— Vol. 180.— P. 87—91.
- Perez-Higueras A., Alvarez L., Rossi R.E. Percutaneous vertebroplasty: long-term clinical and radiological outcome // *Neuroradiology.*— 2002.— Vol. 44.— P. 950—954
- Rauschmann M.A., von Stechow D., Thomann K.D., Scale D. Complications of vertebroplasty // *Orthopade.* — 2004.— Vol. 33 (1).— P. 40—47.
- Tanigawa N., Komemushi A., Kariya S. et al. Intraosseous venography with carbon dioxide contrast agent in percutaneous vertebroplasty // *Am. J. Roentgenol.*— 2005.— Vol. 184 (2).— P. 567—570.
- Vasconcelos C., Gailloud P., Beauchamp N.J. et al. Is percutaneous vertebroplasty without pretreatment venography safe? Evaluation of 205 Consecutive Procedures // *Am. J. Neuroradiology.*— 2002.— Vol. 23.— P. 913—917.
- Villavicencio A.T., Burneikiene S., Bulsara K.R., Thramann J.J. Intraoperative three-dimensional fluoroscopy-based computerized tomography guidance for percutaneous kyphoplasty // *Neurosurg. Focus.*— 2005.— Vol. 18 (3).— P. e.3.
- Wong W., Mathis D.O., Mathis J. Is intraosseous venography a significant safety measure in performance of vertebroplasty? // *J. Vascular & Intervent. Radiology.*— 2002.— Vol. 13.— P. 137—138.

Є.І. СЛИНЬКО, О.М. ХОНДА, В.В. ВЕРБОВ

Пункційна перкутанна вертеброластика у лікуванні пухлин і патологічних переломів хребта

Мета — вивчення діагностичної цінності веноспондилографії і трансосальної системної венографії у передбаченні розповсюдження поліметилметакрилату у вени, які дрениують тіло хребця при пункційній перкутанній вертебропластиці.

Матеріали і методи. 48 хворим у період 2000—2009 рр. виконано вертеброластику грудного та поперекового відділів хребта з приводу гемангіом хребців, метастатичних пухлин, остеопоротичних і травматичних неускладнених переломів тіл хребців. Усього 48 хворим вертеброластику проведено на 59 рівнях, з них на 12 рівнях — двобічно. У 21 хворого групи I перед вертебропластикою венографічне дослідження не проводили (вертеброластику виконано на 26 рівнях). У 27 хворих групи II перед проведенням вертеброластики проведено веноспондилографію і трансосальну системну венографію (на всіх рівнях загалом проведено 33 веноспондилограми і виконано 33 вертеброластики тіл хребців).

Результати. Частота ускладнень у групі I становила 26,9 %, у II — 3 % (в одному випадку гемангіоми тіла хребця виявлено вихід контрасту епідурально внаслідок використання дуже рідкого кісткового цементу). У групі I мав місце один випадок ускладнень, які потребували додаткового оперативного втручання і стаціонарного лікування.

Висновки. Вертеброластику слід проводити після веноспондилографії, яка є важливим діагностичним методом, що дає змогу прогнозувати вихід кісткового цементу у венозні дренажі тіла хребця. Ґрунтуючись на даних веноспондилографії, можливо ефективно запобігти цьому ускладненню та повноцінно заповнити кістковим цементом тіло хребця.

Ключові слова: пухлини хребта, переломи хребта, пункційна перкутанна вертеброластика.

E.I. SLYNKO, A.N. KHONDA, V.V. VERBOV

Percutaneous vertebroplasty in treatment of tumors and pathological vertebrae fractures

The aim – to examine the effectiveness of vertebroplasty in the treatment of tumors and pathological fractures of the spine.

Methods and subjects. 48 patients during 2000–2009 were operated with vertebroplasty on the thoracic and lumbar spine in occasion of hemangiomas of vertebrae, metastatic tumors, osteoporotic and traumatic uncomplicated fractures of vertebrae. At 48 patients vertebroplasty was performed at 59 levels. Among them at 12 levels vertebroplasty was carried out bilateral. At 21 patients of I group before vertebroplasty venography studying was not performed (vertebroplasty was performed at 26 levels). At 27 patients of II group before performing vertebroplasty the systemic venography and intraosseous venography was carried out (at all levels it was performed 33 venospondylography and was executed 33 vertebroplasty).

Results. It is noted, that in the second group the percent of complications was appreciable low. In the first group it is 26.9 %, in the second – 3 % of complications. The only case in which the venography was performed and it was an exit of contrast epidural – a case with a hemangioma of a body of a vertebra in which liquid bone cement was used. A case with serious complications where the additional operative procedures and hospitalization was required presented in the first group.

Conclusions. Vertebroplasty should be conducted after venospondylography. Venospondylography is an important diagnostic method that allows to predict the yield of bone cement into the venous drainage of the vertebral body. Based on data venospondylography may effectively prevent the unwanted output of the bone cement outside the vertebral body and fully complete the bone cement.

Key words: spine tumors, vertebrae fractures, puncture percutaneous vertebroplasty



О.М. ГОНЧАРУК

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

Клінічні вияви гіпертензивних крововиливів у мозочок та стовбур мозку

Мета — вивчити клінічні вияви крововиливів у мозочок і стовбур мозку, що сталися на тлі артеріальної гіпертензії, для поліпшення діагностики та прогнозу у хворих з апоплексією.

Матеріали і методи. Проведено аналіз спостережень за 164 хворими з гіпертензивними крововиливами у мозочок та стовбур мозку. Переважали чоловіки — 84 (51 %). У 98 (60 %) хворих був крововилив у стовбур мозку, у решти — у мозочок. Тяжка форма артеріальної гіпертензії мала місце у 50 % хворих, помірний та високий артеріальний тиск — у кожного четвертого.

Результати. У більшості хворих (70 %) із крововиливами у стовбур мозку свідомість була порушена за типом сопора — коми, тоді як при крововиливах у мозочок такі порушення свідомості були у 48 %. Клінічна картина крововиливів у мозочок та стовбур мозку залежить від темпу геморагії, її об'єму та розташування щодо ліквороносних шляхів і розвитку гідроцефального синдрому, який виявлено у 68 (42 %) хворих. Відзначено блискавичну, гостру, підгостру та хронічну форми крововиливів у мозочок та стовбур мозку. Найчастіше крововиливи виникають в осіб чоловічої статі. Встановлено, що частота крововиливів в стовбур мозку більша порівняно з частотою крововиливів у мозочок.

Висновки. Церебелярностовбурові крововиливи на тлі артеріальної гіпертензії характеризуються тяжким клінічним перебігом та високою летальністю, але не є фатальними. Тяжкий стан хворих, часто з вітальними розладами та розвитком гідроцефального синдрому, потребує динамічного спостереження та лікування в спеціалізованих відділеннях, де за необхідності можуть бути виконані ургентні нейрохірургічні втручання. В діагностиці крововиливів у мозочок і стовбур мозку важливе значення мають динаміка клінічних виявів захворювання та дані додаткових нейровізуалізуючих досліджень (комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії).

Ключові слова: стовбур мозку, мозочок, крововилив, перебіг блискавичний, гострий, гіпертензія, гематома, оклюзійно-гідроцефальний синдром.

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є не тільки медичною, а й соціальною проблемою внаслідок їх поширення, тяжкості захворювання, високого рівня смертності та інвалідизації [1, 9, 10, 12, 14, 16].

Внутрішньочерепні крововиливи — це найтяжча форма ГПМК, яка характеризується не тільки високою поширеністю, смертністю, а й надзвичайно високою інвалідизацією, що потребує правильно організації надання медичної та спеціалізованої допомоги [3, 4, 5, 13]. У 2008 р. в Україні від внутрішньомозкових крововиливів (ВМК) померло 13 426 осіб [6]. Міжнародні дослідження свідчать про чітку тенденцію до збільшення ВМК, частка яких становить 15 % у структурі мозкових інсультів [7, 10, 14, 15, 17]. Летальність у гострий пе-

ріод геморагічного інсульту варіює від 38 до 93 % і в середньому в популяції становить 79,5 % [2, 7]. Протягом року від ВМК помирає 60 % осіб, а серед тих, хто вижив, лише 31 % стають функціонально незалежними через 3 міс після крововиливу [3, 5, 15, 16, 17].

Серед ВМК особливе місце займають спонтанні крововиливи у задню черепну ямку (ЗЧЯ), а саме в мозочок і стовбур мозку. Частота крововиливів у мозочок становить від 4 до 10 % усіх випадків мозкових геморагій. Кожен четвертий випадок крововиливу у мозочок поєднується з крововиливами у стовбур мозку, що визначає особливості клінічного перебігу, діагностику та прогноз захворювання [1, 8, 11].

Причин геморагій зазначеної локалізації багато, але основною вважають гіпертонічну хворобу

та дегенеративні зміни судин вертебро-базиллярного басейну. Важливе значення мають артеріальні аневризми, артеріо-венозні мальформації, ангіоми, телеангіктазії, алкоголь, тютюново-нікотинова інтоксикація та ін. [2, 7, 17].

Крововиливи у мозочок та стовбур мозку до застосування нейровізуалізуючих методів обстеження зазвичай були знахідкою під час патологоанатомічних досліджень. Клінічні вияви захворювання зіставляли з патологоанатомічними змінами і ретроспективно описували особливості клініки апоплексії в стовбур і мозочок [1, 11].

Аналіз морфологічних крововиливів у мозок засвідчив, що геморагії в мозочок мали місце в 4,1 % випадків, а в стовбур мозку — в 5,2 % [1, 11].

На підставі великого секційного матеріалу та його зіставлення з клінічним перебігом крововиливів у мозочок та стовбур мозку неврологи визначили основні клінічні вияви захворювання, можливості їх прижиттєвої діагностики та лікування [1, 2, 7, 10, 11].

Велику увагу крововиливам у мозочок та стовбур мозку приділяють нейрохірурги, оскільки нині є можливість хірургічного видалення гематом цієї локалізації [8, 11, 12].

Крововиливи у структури ЗЧЯ характеризуються різноманітними клінічними виявами, що залежить від темпу крововиливу. Розрізняють такі типи крововиливів: 1) блискавичний з раптовою втратою свідомості та ознаками незворотного порушення функцій стовбуру мозку; 2) гострий — зі швидким розвитком коматозного стану та клінічними ознаками розладу мозочкових функцій; 3) підгострий — з повільним розвитком порушень свідомості до рівня глибокого приглушення — сопору; 4) хронічний (псевдотуморозний) перебіг з ознаками сомналенності і порушенням мозочкових функцій.

Відповідно до тяжкості клінічного стану хворих крововиливи у мозочок та стовбур мозку можуть мати компенсований, субкомпенсований та декомпенсований перебіг [7, 8, 11].

У зв'язку з появою нейровізуалізуючих методик (комп'ютерної (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ)) та удосконаленням методів лікування крововиливи у мозочок та стовбур мозку вже не розглядають як фатальні, особливо на стадії клінічної компенсації та субкомпенсації.

Мета роботи — вивчити клінічні вияви крововиливів у мозочок і стовбур мозку, що сталися на тлі артеріальної гіпертензії, для поліпшення діагностики та прогнозу у хворих з апоплексією.

Матеріали і методи

Проаналізовано 164 спостереження над хворими з крововиливами у ЗЧЯ, в яких крововилив стався на тлі підвищеного артеріального тиску (тривала артеріальна гіпертензія або періодичні підйоми артеріального тиску).

Серед хворих було 84 (51 %) чоловіки і 80 (49 %) жінок.

У 70 (40 %) хворих крововилив стався на тлі вживання алкоголю, причому в більшості з них — при постійному надмірному вживанні алкоголю. 72 (86 %) чоловіки та 24 (30 %) жінки регулярно курили. 40 (25 %) хворих були віком від 30 до 40 років, 82 (50 %) — від 41 до 60 років, 14 (7 %) — віком понад 60 років.

Результати та обговорення

Під час госпіталізації в усіх хворих був підвищений артеріальний тиск: систолічний — 160—210 мм рт. ст., діастолічний — 90—120 мм рт. ст. У 98 (60 %) хворих переважав крововилив у стовбур мозку, у 66 (40 %) — у мозочок. Крововиливи в мозочок майже однаково часто мали місце у чоловіків та жінок — відповідно 34 та 32 випадки, тоді як крововиливи в стовбур переважали у чоловіків — 58 та 40.

Помірна артеріальна гіпертензія (систолічний тиск до 180 мм рт. ст.) була у 41 (25 %) хворого, високий артеріальний тиск (200—210 мм рт. ст.) — у 41 (25 %), тяжка гіпертонія (понад 210 мм рт. ст.) — у 82 (50 %). Більшість хворих (131 (80 %)) були госпіталізовані в клініку протягом перших 6 год після апоплексії в тяжкому та вкрай тяжкому стані. У кожного другого хворого (84 (52 %)) свідомість була порушена за типом сопору — коми: 70 % — з крововиливами в стовбур і 48 % — у мозочок.

На підставі результатів КТ, МРТ, операційних знахідок та даних секції крововиливи в мозочок були розподілені залежно від об'єму на такі групи: малі — до 10 мм, середні — 10—30 мм та великі — понад 30 мм. За локалізацією гематоми мозочку розташовувалися в корі, зубчастому ядрі та ніжках мозочку. У більшості хворих гематоми мали зубчастодентальну локалізацію.

Померло 87 (53 %) хворих. Хворі, госпіталізовані в тяжкому та вкрай тяжкому стані (3—6 балів за шкалою ком Глазго), померли протягом перших двох діб. Серед хворих, госпіталізованих у тяжкому та середньотяжкому стані (7—12 балів за шкалою ком Глазго), померло 65 %, а серед госпіталізованих у задовільному стані — 11 %.

У межах двох груп хворих із крововиливами в стовбур та мозочок летальність при мозочкових геморагіях становила ($53,7 \pm 15,0$) %, а при стовбурових — ($78,6 \pm 8,7$) %, $p < 0,001$.

Клінічна картина мозочкових крововиливів, як і крововиливів у стовбур мозку, дуже різноманітна і залежить від багатьох чинників, зокрема від локалізації та величини геморагії, прориву крові в шлуночкову систему, субарахноїдальний простір, рівня компресії стовбура мозку, його дислокації та порушення ліквороциркуляції як на рівні IV шлуночка, так і у базальних цистернах. При значних крововиливах у мозочок виникають компресія

стовбура мозку та порушення циркуляції спинно-мозкової рідини, тобто розвивається синдром оклюзійної гідроцефалії. Значно ускладнюється картина при мозочково-субарахноїдальному та/або мозочково-вентрикулярному крововиливах.

Синдром церебелярно-вентрикулярної геморагії характеризується блискавичним перебігом захворювання з раптовою втратою свідомості, блювотою, розладами зовнішнього дихання та системного кровообігу, домінуванням загально мозкових симптомів над вогнищевими, швидким розширенням зіниць, зниженням тонусу кінцівок, атонією, арефлексією. Такий перебіг спостерігали у 12 хворих з крововиливами у мозочок. Стан хворих у більшості випадків не давав змоги провести нейровізуалізуючі обстеження. Аналізуючи стан хворих з блискавичною формою церебелярного крововиливу відзначили, що вона може мати місце при гематомах як малого, так і великого розміру, часто ускладнюється проривом крові в стовбур мозку та IV шлуночок.

Гостра форма клінічного перебігу крововиливів у мозочок була у кожного третього і характеризувалася гострим початком, прогресуючим погіршенням стану хворих, швидким розвитком клінічної симптоматики ураження мозочку. Захворювання мало короткий (30—60 хв) продромальний період у вигляді головного болю, головокружіння, кохлеовестибулярних розладів, інколи порушення мови, загальної слабкості та хитання при ходьбі, який змінювався психомоторним збудженням, різким болем переважно в потиличній ділянці голови, виникненням адіадохокінезу, дискоординацією рухів, спонтанним горизонтальним ністагмом, різним стоянням очей.

Слід відзначити, що гостра форма спонтанних крововиливів у мозочок є динамічною і супроводжується інтенсивним головним болем, головокружінням, нудотою, блювотою та порушенням рівноваги тіла і координації рухів. Неврологічний дефіцит наростав протягом перших 2—3 год з швидким приєднанням пригнічення свідомості до сопору — коми, згасанням рефлексів, поглибленням розладів зовнішнього дихання та окуломоторними порушеннями.

Підгостру форму крововиливів у мозочок виявлено у кожного четвертого хворого. Вона характеризувалася більш повільними, ніж при гострій формі, і м'якими виявами загально мозкових симптомів та відсутністю грубих ознак стовбурових порушень. Поглиблення загально мозкових ознак та приєднання стовбурових порушень створює загрозу летального наслідку. У 7 з 10 хворих з таким розвитком захворювання поява різкого болю в потиличній ділянці голови, нудоти, блювоти на тлі статокординаторних порушень без грубої вогнищевієї симптоматики дала змогу діагностувати захворювання на ранній стадії.

Варіант хронічного перебігу спонтанної мозочкової геморагії був рідкісним — його виявлено всього у 5 хворих. Він характеризувався прихованим розвитком процесу з повільним наростанням загально мозкових та вогнищевих симптомів, чезреш що його ще називають «псевдотуморозним».

Із 98 хворих з крововиливами у стовбур мозку в 10 крововиливи були і в інші структури ЗЧЯ (у півкулі мозочку, шлуночки, субарахноїдально). Серед них переважали чоловіки (53 (54 %)). Із цієї групи хворих померло 58 (59 %). Найбільше було хворих середнього віку (від 45 до 59 років) — 55 (56 %). Більшість хворих (77 (78 %)) були госпіталізовані в тяжкому і вкрай тяжкому стані з порушенням свідомості від 9 до 3 балів за шкалою ком Глазго. У більшості випадків (76 (77 %)) захворювання виникало на тлі високого артеріального тиску: систолічний — 180—220 мм рт. ст., діастолічний — 90—120 мм рт. ст.

Крововиливи в стовбур мозку характеризувалися у 51 % хворих блискавичним, а у кожного п'ятого — гострим та підгострим перебігом, у решти хворих був псевдотуморозний перебіг. Першим симптомом захворювання у 71 (76 %) пацієнта було раптове порушення свідомості. Цьому передували головокружіння, нудота, блювота. У деяких випадках перед втратою свідомості виникали диплопія, геміпарез, гемігіпестезія, парез погляду. Швидко приєднувалося порушення свідомості та дихальні розлади. Характерною ознакою стовбурових крововиливів була рання гіпертермія (34 (35 %) спостереження).

У неврологічному статусі спостерігали зміну тонусу м'язів, двобічний міоз — у кожного третього, розширені зіниці — у кожного п'ятого, анізокорію — у кожного шостого, порушення реакції зіниць, зокрема відсутність реакції, — у кожного другого хворого. Патогномонічними для ураження стовбурових відділів були альтернуючі синдроми у кожного другого. Крововиливи локалізувалися у варолієвому мосту у 52 (53 %) хворих, у 22 (23 %) вони поширювалися на середній мозок та ніжки мозку, у 18 (18 %) — на довгастий мозочок, а у 6 (6 %) — поєднувалися із крововиливами в шлуночки мозку.

Локалізацію крововиливів встановлювали за даними КТ, МРТ, а у померлих — під час автопсії. Серед 48 померлих у 30 були гематоми стовбура мозку, а у 18 — тегментно-базиллярні крововиливи з характерним геморагічним просякненням як покришки, так і основи стовбура. Це були переважно особи старшого віку з дистрофічними змінами судин.

У 68 (42 %) хворих з крововиливами в мозочок і стовбур мозку виявлено гідроцефальний синдром різного ступеня вираженості, у 38 — прогресуючий оклюзійно-гідроцефальний синдром, з приводу чого проведено хірургічні втручання — дренажування шлуночків та видалення гематоми мозочку.

Крововиливи в мозочок та стовбур мозку не є рідкісною патологією і трапляються в осіб різного

віку, переважно — у людей середнього та старшого віку. Одним із основних чинників виникнення крововиливів у мозочок і стовбур мозку є артеріальна гіпертензія. Крововиливи виникають на тлі високого артеріального тиску при дистрофічно змінених судинах унаслідок тривалої гіпертензії та атеросклерозу. Суттєву роль у виникненні крововиливів відіграють алкогольна інтоксикація та тютюнокуріння, про що свідчать і дані літератури [2, 15, 16, 17].

Більшість хворих (96 (57 %) були віком понад 40 років. Згідно зі статистичними даними, співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі з віком змінюється: у віці від 40 до 49 років воно становить 1 : 1,1, від 50 до 59 років — 1 : 1,2, від 60 до 70 років — 1 : 1,6. Тобто, кількість жіночого населення в Україні з віком значно перевищує таку чоловічого. Геморагії в мозочок і стовбур мозку частіше бувають у чоловіків, оскільки вони частіше мають такі шкідливі звички, як тютюнокуріння та вживання алкоголю.

Крововиливи в мозочок і стовбур мозку характеризуються різноманітними клінічними виявами, які значною мірою залежать від величини та локалізації геморагії. Блискавичний та гострий перебіг крововиливів характеризується тяжким станом хворих, переважанням загально мозкових симптомів над вогнищевими і виникає найчастіше при прориві крові в шлуночки мозку та субарахноїдальний простір. При великих крововиливах у півкулі мозочку може виникати симптоматика компресії стовбура мозку, порушення ліквороциркуляції та розвиток гідроцефалії або оклюзивно-гідроцефального синдрому. Останній розвивається при крововиливах великих розмірів, при прориві крові в IV шлуночок, субарахноїдальний простір та при невеликих крововиливах з блокадою сильвієвого водопроводу та/або отвору Мажанді.

При крововиливах у стовбур мозку рано розвивається генералізоване порушення гемодинаміки у вигляді акроціанозу, артеріальної гіпертензії та брадикардії, які швидко змінюються гіпотензією, тахікардією, дихальними розладами. Така симптоматика характерна і для первинних крововиливів у стовбур мозку.

Спостереження в динаміці за хворими із крововиливами в ЗЧЯ має важливе значення для діаг-

ностики локалізації крововиливу і особливо розвитку оклюзивно-гідроцефального синдрому.

Для стовбурових крововиливів характерним є раптовий або швидкий розвиток коми, рання поява стовбурових симптомів, двобічні розлади рухової сфери, міоз, ністагм, розлади дихання на початку захворювання та швидке згасання рефлексів.

Для церебелярних геморагій типовими є головний біль, головокружіння, блювання, м'язова гіпотонія, симптом Гертвіга-Мажанді, а також дисоціація між тяжкістю стану та збереженням рухів кінцівок у найближчий час після апоплексії.

Крововиливи у стовбур мозку можуть бути як у вигляді гематом, так і у вигляді сегментно-базиллярних крововиливів з характерним геморагічним просякненням покривки і основи стовбура. Останні характерні для осіб старшого віку із зміненими судинами і зазвичай асоціюються з тяжким перебігом та несприятливим прогнозом.

Висновки

Артеріальна гіпертензія є частою причиною крововиливів у мозочок і стовбур мозку. Дегенеративно-дистрофічні зміни судин внаслідок артеріальної гіпертензії та супутнього шкідливого впливу алкогольної та тютюнової інтоксикації є основними чинниками у виникненні мозочково-стовбурової апоплексії. В осіб чоловічої статі крововиливи бувають частіше.

Клінічна картина мозочково-стовбурових крововиливів характеризується тяжким клінічним перебігом із ранніми розладами свідомості, порушенням стовбурово-мозочкових функцій і вітальними розладами.

У діагностиці крововиливів у мозочок і стовбур мозку важливе значення мають динаміка клінічних виявів захворювання та дані додаткових нейровізуалізуючих досліджень (КТ, МРТ).

Крововиливи в мозочок і стовбур мозку характеризуються високою летальністю. Хворі з гострим, підгострим та хронічним перебігом захворювання мають бути госпіталізовані в спеціалізовані нейрохірургічні відділення, оскільки вони потребують проведення інтенсивної терапії, а у кожного третього може розвинути оклюзивно-гідроцефальний синдром, що потребує невідкладного хірургічного втручання.

Література

1. Боголепов Н.К. Нарушения мозгового кровообращения в мозжечке: Многоотомное руководство по неврологии.— М.; Л., 1963.— Т. 4.— С. 291—303.
2. Варлоу Ч.П. и др. Инсульт: Практик. руководство для ведения больных: Пер. с англ. под ред. А.А. Скоромца, В.А. Скороумова.— СПб: Политехника, 1998.— 628 с.
3. Винничук С.М., Пустовая О.А., Прокопів М.М. и др. Внутримозговое кровоизлияние: факторы, определяющие тяжесть состояния и исход заболевания // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 5 (61) — С. 1—7.
4. Галкина Т.Н., Кондаков Е.Н. Эпидемиологические аспекты нетравматических внутримозговых кровоизлияний // Нейрохирургия.— 2000.— № 1—2.— С. 28—31.
5. Гуляев Д.В., Петренко О.Э., Гуляева М.В. Об организации борьбы с инсультом // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 8—22.
6. Жданова М.П., Зінченко О.М., Голубченков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби України в 2008 р / Міністерство охорони здоров'я України.— Харків, 2009.— 24 с.
7. Закарявичус Ж., Никифоров Б.М. Гипертонические кровоизлияния в мозжечок: диагностика и лечение // Нейрохирургия.— 2000.— № 4.— С. 22—28.

8. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин и др. Гематомы и скрытые сосудистые мальформации ствола мозга // Мед. визуализация.— 2001.— № 2.— С. 13—21.
9. Міщенко В.А. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 3—7.
10. Обливач А.А. Клінічні особливості нетравматичних крововиливів в задню черепну яму // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.— К., 2002.— Вип. 11 (3).— С. 417—423.
11. Педаченко Г.А., Пастушин І.П. Кровоизлияния в мозжечок.— К.: Здоров'я, 1975.— 95 с.
12. Поліщук М.Є. Роль громадських організацій в боротьбі з інсультом // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 2—4.
13. Поліщук М.Є., Зозуля І.С., Семьошкін Д.М та ін. Диференціальна діагностика пухлин головного мозку з інсультоподібним перебігом // Укр. мед. часопис.— 2002.— № 2 (28).— С. 36—40.
14. Скворцова В.И., Крылов В.В. Геморрагический инсульт: Практическое руководство.— М.: Геотар-Медис, 2005.— 160 с.
15. Brown D.L. Morgenstern stopping the bleeding in intracerebral hemorrhage // N. Engl. Med.— 2005.— Vol. 352 (8).— P. 828—830.
16. Fewel J.M., Thompson B.G. Jr., Hoff J.T. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review // Neurosurgery.— 2003.— Vol. 15 (5).
17. Keir S.L., Wardlaw J.M., Warlow C.P. Stroke epidemiology studies // J. Neurol.— 2002.— Vol. 249, N 9.— P. 1226—1231.

О.М. ГОНЧАРУК

Клинические проявления гипертензивных кровоизлияний в мозжечок и ствол мозга

Цель — изучить клинические проявления кровоизлияний в мозжечок и ствол мозга, произошедшие на фоне артериальной гипертензии, для улучшения диагностики и прогноза у больных с апоплексией.

Материалы и методы. Проведен анализ наблюдений за 164 больными с гипертензивными кровоизлияниями в мозжечок и ствол мозга. Преобладали мужчины (84 (51 %)). У 98 (60 %) больных было кровоизлияние в ствол мозга, у 66 (40 %) — в мозжечок. Тяжелая форма артериальной гипертензии была у 50 % больных, умеренное и высокое артериальное давление — у каждого четвертого.

Результаты. У большинства больных (70 %) с кровоизлияниями в ствол мозга сознание было нарушено по типу сопора-комы, тогда как при кровоизлияниях в мозжечок такие нарушения сознания были у 48 %. Клиническая картина кровоизлияний в мозжечок и ствол мозга зависит от темпа геморрагии, ее объема, отношения к ликворонесущим путям и развития гидроцефального синдрома, который имел место у 68 (42 %) больных. Отмечено молниеносную, острую, подострую и хроническую форму кровоизлияний в мозжечок и ствол мозга. Более часто кровоизлияния возникают у лиц мужского пола. Установлено, что кровоизлияния в ствол мозга бывают чаще, чем кровоизлияния в мозжечок.

Выводы. Церебеллярностволовые кровоизлияния на фоне артериальной гипертензии характеризуются тяжелым клиническим течением и высокой летальностью, но не являются фатальными. Тяжелое состояние больных, часто с витальными расстройствами и развитием гидроцефального синдрома, требует динамического наблюдения и лечения в специализированных отделениях, где при необходимости могут быть выполнены urgentные нейрохирургические вмешательства. В диагностике кровоизлияний в мозжечок и ствол мозга важное значение имеют динамика клинических проявлений заболевания и данные дополнительных нейровизуализирующих исследований (компьютерная и магнитно-резонансная томография).

Ключевые слова: ствол мозга, мозжечок, кровоизлияние, течение молниеносное, острое, гипертензия, гематома, окклюзионно-гидроцефальный синдром.

О.М. HONCHARUK

Clinical manifestations of hypertensive hemorrhage in cerebellum and brain stem

The aim – a clinical study of hypertensive hemorrhage in the brainstem and cerebellum to improve diagnosis and prognosis in patients with apoplexy.

Methods and subjects. The examination is based on an analysis of 164 patients with hemorrhages in the cerebellum – 84 (51 %) male and 80 (49 %) female. In 70 (40 %) hemorrhage occurred against the background of alcoholic intoxication, 86 % male patients and 30 % of women smoked regularly. In all 164 patients hemorrhage occurred against the background of high blood pressure.

Results. 70 % patients with hemorrhage in brain stem had soporose state conscious dysfunction while only 48 % patients with hemorrhage in cerebellum had the same state. Clinical manifestations of the hemorrhage depend on the hemorrhage speed, volume, position to liquor ways, hydrocephalic syndrome development that was present in 68 (42 %) patients. Four options are marked in the clinical course: fulminant, acute, subacute and chronic. Hemorrhages occur more often in males. It was noted that hemorrhages in the brainstem are more often than insult to the cerebellum.

Conclusions. Hemorrhages in the brainstem against the background of hypertension are characterized by severe clinical course and high mortality, but they are not fatal. Severe state of patients, often with vital disorders and hydrocephalic syndrome development, requires dynamic observation and treatment in specialized branches, capable of urgent neurosurgical interventions. Dynamic of clinical manifestations and neurovisual investigations (MRI) are of significant value in these disorders diagnostics.

Key words: brain stem, cerebellum, hemorrhage, fulminant course, acute, hypertension, hematoma, occlusion-hydrocephalic syndrome.



О.Р. ПУЛИК

Ужгородський національний університет

До питання причини постінсультних когнітивних порушень

Мета — встановити причину когнітивних порушень у хворих, які перенесли мозковий інсульт.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 42 хворих. Основну групу (11 чоловіків та 10 жінок) становили хворі, які перенесли ішемічний інсульт, верифікований за допомогою комп'ютерної томографії. У контрольну групу (14 чоловіків та 7 жінок) увійшли хворі, які перебували на лікуванні у невролога з приводу захворювань периферичної нервової системи та мали ознаки судинних захворювань. Середній вік хворих в основній групі становив $(54,8 \pm 3,2)$ року, в контрольній — $(51,6 \pm 5,6)$ року. Для дослідження когнітивного дефіциту використовували коротку шкалу психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), батарею тестів лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery — FAB), таблиці Шульте та тест малювання годинника.

Результати. За тестом MMSE пацієнти основної групи набрали в середньому $(28,6 \pm 1,4)$ бала, в контрольній — $(29,0 \pm 1,0)$ бал. За тестом FAB — відповідно $(16,7 \pm 0,3)$ та $(17,9 \pm 0,9)$ бала. Для заповнення таблиць Шульте в основній групі було використано в середньому $(43,1 \pm 0,01)$ с, а в контрольній — $(40,0 \pm 0,05)$ с. За тестом малювання годинника в основній групі пацієнти набрали в середньому $(7,2 \pm 0,07)$ бала, в контрольній — $(9,9 \pm 0,09)$ бала.

Висновки. Наявність когнітивних порушень у хворих основної групи, які перенесли мозковий інсульт, та відсутність ознак когнітивного дефіциту у хворих контрольної групи із судинними захворюваннями без мозкового інсульту в анамнезі дають підставу зробити висновок, що причиною когнітивного дефіциту у хворих основної групи є мозковий інсульт.

Ключові слова: когнітивні порушення, судинні захворювання, інсульт.

Початок XXI століття в Україні, як і у світі в цілому, характеризується сталим зростанням поширеності хвороб системи кровообігу. Зберігається високий рівень смертності від тяжкого ускладнення судинного ураження головного мозку — мозкового інсульту (MI). Лише 20—30 % хворих, які пережили MI, повертаються до роботи, решта залишаються залежними від сторонньої допомоги [1, 3, 4]. Хоча в останні десятиліття в економічно розвинених країнах світу проводяться масові заходи щодо запобігання цьому тяжкому ускладненню, тенденція до зростання частоти MI зберігається [13]. MI є не лише медичною, а й важливою соціально-економічною проблемою. В Україні щороку реєструють понад 100 000 MI. За даними МОЗ України, в 2008 р. MI вперше виявлено у 107 124 осіб, тобто у 282,9 осіб на 100 000 населення. Померло від MI 42 405 (39,6 %) хворих [4].

Деменція так само, як і MI, є хворобою старечого віку. Вік як для MI, так і для деменції є фактором

ризиком [2, 7]. MI збільшує ризик виникнення деменції [18]. У багатьох дослідженнях підтверджено той факт, що деменція в кілька разів частіше виникає в осіб, які перенесли MI, ніж у контрольній групі [5, 11—12, 14—15, 20]. Відразу після перенесеного MI частота когнітивних порушень є дуже високою, що підтвердили і наші попередні дослідження [6]. Рівень когнітивного дефіциту залежить від багатьох факторів: локалізації MI в стратегічній ділянці головного мозку, розміру зони ішемії, тривалості зниженої перфузії крові у відповідній ділянці головного мозку, від того, чи є лакунарний MI багатовогнищевим, чи має він підкіркову або кіркову локалізацію [12, 14—16, 19]. На швидкість виникнення когнітивного дефіциту впливають також рівень освіти, інтелектуальний стан хворого, когнітивний запас [19]. Чим вони нижче, тим швидше розвивається когнітивний дефіцит. Ризик розвитку деменції після перенесеного MI залишається висо-

ким впродовж багатьох років [8]. Деменцію, яка виникла у хворого після перенесеного МІ, називають постінсультною деменцією (ПІД), до якої відносять всі види деменції, виявлені у хворого після МІ незалежно від її причини [16]. ПІД та судинна деменція (СД) не є синонімами. ПІД є одним з різновидів СД, який має безпосередню причину виникнення деменції.

Деменція є фінальною стадією розвитку когнітивного дефіциту. Розрізняють кілька стадій/рівнів когнітивного дефіциту: легкий когнітивний дефіцит (ЛКД), помірний когнітивний дефіцит та грубі когнітивні порушення — власне деменція. Наявність у хворого ЛКД є чинником ризику розвитку деменції. Згідно з однією з гіпотез появи ПІД у багатьох хворих ще до виникнення МІ, в передінсультний період хвороби мали місце когнітивні порушення [9—10]. Прибічники цієї гіпотези намагаються ретроспективно оцінити передінсультний період хворого, який переніс МІ, за анамнезом, зібраним зі слів близьких, за допомогою спеціальних опитувальників, таблиць тощо. За їхніми даними, 16 % осіб віком понад 40 років, які перенесли інсульт, мали до інсульту когнітивні порушення.

Мета дослідження — встановити причину когнітивних порушень у хворих, які перенесли МІ.

Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети було обрано метод порівняння когнітивних функцій у хворих, які перенесли МІ, та хворих із судинними захворюваннями без МІ в анамнезі. Дизайн дослідження включав осіб обох статей, мешканців м. Ужгород та Ужгородського району старшої вікової групи (від 40 до 60 років), в яких ще не повинні мати місце когнітивні порушення. Враховуючи наші попередні дані, отримані при дослідженні когнітивних функцій у хворих в ранній постінсультний період, які свідчили про наявність протягом перших днів після МІ значного когнітивного дефіциту [6], нами для більшої валідності результатів дослідження були відібрані хворі після перенесеного МІ на етапі ранньої реабілітації (через 3 міс після МІ), без афатичних розладів. Клінічне дослідження проводили протягом 2007—2009 рр. на базі відділення судинної неврології Ужгородської центральної міської клінічної лікарні та відділкової клінічної лікарні станції Ужгород, які є клінічними базами Ужгородського національного університету.

Для дослідження когнітивного дефіциту використовували коротку шкалу психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), батарею тестів лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery — FAB), таблиці Шульте та тест малювання годинника.

Всі розрахунки проводили з використанням пакета статистичних програм «Статистика 2007».

У дослідженні взяли участь 42 хворих, яких було розподілено на дві групи по 21 особі. Основну

групу становили хворі, які перенесли МІ, верифікований за допомогою комп'ютерної томографії, контрольну — хворі, які перебували на лікуванні у невролога з приводу захворювань периферичної нервової системи, мали ознаки артеріальної гіпертензії, але не мали в анамнезі МІ. Характеристику груп наведено в табл. 1.

Усі хворі приймали гіпотензивну терапію: 87 % пацієнтів основної групи приймали гіпотензивні препарати регулярно, 13 % — за потребою. В контрольній групі гіпотензивні препарати регулярно приймали 36 % хворих, 45 % — курсами, 19 % — за потребою. Контролювали АТ в основній групі 68 % хворих, у контрольній — 27 %. На момент дослідження середній систолічний тиск в основній групі становив ($154,5 \pm 8,2$) мм рт. ст., діастолічний — ($93,2 \pm 5,6$) мм рт. ст., у контрольній групі — відповідно ($134,8 \pm 1,3$) та ($81,4 \pm 1,6$) мм рт. ст.

Результати та обговорення

Перед проведенням нейропсихологічних тестів нами було уточнено інтелектуальний рівень хворих основної групи. Середню освіту оцінили 1 балом, середню спеціальну — 2 балами, вищу — 3 балами. В основній групі середній рівень освіти становив ($2,1 \pm 0,7$) бала, а в контрольній — ($2,2 \pm 0,2$) бала.

Встановлено достовірність різниці ($p < 0,05$) між середніми значеннями для показників когнітивного дефіциту на момент дослідження за шкалами MMSE, FAB, таблицями Шульте та тестом малювання годинника (табл. 2).

Т а б л и ц я 1
Характеристика груп хворих

Показник	Чоловіки	Жінки	Разом
Основна група			
Кількість хворих	11	10	21
Вік, роки	$55,3 \pm 3,2$	$54,2 \pm 2,8$	$54,8 \pm 3,2$
Контрольна група			
Кількість хворих	14	7	21
Вік, роки	$50,8 \pm 5,2$	$52,1 \pm 5,1$	$51,6 \pm 5,6$

Т а б л и ц я 2
Рівень когнітивного дефіциту

Нейропсихологічні тести	Основна група	Контрольна група
MMSE, бали	$28,6 \pm 1,4$	$29,0 \pm 1,0$
FAB, бали	$16,7 \pm 0,3$	$17,9 \pm 0,9$
Таблиці Шульте, с	$43,1 \pm 0,01$	$40,0 \pm 0,05$
Малювання годинника, бали	$7,2 \pm 0,07$	$9,9 \pm 0,09$

Тест MMSE найчастіше використовують при скринінгових дослідженнях когнітивних функцій. У 3 осіб основної групи зафіксовано відповіді на рівні переддементного когнітивного дефіциту — 25—26 балів.

За даними тесту FAB виявлено наявність легкого когнітивного дефіциту в основній групі. Аналіз окремих відповідей засвідчив, що ознаки когнітивних порушень легкого ступеня мали 10 (47 %) хворих.

Порівняння часу, затраченого хворими обох груп на заповнення першого та останнього квадрата: в основній групі — відповідно ($36,2 \pm 0,06$) та ($50,1 \pm 0,02$) с, у контрольній — ($38,1 \pm 0,03$) та ($42,2 \pm 0,01$) с, виявило, що у контрольній групі

працездатність та швидкість зміни уваги при заповненні таблиць були вищими.

Тест малювання годинника в основній групі виявився найбільш показовим: 5 хворих за цим тестом набрали лише 4 бали, 8 — 6—7 балів. У контрольній групі лише в 2 пацієнтів було 9 балів, решта мали 10 балів.

Висновки

Наявність когнітивних порушень у хворих основної групи, які перенесли МІ, та відсутність ознак когнітивного дефіциту у хворих контрольної групи із судинними захворюваннями без МІ в анамнезі дають підставу зробити висновок, що причиною когнітивного дефіциту у хворих основної групи є МІ.

Література

1. Вінничук С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // Мистецтво лікування.— 2004.— № 5.— С. 8—15.
2. Дамулин І.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн.— 1999.— № 3.— С. 4—10.
3. Зозуля І.С., Боброва В.І. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в неврології // Укр. неврол. журнал.— 2006.— № 1.— С. 7—12.
4. Міщенко Т.С. Состояние неврологической службы в Украине. Проблемные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний: Доповідь на міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні питання захворювань периферичної нервової системи». — Харків, 2009.
5. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией.— Красноярск, 2007.— 104 с.
6. Пулик О.Р. Епідеміологія інсультів у Закарпатській області та когнітивні порушення в ранньому постінсультному періоді // Укр. неврол. журн.— 2009.— № 3.— С. 70—74.
7. Яхно Н.Н., Захаров В.Н. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврол. журн.— 2004.— № 1.— С. 4—8.
8. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia M. et al. Post-stroke dementia. Clinical features and risk factors // Stroke.— 2000.— Vol. 31.— P. 1494—1501.
9. Barba R., del Mar Morin M., Rodriguez-Romero R. Pre-stroke dementia // Cerebrovasc. Dis.— 2001.— Vol. 11.— P. 216—224.
10. Henon H., Durieu I., Lebert F. et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients // J. Neurol.— 2003.— Vol. 250.— P. 10—16.
11. Hoehstenbaeh J.D., den Otter R., Mulder T.W. Cognitive recovery after stroke – a 2-year follow-up // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 2003.— Vol. 84 (10).— P. 1499—1504.
12. Leys D., Henon H., Pasquier F. The role of cerebral infarcts in vascular dementia // Research and Practice in Alzheimer's Disease.— 2001.— Vol. 5.— P. 8—12.
13. 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.
14. Moroney J.T., Bagiella E., Desmond D.W. et al. Risk factors for incident dementia after stroke. Role of hypoxic and ischemic disorders // Stroke.— 1996.— Vol. 27.— P. 1283—1289.
15. Pahjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical developments of poststroke dementia // Stroke.— 1998.— Vol. 29.— P. 75—81.
16. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // J. Neurol.— 1997.— Vol. 244.— P. 135—142.
17. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W. et al. Cognitive function after stroke: a one-year follow-up study // Dement. Geriatr. Cogn. Disord.— 2004.— Vol. 18.— P. 138—144.
18. Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia // J. Neurol. Sci.— 2002.— Vol. 15.— P. 23—27.
19. Tatemichi T.K., Desmond D.V., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // Neurology.— 2000.— Vol. 54.— P. 1124—1131.
20. Voisin T., Rous de Feneyrols A., Pavy Le Traon A., Larrue V. Cognitive impairment after first lacunar stroke: clinical features and risk factors // Cerebrovasc. Dis.— 2002.— Vol. 13 (suppl. 3).— P. 69.

А.Р. ПУЛЫК

К вопросу причины постинсультных когнитивных нарушений

Цель — установить причину когнитивных нарушений у больных после перенесенного мозгового инсульта.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 42 больных. Основную группу (11 мужчин и 10 женщин) составили больные, перенесшие ишемический инсульт, верифицированный при помощи компьютерной томографии. В контрольную группу (14 мужчин и 7 женщин) вошли больные, которые находились на лечении у невролога по поводу заболеваний периферической нервной системы и имели признаки сосудистых заболеваний. Средний возраст больных в основной группе составил ($54,8 \pm 3,2$) года, в контрольной — ($51,6 \pm 5,6$) года. Для обследования когнитивного дефицита использовали короткую шкалу психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), батарею тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB), таблицы Шульте и тест рисования часов.

Результаты. По результатам теста MMSE пациенты основной группы набрали ($28,6 \pm 1,4$) балла и в контрольной — ($29,0 \pm 1,0$) балл. По тесту FAB — соответственно ($16,7 \pm 0,3$) и ($17,9 \pm 0,9$) балла. Для заполнения таблиц Шульте в основной группе понадобилось в среднем ($43,1 \pm 0,01$) с, а в контрольной — ($40,0 \pm 0,05$) с. По результатам теста рисования часов пациенты основной группы набрали в среднем ($7,2 \pm 0,07$) балла, а в контрольной — ($9,9 \pm 0,09$) балла.

Висновки. Наличие когнитивных нарушений легкой степени в основной группе и отсутствие признаков когнитивных нарушений в контрольной группе дают основание сделать вывод о том, что причиной когнитивного дефицита у больных основной группы является мозговой инсульт.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, сосудистые заболевания, инсульт.

O.R. PULYK

Analysis of the stroke associated cognitive impairments

The aim – to investigate the cause of the cognitive impairments in stroke patients by comparison the cognitive functions in stroke patients and patients with vascular disorders without stroke history.

Methods and subjects. We examined 42 patients. The main group consisted of 21 patients with stroke confirmed by MRI (11 males and 10 females), the control group consisted of 21 patients with symptoms of vascular disorders treated by neurologist because of peripheral nervous system disorders (14 males and 7 females). Average age of the patients in the main and control group was 54.8 ± 3.2 and 51.6 ± 5.6 respectively. Average age of the male and female patients in the main group was 55.3 ± 3.2 and 54.2 ± 2.8 and in the control group 50.8 ± 5.2 and 52.1 ± 5.1 respectively. To assess the cognitive impairments we used Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Shultz tables and Clock Drawing test (CDT).

Results. The MMSE test score was 28.6 ± 1.4 points in the main group and 29.0 ± 1.0 points in the control group. The average score in FAB was 16.7 ± 0.3 in the main group and 17.9 ± 0.9 in the control group. To complete the test of Shultz tables patients from the main group needed 43.1 ± 0.01 seconds and patients from the control group – 40.0 ± 0.05 seconds. In the CDT five patients from the main group scored only 4 points, eight patients scored 6–7 points and the average score was 7.2 ± 0.07 . Most patients from the control group performed good at the CDT, the average score was 9.9 ± 0.09 .

Conclusions. Due to the detection of the cognitive impairments in stroke patients and no cognitive dysfunction in patients with vascular disorders without stroke history, we conclude that the main cause of the cognitive impairments in the main group was stroke.

Key words: cognitive impairment, vascular disease, stroke.



В.С. ГОЙДЫК¹, Н.А. ГУМЕНЮК²,
Н.С. ГОЙДЫК¹, А.И. ГОЖЕНКО³

¹Одесский областной центр по профилактике
и борьбе со СПИДом

²Одесская городская клиническая больница № 11

³ГП «Украинский научно-исследовательский
институт медицины транспорта», Одесса

Клинические особенности заболеваний нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов и больных в стадии СПИДа

Цель — изучение особенностей течения и характерных неврологических проявлений менингоэнцефалита у ВИЧ-позитивных пациентов и у больных в стадии СПИДа.

Материалы и методы. Проанализированы 70 случаев менингита и менингоэнцефалита у ВИЧ-позитивных пациентов, проходивших стационарное лечение в Одесском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом.

Результаты. Установлено, что наличие изучаемых заболеваний значительно отягощало состояние пациентов и ухудшало прогноз, о чем свидетельствует высокая летальность. Также изучены распределение по полу, возрасту, наличие характерных клинических данных, их соответствие результатам инструментального обследования.

Выводы. У больных с ВИЧ-инфекцией менингит/менингоэнцефалит протекают на фоне нескольких оппортунистических инфекций, что затрудняет выбор тактики лечения. ВИЧ-инфицированные пациенты с минимальными жалобами, позволяющими заподозрить поражение ЦНС, должны подвергаться углубленному обследованию (компьютерная или магнитно-резонансная томография, серологическое исследование сыворотки крови и спинномозговой жидкости) для возможно ранней диагностики менингитов/менингоэнцефалитов. Наличие характерных клинических симптомов, патогномичных для синдрома приобретенного иммунодефицита, даже при отсутствии эпидемиологических предпосылок в анамнезе, служит показанием к проведению специфического обследования на ВИЧ-инфекцию, что необходимо учитывать при дотестовом консультировании.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, менингит, менингоэнцефалит, очаговая симптоматика, иммуносупрессия.

Заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, так называемая ВИЧ-инфекция, приобретает массовое распространение во всем мире и создает не только угрозу личной, общественной, государственной безопасности, но и угрозу существованию человечества. Без преувеличения можно сказать, что ВИЧ-инфекция сегодня является глобальной проблемой современности. Это выдвигает борьбу с ВИЧ-инфекцией на одно из первых мест как важнейшую медико-биологическую, социально-экономическую и даже политическую задачу в интересах защиты прав и законных интересов населения [1, 6].

Согласно данным системного мониторинга Украинского центра по профилактике и борьбе со СПИДом, по состоянию на 01.01.2008 г. в Украине

зарегистрировано 122 314 случаев заражения ВИЧ. Однако эпидемиологические исследования показывают, что истинная распространенность ВИЧ в нашей стране, по данным разных авторов, в несколько раз выше официальных данных за счет невыявленных лиц [1, 5]. Это требует пересмотра критериев диагностики данного заболевания и проведения обследования для определения антител к ВИЧ у относительно благополучных в отношении факторов риска пациентов и повышенной настороженности врачей общей практики, в том числе невропатологов [8, 9].

Согласно результатам исследований отечественных и зарубежных ученых, неврологические осложнения возникают у 50—90 % больных СПИДом, причем в 10 % случаев они бывают пер-

вым клиническим проявлением заболевания. Это делает изучение клинических особенностей инфекционных поражений нервной системы особенно актуальным [4].

Недостаточно исследованными остаются вопросы неврологических проявлений, характера течения заболевания и структурных изменений головного мозга при вторичных поражениях ЦНС, особенно при энцефалитах и менингоэнцефалитах, у ВИЧ-инфицированных лиц [2, 3].

Энцефалит (менингоэнцефалит) был и остается тяжелым заболеванием даже у лиц с нормальным иммунным статусом. У больных с иммунодефицитом клинические проявления и течение энцефалитов и менингоэнцефалитов могут значительно отличаться от классических. Это может вызывать определенные затруднения в диагностике и выборе тактики лечения данной патологии [3, 7]. Кроме того, часто клиника энцефалита наслаивается на имеющееся у пациента ВИЧ-ассоциированное поражение нервной системы, тем самым еще более усугубляя прогноз заболевания [4, 9].

Цель работы — изучение особенностей клинического течения и характерных неврологических проявлений менингоэнцефалитов у ВИЧ-инфицированных лиц.

Полученные данные помогут расширить представление о патогенезе менингоэнцефалитов на фоне ВИЧ-инфекции, уточнить наиболее существенные критерии диагностики и план лечебно-профилактических мероприятий. В свою очередь, разработка четких алгоритмов и более высокая эпиднастороженность врачей позволит улучшить раннюю диагностику и дифференциальную диагностику наиболее частых нейроинфекций, развившихся на фоне глубокого иммунодефицита, вызванного ВИЧ.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе стационара Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, где накоплен опыт работы с ВИЧ-позитивными пациентами. В период с 2006 по 2008 год включительно в стационарное отделение было госпитализировано 1204 пациента, из них 949 человек выписано, 255 — умерли.

Нами были подробно изучены 70 случаев энцефалитов (менингоэнцефалитов) у больных ВИЧ-инфекцией, которые находились в этот период на лечении в стационарном отделении Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Объем исследований включал оценку анамнеза заболевания (период от появления первых симптомов заболевания до установки диагноза, срок верификации ВИЧ-инфекции, путь инфицирования), объективное клиническое и неврологическое обследование, в том числе наличие и характер очаговой симптоматики, менингеальных симптомов, степень интоксикационного синдро-

ма. Также проведены биохимические исследования крови и ликвора, иммунологическое обследование (уровень CD4 Т-лимфоцитов, качественная и количественная оценка антител к оппортунистическим инфекциям). У 43 пациентов выполнено визуализационное исследование головного мозга (компьютерная (КТ) и/или магнитно-резонансная (МРТ) томография).

Из 70 пациентов 47 (67,1 %) выписаны с улучшением или переведены в другие лечебные учреждения, 23 (32,9 %) — умерли в клинике. Среди обследованных мужчин было 51 (72,8 %), женщин — 19 (27,2 %). Возраст пациентов — от 19 до 59 лет, средний возраст — $(35,8 \pm 8,7)$ года.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ показал, что патология ЦНС составляет значительную долю в структуре заболеваний, зарегистрированных у больных, проходивших лечение в ОЦПБ СПИД в 2006—2008 гг. (табл. 1).

Помимо высоких показателей распространенности вышеуказанных заболеваний, обращает на себя внимание тот факт, что удельный вес менингитов и менингоэнцефалитов значительно выше среди умерших пациентов, видимо, наличие этих заболеваний отягощает тяжесть течения и ухудшает прогноз заболевания, что служит дополнительным мотивом для углубленного изучения упомянутых заболеваний.

По данным анамнеза установлено, что инфицирование ВИЧ в 36 (51,4 %) случаях произошло парентеральным путем при употреблении инъекционных наркотиков и в 34 (48,6 %) — половым путем, то есть удельный вес группы потребителей инъекционных наркотиков значительно уменьшился и в то же время возросла актуальность полового пути передачи. Этот факт заслуживает отдельного внимания, так как свидетельствует о вступлении эпидемии ВИЧ-инфекции в новую фазу, а именно — фазу распространения вируса иммунодефицита среди социально благополучных слоев населения [5]. Половой путь передачи более актуален для женщин (табл. 2), что соответствует данным мировой литературы.

Этиология менингитов/менингоэнцефалитов установлена в 36 (51,4 %) случаях, в остальных случаях она осталась невыясненной, большей частью по объективным причинам: краткость пребывания

Т а б л и ц а 1
Структура патологии ЦНС

Нозология	Выписанные (n = 949)	Умершие (n = 255)
ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия	559 (58,9 %)	160 (62,7 %)
Менингит/менингоэнцефалит	60 (6,3 %)	130 (51 %)

в стационаре, невозможность провести обследование на оппортунистические инфекции, КТ головного мозга либо МРТ в связи с тяжестью состояния больного.

Среди случаев с известной этиологией преобладало токсоплазменное поражение головного мозга (20 % от общего числа исследованных больных и 38,9 % — от числа больных с установленной этиологией заболевания), второе место занимала криптококковая инфекция (соответственно 15,7 и 30,6 %). У 6 пациентов установлена туберкулезная этиология менингоэнцефалита (8,6 и 16,7 %). Цитомегаловирусный энцефалит обнаружен у 5 больных (7,1 и 13,9 %) (табл. 3).

У 34 (48,6 %) пациентов менингоэнцефалит был первым СПИД-индикаторным заболеванием. 61 (87,1 %) больной, по данным иммунологического

Таблица 2
Пути передачи ВИЧ-инфекции

Пол	Парентеральный	Половой
Мужчины (n = 51)	31 (60,8 %)	20 (39,2 %)
Женщины (n = 19)	5 (26,3 %)	14 (73,7 %)

Таблица 3
Этиология поражения головного мозга у ВИЧ-позитивных пациентов

Этиология	Выписанные больные	Умершие пациенты	Всего
<i>Toxoplasma gondii</i>	14	0	14
<i>Cryptococcus</i>	7	4	11
<i>Mycobacteria tuberculosis</i>	4	2	6
Cytomegalovirus	4	1	5
Неуточненная	18	16	34
Всего	47	23	70

Таблица 4
Неврологические симптомы у ВИЧ-инфицированных пациентов

Симптомы	Количество больных
Общемозговые	70 (100 %)
Корковые	21 (30 %)
Подкорково-стволовые	6 (8,6 %)
Смешанные	7 (10 %)
Отсутствие очаговой симптоматики	36 (51,4 %)

обследования, имел менее 200 кл./мл CD4 лимфоцитов, что указывает на длительный срок инфицирования, в среднем, не менее 8 лет. Длительность симптомов заболевания значительно варьировалась — от 10 дней до 12 месяцев.

Больные имели различную степень тяжести: от средней до крайне тяжелой, 23 (32,9 %) случая закончились летальным исходом.

Менингеальный симптомокомплекс носил выраженный характер только у 25 (35,7 %) пациентов, у 24 (34,3 %) — симптомы были маловыраженными и у 21 (30 %) — отсутствовали (при достоверных изменениях в спинномозговой жидкости).

Визуализационные методы обследования (КТ и МРТ головного мозга) были проведены у 43 (61,4 %) больных, при этом выявлены следующие изменения: единичные очаги — у 18 (41,9 %) пациентов, множественные — у 16 (37,2 %), явления энцефалопатии — у 9 (20,9 %). Одной из характерных особенностей было то, что только у 60 % обследованных имеющиеся на КТ или МРТ очаговые изменения головного мозга топографически соответствовали неврологическому дефициту. В целом у пациентов наблюдалась как очаговая, так и общемозговая симптоматика (табл. 4).

Общемозговой симптомокомплекс был достаточно разнообразным (когнитивные нарушения, появление судорожных припадков, психических расстройств, слабость, дезориентация, острый психоз, спутанность сознания, кома) и зависел от многих факторов, в частности от длительности, этиологии заболевания, тяжести состояния больного.

Таким образом, заболевания ЦНС у больных СПИДом являются частой сопутствующей патологией, а в ряде случаев — первым грозным осложнением тяжелой иммуносупрессии. В их структуре преобладают менингиты и менингоэнцефалиты, в большинстве случаев специфической этиологии, а также ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия. Среди особенностей протекания энцефалитов и менингоэнцефалитов у ВИЧ-позитивных пациентов следует назвать несоответствие тяжести состояния результатам клинических и лабораторных исследований, что усложняет диагностику данной группы заболеваний.

Выводы

У больных с ВИЧ-инфекцией нередко отмечается избыточное количество симптомов, не характерных для одной нозологической формы, а также признаки нескольких оппортунистических инфекций (кандидозной, цитомегаловирусной, токсоплазменной, туберкулезной), что затрудняет выбор тактики лечения.

Сложность дифференциальной диагностики менингитов и менингоэнцефалитов усугубляется наличием у пациентов сопутствующей патологии, в том числе патогенетически не связанной с ВИЧ.

ВИЧ-инфицированные пациенты с минимальными жалобами, позволяющими заподозрить поражение ЦНС, должны подвергаться углубленному обследованию (КТ, МРТ, серологическое исследование сыворотки крови и спинномозговой жидкости) для возможно ранней диагностики менингитов/менингоэнцефалитов.

Наличие характерных клинических симптомов, патогномоничных для синдрома приобретенного иммунодефицита, даже при отсутствии эпидемиологических предпосылок в анамнезе, служит показанием к проведению специфического обследования на ВИЧ-инфекцию, что необходимо учитывать при дотестовом консультировании.

Литература

1. Гойдик Н.С., Гойдик В.С., Шухтін В.В., Гоженко А.І. Огляд епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області // Одес. морський вісн.— 2009.— № 3.— С. 48—52.
2. Гоженко А.І., Гойдик В.С., Гойдик Н.С., Гуменюк Н.А. Некоторые аспекты этиологии менингоэнцефалитов у больных СПИДом // IX читання ім. В.В. Підвисоцького: Матер. наук. конф., 20—21 травня 2010 р.— Одеса, 2010.— С. 114—115.
3. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Диагностика и лечение пораженной нервной системы у ВИЧ-инфицированных и при первичном и вторичном нейроСПИДе: Метод. рекомендации.— Донецк, 2001.— 47 с.
4. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Нейроспид как одна из актуальнейших проблем современной практической неврологии // Практикующему неврологу.— 2006.— № 5 (9).
5. Лісецька В.І. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції/СНІДу та здійснення держсанепіднагляду в Одеській області // Інфекційний контроль.— 2007.— № 2.— С. 18—21.
6. Минаева С.В. ВИЧ-инфекция / Под ред. Шкарина В.В.— Н. Новгород: НГМА, 2006.— 190 с.
7. Наказ МОЗ України № 182 від 13.04.2007р. Про затвердження клінічного протоколу діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків.
8. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. и др. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение.— М.: Медицина, 2000.— 489 с.
9. Яковлев Н.А., Жулёв Н.М., Слюсарь Т.А. НейроСПИД. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе: Учеб. пособие.— М.: Мед. информ. агентство, 2005.— 278 с.

В.С. ГОЙДИК, Н.А. ГУМЕНЮК, Н.С. ГОЙДИК, А.І. ГОЖЕНКО

Клінічні особливості захворювань нервової системи у ВІЛ-позитивних пацієнтів та хворих у стадії СНІДу

Мета — вивчення особливостей перебігу та характерних неврологічних проявів менингоенцефаліту у ВІЛ-позитивних пацієнтів та хворих у стадії СНІДу.

Матеріали і методи. Проаналізовано 70 випадків менингіту та менингоенцефаліту у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які проходили стаціонарне лікування в Одеському обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.

Результати. Встановлено, що наявність захворювань, що вивчалися, значно обтяжувала стан пацієнтів та погіршувала прогноз, про що свідчить висока летальність. Також було вивчено розподіл хворих за статтю, віком, наявність характерних клінічних даних та їхню відповідність результатам інструментального дослідження.

Висновки. У хворих з ВІЛ-інфекцією менингіт/менингоенцефаліт перебігають на тлі кількох опортуністичних інфекцій, що ускладнює вибір тактики лікування. ВІЛ-інфіковані пацієнти з мінімальними скаргами, які дають підставу запідозрити ураження ЦНС, мають пройти поглиблене обстеження (комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, серологічне дослідження сироватки крові і спинномозкової рідини) для якомога ранньої діагностики менингітів/менингоенцефалітів. Наявність характерних клінічних симптомів, патогномонічних для синдрому набутого імунodefіциту, навіть за відсутності епідеміологічних передумов в анамнезі, є показанням до проведення специфічного обстеження на ВІЛ-інфекцію, що необхідно враховувати під час дотестового консультивання.

Ключові слова. ВІЛ-інфекція, менингіт, менингоенцефаліт, вогнищева симптоматика, імуносупресія.

V.S. GOYDYK, N.A. GUMENYUK, N.S. GOYDYK, A.I. GOZHENKO

Clinical peculiarities of nervous diseases at HIV-positive patients and patients in the stage of AIDS

The aim – to study clinical peculiarities and characteristic of neurological displays of encephalitis at the HIV-positive patients and patients in the stage of AIDS.

Methods and subjects. 70 cases of meningitis and meningoencephalitis at HIV-positive patients, passing stationary treatment in the Odessa regional center on a prophylaxis and fight against AIDS, were analyzed.

Results. The presence of the diseases considerably burdened the state of patients, worsened a prognosis, caused lethal outcome. Also the distribution of patients according to sex, presence of typical clinical data, their accordance to the results of instrumental examination, was studied.

Conclusions. HIV-positive patients demonstrated the opportunistic diseases manifestations, that caused difficulties for treatment method choice. The HIV-positive patients with minimum cerebral semiology should have detailed examination (MRI, serologic examination of blood serum and spinal liquor) in order to diagnose meningitis and meningoencephalitis. The presence of typical clinical symptoms, pathognomonic for AIDS are indications for special HIV examination that should be considered while pre-test consultations.

Key words: HIV-infection, meningitis, meningoencephalitis, local semiology, immunosuppression.



Л.А. ДЗЯК, Е.В. МИЗЯКИНА,
Е.С. ЦУРКАЛЕНКО, В.М. СУК

Днепропетровская государственная
медицинская академия

Современные подходы к холинергической фармакотерапии посттравматических когнитивных нарушений

Изучено влияние препарата Альмер (донепезил) у 30 больных с посттравматическими когнитивными нарушениями. Период наблюдения и лечения составил 3 мес. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии препарата Альмер на исследуемые нейропсихологические функции. Препарат рекомендован к применению для улучшения внимания и памяти у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в восстановительный период. Препарат Альмер (донепезил) имеет удовлетворительный уровень безопасности, высокий комплаенс.

Ключевые слова: посттравматические когнитивные нарушения, Альмер, донепезил, холинергическая фармакотерапия.

Когнитивные нарушения являются одним из наиболее частых психоневрологических осложнений черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и имеют большое значение для развития отдаленных последствий травмы. Наиболее частые из них — поведенческие нарушения, снижение скорости обработки информации, расстройства внимания, памяти, речи, коммуникативной функции, нарушения исполнительной функции [9, 10].

Известно, что каждая из когнитивных функций нарушается в результате прямого повреждения элементов коры, подкорковых структур, ствола мозга и аксонов, соединяющих данные структуры, поддерживаются эти нарушения развившимся нейрхимическим дефицитом. Несмотря на то, что нарушения когнитивных функций при ЧМТ до конца не изучены, роль системы ацетилхолина в формировании когнитивного дефицита при данной патологии установлена [11, 14].

Нарушение продукции ацетилхолина происходит остро и в комбинации с избытком других медиаторов (глутамата, катехоламинов, серотонина) способствует нарушению когнитивных функций, в том числе внимания и памяти, характерному для острого периода травмы.

В связи с этим наиболее оправданным методом активации холинергических процессов в мозге у больных с когнитивным дефицитом на сегодняшний день является применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ). Высокая токсичность неселективных ИАХЭ (физостигмин, такрин) привела к созданию селективных ИАХЭ (донепезил, ривастигмин), рассматриваемых в настоящее время как препараты выбора в терапии когнитивных нарушений. Среди них наибольшую доказательную базу с точки зрения эффективности и безопасности применения имеет донепезил — пиперидиновое производное, селективно и обратимо ингибирующее ацетилхолинэстеразу, обладающее высокой и избирательной тропностью к тканям головного мозга. В отличие от других селективных ИАХЭ донепезил является сугубо ИАХЭ, не влияющим на другие звенья холинергической медиации, вследствие чего его фармакологические и клинические эффекты можно считать более прогнозируемыми, что априори повышает безопасность проводимой терапии [1, 3].

Цель работы — изучить влияние препарата Альмер (донепезил) у больных с посттравматическими когнитивными нарушениями.

Матеріали и методи

Обследовано 30 пацієнтів, перенесших 6 мес назад тяжелу ЧМТ.

Для виключення впливу вікових факторів вік хворих був обмежений 60 роками. Період спостереження і лікування склав 3 міс. В дослідження не були включені пацієнти з раніше перенесеними психічними захворюваннями, а також з ознаками загострення хронічних терапевтичних захворювань.

Згідно протоколу надання медичної допомоги, включаючим комплекс лікувально-діагностичних заходів, були застосовані загальноклінічні, неврологічні, нейропсихологічні і нейровізуалізаційні методи дослідження (МРТ, ЕЕГ). В процесі дослідження детально вивчалися скарги, пред'явлювані пацієнтами, їх відповідність об'єктивним неврологічним симптомам.

Для діагностики і оцінки тяжкості когнітивного дефіциту використовували Кратку шкалу оцінки психічного статусу (шкала Фольштейна, 1975). Об'єм і концентрацію уваги вивчали за результатами корекційної проби Бурдона. Для об'єктивізації порушень пам'яті і уточнення особливостей множинних порушень був використаний набір тестів, що складаються з методик, предметом дослідження яких є вербальна, оперативна, зрительна пам'ять. Для кількісної характеристики ступеня вираженості множинних порушень використана 4-бальна шкала: 0 балів — порушення відсутні, 1, 2 і 3 бали — відповідно легке, помірне і важке порушення [4, 5, 7, 8].

Препарат Альмер призначали амбулаторно в дозі 5 мг один раз в день в перший місяць з наступним збільшенням дози до 10 мг один раз в день.

Обробку результатів здійснювали методами описової статистики з використанням стандартного математичного забезпечення ПК, в частині програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel.

Результати и обговорення

У даній групі пацієнтів домінуючими симптомами були головний біль, головний біль, підвищена втомибельність, неможливість зосередитися, порушення пам'яті і погіршення настрою.

Результати оцінки неврологічного статусу виявили наявність астено-невротического, пірамідного, вестибуло-атактичного синдромів, а також синдрому когнітивних порушень, являючогося ведучим у даній категорії хворих.

Оцінка когнітивного дефіциту за шкалою MMSE у пацієнтів з важкою ЧМТ в реабілітаційний період представлена в табл. 1.

Середній бал за шкалою MMSE склав $21,6 \pm 0,19$, що свідчить про деменцію легкої ступеня вираженості, а також про домінування

зниження концентрації уваги і порушень пам'яті в структурі загального когнітивного дефіциту.

Дані про вираженість порушень уваги (проба Бурдона) на фоні терапії препаратом Альмер представлені в табл. 2.

В результаті дослідження функції концентрації уваги було виявлено її значуще зниження. Через 3 міс відзначено статистично незначуще покращення даного показника.

Дані про ступінь вираженості порушень вербальної, оперативної і зрительної пам'яті у хворих з важкою ЧМТ (реабілітаційний період) на фоні терапії препаратом Альмер представлені в табл. 3. В частині, при дослідженні слухоречевої пам'яті збільшувався об'єм безпосереднього вироблення ($p < 0,001$), об'єм відстроченого вироблення ($p < 0,01$), знизилася вплив гетерогенної інтерференції ($p < 0,05$), збільшилася ефективність запам'ятовування двох фраз відстрочено ($p < 0,01$), також збільшувався об'єм оперативної пам'яті ($p < 0,05$) і безпосереднього запам'ятовування при дослідженні зрительної пам'яті ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про позитивний вплив препарату Альмер на досліджувані нейропсихологічні функції. Так, під впливом донепезилу на ведучі механізми розвитку когнітивної недостатності відбувається:

1) підвищення синаптичної концентрації ацетилхоліну в результаті зменшення його розпаду, що сприяє активації рецепторно-ефекторних процесів в холінергічному синапсі і, відповідно, нормалізації функцій мозку,

Таблиця 1

Характеристика загального когнітивного дефіциту за шкалою MMSE у пацієнтів з важкою ЧМТ (реабілітаційний період)

Показатель	Бали
Орієнтування	$7,9 \pm 0,08$
Восприяття	$2,5 \pm 0,1$
Концентрація уваги	$2,9 \pm 0,3$
Пам'ять	$2,1 \pm 0,17$
Річ	$6,2 \pm 0,10$
Загальний бал	$21,6 \pm 0,19$

Таблиця 2

Вираженість порушень уваги (проба Бурдона) на фоні терапії препаратом Альмер

Показатель	До лікування	Через 3 міс лікування
Об'єм	$720 \pm 10,0$	$801 \pm 0,1$
Концентрація	$0,64 \pm 0,11$	$0,79 \pm 0,11$

Таблиця 3

Динамика вираженості порушень вербальної, оперативної та зрительної пам'яті у больних з тяжелою ЧМТ (восстановительний період) на фоні терапії препаратом Альмер

Показатель	До лікування	Через 3 міс лікування
Уменьшение объема непосредственного воспроизведения	1,3 ± 0,2	0,8 ± 0,1*
Уменьшение объема отсроченного воспроизведения	1,5 ± 0,2	1,0 ± 0,1*
Влияние гомогенной интерференции	1,2 ± 0,15	1,1 ± 0,15
Влияние гетерогенной интерференции	1,4 ± 0,2	1,0 ± 0,1*
Уменьшение объема оперативной памяти	1,15 ± 0,25	0,9 ± 0,3*
Эффективность запоминания последовательности информации	1,2 ± 0,55	1,1 ± 0,45
Эффективность запоминания 2 фраз непосредственно	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2
Эффективность запоминания 2 фраз отсрочено	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,1*
Запоминание сюжетов	0,5 ± 0,15	0,4 ± 0,25
Объем непосредственного запоминания (зрительная память)	1,0 ± 0,15	0,8 ± 0,05*
Объем отсроченного воспроизведения (зрительная память)	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,005

* Статистически значимая связь между исходными показателями и показателями через 3 месяца терапии.

опосредуемых холинергическими воздействиями, в первую очередь когнитивных процессов;

2) нормализация нейромедиаторного дисбаланса в ЦНС и, в частности, устранение гиперактивности глутаматергических процессов;

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

Таким образом, донепезил имеет комплекс сопутствующих фармакологических эффектов, играющих важнейшую роль в реализации его многогранного нейропротекторного действия [1, 2, 6, 12].

Выводы

Препарат Альмер (донепезил) рекомендован к применению для улучшения внимания и памяти у пациентов с тяжелой ЧМТ в восстановительный период.

Препарат Альмер (донепезил) имеет удовлетворительный уровень безопасности, высокий комплаенс, возможность длительного амбулаторного применения.

Рекомендуемая доза препарата Альмер (донепезил) при тяжелой ЧМТ в восстановительный период — 5 мг 1 раз в сутки в течение первого месяца с последующим увеличением дозы до 10 мг 1 раз в сутки.

Литература

- Бурчинский С.Г. Современные подходы к холинергической фармакотерапии синдрома мягкого когнитивного снижения // Укр. неврол. журн.— 2008.— № 3.— С. 81—85.
- Левада О.А. Болезнь Альцгеймера: от патогенеза до современных стратегий модифицирующей терапии // НейроNews.— 2006.— № 1.— С. 18—22.
- Левин О.С. Принципы долговременной терапии деменции // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 24.— С. 1772—1779.
- Леонтьев А.Н. и др. Практикум по психологии.— М.: Изд-во МГУ, 1972.— 247 с.
- Лурия А.Р. Нейропсихология памяти.— М.: Медицина, 1974.— Т. 2.
- Маньковский М.Б., Бачинська Н.Ю. та ін. Сучасні підходи до лікування хвороби Альцгеймера // Актуальні проблеми когнітивних порушень при старінні: Мат. наук.-практ. семінару (Київ, 20—21 квітня 2006 р.).— К., 2006.— С. 52—73.
- Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии.— М.: Медицина, 1970.— 250 с.
- Шестопалова Л.Ф. Нарушения высших психических функций и личности у больных с различными формами сосудистых заболеваний головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра психол. наук.— К., 1993.— 46 с.
- Arciniegas D., Adler L., Topkoff J. et al. Attention and memory dysfunction after traumatic brain injury: cholinergic mechanisms, sensory gating, and a hypothesis for further investigation // Brain Inj.— 1999.— 13.— P. 1—13.
- Arciniegas D.B., Held K., Wagner P. Cognitive impairment following traumatic brain injury // Curr. Treat. Options Neurol.— 2002.— 4.— P. 43—57.
- Arciniegas D.B., Topkoff J., Silver J.M. Neuropsychiatric aspects of traumatic brain injury // Curr. Treat. Opt. Neurol.— 2000.— 2.— P. 169—186.
- Gauthier S., Emre M. et al. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors // Curr. Med. Res. Opin.— 2003.— Vol. 19.— P. 707—714.
- Mendez M.F., Cummings J.L. Dementia.— Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003.— 654.
- Povlishock J.T., Christman C.W. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts // J. Neurotrauma.— 1995.— 12.— P. 555—564.

Л.А. ДЗЯК, К.В. МІЗЯКІНА, О.С. ЦУРКАЛЕНКО, В.М. СУК

Сучасні підходи до холінергічної фармакотерапії посттравматичних когнітивних порушень

Вивчено вплив препарату Альмер (донепезил) у 30 хворих з посттравматичними когнітивними порушеннями. Період спостереження і лікування становив 3 міс. Отримані результати свідчать про позитивний вплив препарату Альмер на досліджувані нейропсихологічні функції. Препарат рекомендовано до застосування для поліпшення уваги і пам'яті у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою у відновний період. Препарат Альмер (донепезил) має задовільний рівень безпечності, високий комплаєнс.

Ключові слова: посттравматичні когнітивні порушення, Альмер, донепезил, холінергічна фармакотерапія.

L.A. DZYAK, Ye.V. MIZYAKINA, Ye.S. TSURKALENKO, V.M. SUK

Modern approaches to cholinergic pharmacotherapy of posttraumatic cognitive impairments

Almer (donepesyl) medicine effect has been analyzed in 30 patients with posttraumatic cognitive impairments. Duration of the observation and treatment was 3 months. Findings have indicated positive effect of Almer on neuropsychological functions. This medication is recommended to use in order to improve attention and memory in patients with severe cranial trauma during recovery period. The medication Almer (donepesyl) demonstrates adequate level of safety, high compliance.

Key words: posttraumatic cognitive impairments, Almer, donepesyl, cholinergic pharmacotherapy.

Л.С. ЧУТКО

Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

Тики у детей. Основные направления лечения*

В этиопатогенезе тиков важную роль играют генетические и иммунные механизмы, перинатальная патология, а также психосоциальные факторы. Всегда следует иметь в виду возможность воздействия нескольких факторов, влияющих друг на друга.

В 90 % случаев тики начинаются в возрасте от 3 до 15 лет. Наиболее часто они появляются в 6—8 лет и могут учащаться в пубертатном периоде. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что в 8,5 % случаев заболевание появилось после первых дней пребывания в школе («тики первого сентября»). Поход ребенка в школу совпадает с четвертым возрастным кризисом — кризисом семи лет [Л.С. Выготский, 1983]. Частой стрессовой ситуацией, при которой ребенок должен адаптироваться к новым условиям и занятиям, была смена коллектива: детский сад — школа. Заболевание достигает своего апогея в возрасте 10 лет [J. Leckman, 1997]. В 50 % случаев тики исчезают к 14 годам. Они могут появиться и в зрелом возрасте, хотя при этом в анамнезе часто имеются указания на эпизоды заболевания в детстве. Среди больных с тиками в 4—6 раз преобладают лица мужского пола [B. Kadesjo, C. Gillberg, 2000].

Тики значительно усиливаются под влиянием эмоциональных стимулов — тревоги, страха, смущения. Заболевание носит волнообразный характер с периодами улучшения и обострения. У детей, например, период улучшения может наблюдаться во время каникул.

Отличительной чертой тиков является их непреодолимый характер. По словам пациентов: «Пытаться предотвратить появление тиков — все равно что пытаться прервать чихание». Любая попытка подавить их усилием воли неизбежно ведет к нарастанию напряжения и тревоги, а насильственное совершение желаемой двигательной реакции приносит моментальное облегчение. Лица, предрасположенные к тикам, часто приобретают новые привычки, глядя на других больных тиками, и жалуются при этом, что болезнь носит «инфекционный» характер. Необходимо отметить, что при расспросе врача о тиках гиперкинезы у пациента могут усилиться.

По частоте задействованных групп мышц тики идут в порядке убывания от верхней части лица к нижним конечностям, причем наиболее распространенным является моргание, затем следуют тики нижней части лица, шеи и плеч и далее — туловища и конечностей. Полученные нами данные свидетельствовали о том, что наиболее частыми тиковыми гиперкинезами в наблюдаемой группе являлись моргание и поднятие бровей. Во многих случаях у пациента отмечалось одновременно несколько тиков.

Характер и локализация гиперкинезов зависят от предшествовавшего заболевания. Так, мигание появляется после конъюнктивита, шмыганье носом — после ринита.

Тики часто сочетаются с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). В таких случаях у детей отмечаются проявления школьной дезадаптации: низкая успеваемость и плохое поведение. Гиперкинезы часто осложняются обсессивно-компульсивными расстройствами в виде стереотипных навязчивых мыслей, образов (обсессий) и навязчивых действий (компульсий). Необходимо отметить, что дети с тиками характеризуются повышенным уровнем тревожности.

В 10-м пересмотре международной классификации болезней (МКБ-10) выделены основные виды тиков: F95.0 — транзиторные тики, сохраняются не более 12 месяцев; F95.1 — хронические моторные (двигательные) или вокальные (голосовые) тики, длятся более 12 месяцев; F95.2 — синдром Жилиа де ля Туретта (СТ) — комбинирование множественных моторных тиков и одного или более вокальных тиков.

Диагностика и лечение

Клиническая диагностика тиков чаще всего не вызывает затруднений. Она основана на характерном течении болезни и картине тика. Поскольку тик часто может не проявляться во время врачебного осмотра, первостепенное значение имеет анамнез. Вариабельность количественных и качественных характеристик тиковых гиперкинезов затрудняет их клиническую оценку и измерение.

* Практика педиатра.— 2007, сентябрь

Чутко Леонід Семенович, д. мед. н., лікар-невролог, завідувач Центру нейротерапії і лабораторії відновлення сенсорних систем 197376, м. Санкт-Петербург, вул. Акад. Павлова, 9

При електроенцефалографічному дослідженні, проведенному нашими співробітниками, у дітей с тиками виявляються неспецифічні патологічні зміни: велика кількість повільних хвиль, переважно тета-діапазона, слабка вираженість або відсутність регулярного альфа-ритма, зміна форми альфа-коливань (деформованість, заостреність або роздвоєність вершин). Подібні зміни можуть бути викликані порушенням фронтостриарних відношень, функціональною незрілістю головного мозку, лежачою в основі даного захворювання. Наряду з вищезгаданими змінами часто реєструються затяжні генералізовані пароксизми тета- і дельта-хвиль, що виникають в часі гіпервентиляції і тривають після завершення проби.

Основними завданнями лікування тиків у дітей є покращення соціальної адаптації і зменшення гіперкінезів. Слід прагнути не до повного відсутності гіперкінезів, що іноді недостижимо, а до їх значущого зменшення. Лікування тиків краще проводити в амбулаторних умовах, так як госпіталізація може посилити тики. На жаль, іноді тики виявляються толерантними до лікування. Часто після значущого покращення можуть виникнути рецидиви.

Слід уникати виключати незвичайні негативні і позитивні подразники. Тики часто посилюються в часі перегляду телевізійних передач, особливо при вимкненому електричному світлі. Проблема в тому, що яскраве мерцаюче світло здатне провокувати зміни біоелектричної активності головного мозку. Тому перегляд телевізійних передач дітям з тиками повинен бути максимально обмежений в часі 1—1,5 місяця. Такі ж обмеження стосуються комп'ютерних ігор. Не слід акцентувати увагу дитини на тиках, одергивати його, так як це сприяє невротизації і посилює тики.

Комплексність лікування передбачає велику роль психотерапевтичних і психокорекційних методик. Рациональна психотерапія в таких випадках ґрунтується на роз'ясненні пацієнту і (або) його батькам доброякісності існуючих у нього симптомів. Лікарям необхідно чітко і доступно викласти дитині суть його захворювання. Впродовж лікування необхідно підбадьорювати хворого, внушати йому віру в себе, формувати і підтримувати його почуття власної цінності. Це важливо, так як більшість пацієнтів з тиками не впевнені в собі і вразливі.

В терапії тиків ефективно використовуються методи біологічної зворотної зв'язки (БОС), пред-

ставляючі собою комплекс процедур, при проведенні яких пацієнту за допомогою ланки зовнішньої зворотної зв'язки на базі комп'ютерної техніки надається інформація про поточний стан управляємої фізіологічної функції. Проведені нами дослідження свідчать про високу ефективність електроенцефалографічної БОС з збільшенням потужності альфа-ритма (альфа-тренінг) при лікуванні тиків.

Фармакотерапія тиків

При лікуванні тиків необхідно дотримуватися ступінчастого підходу, в відповідності з яким терапія починається з найбільш «м'яких» препаратів, що характеризуються мінімумом побічних ефектів. В подальшому при необхідності здійснюється поступовий перехід до більш «сильних» препаратів, використання яких, на жаль, супроводжується небажаними ускладненнями. Їх застосування слід починати з малих доз, з поступовим підвищенням дози.

У хворих з переходячими тиками краще обмежитися препаратами гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Так, дуже широко при лікуванні тиків використовується Пантогам (компанія ПІК-ФАРМА, Росія). По фармакологічним властивостям Пантогам схожий з ГАМК і пантотеновою кислотою. Механізм дії обумовлений прямим впливом Пантогама на ГАМК_B-рецепторно-каналний комплекс. Препарат володіє ноотропним і противосудорожним дією. Пантогам підвищує стійкість мозку до гіпоксії і впливу токсичних речовин, стимулює анаболічні процеси в нейронах, поєднує помірне седативне дію з м'яким стимулюючим ефектом, зменшує моторну збудливість, активує умовну і фізичну працездатність. Пантогам швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту і проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Пантогам випускається в таблетках по 0,25 г і в формі 10% сиропу. Пантогам приймають всередину після їди. Для дорослих разова доза становить 2,5—10 мл (0,25—1,0 г), щодня доза — 15—30 мл (1,5—3,0 г). Для дітей разова доза становить 2,5—5 мл (0,25—0,5 г), щодня доза — 7,5—30 мл (0,75—3,0 г). Курс лікування становить 1—2 міс. Застосування Пантогама дозволяє посилити увагу і зменшити надмірну активність у дітей з супутніми проявами СДВГ.

Якщо дана терапія виявляється неефективною (частіше при хронічних тиках), використовують транквілізатори. В лікуванні синдрому Туретта велику роль грають нейролептичні засоби.

Стаття надана ПП «Капітал»

Результаты ретроспективного когортного анализа безопасности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2*

В феврале 2007 г. Американская ассоциация сердца опубликовала официальное заключение о применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при наличии скелетно-мышечной боли у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска ишемической болезни сердца. Согласно этому документу в тех случаях, когда ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота (АСК), трамадол или краткосрочный прием наркотических анальгетиков не обеспечивают контроль симптомов у указанной категории пациентов, следующим шагом является назначение неацетилированных салицилатов, затем — не-селективных НПВП и НПВП с умеренной селективностью относительно циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и лишь при их неэффективности — высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2. Также отмечается, что на каждом из этих этапов необходимо уравновешивать риск и пользу терапии, используя АСК и ингибиторы протонной помпы (ИПП) для минимизации риска тромботических осложнений и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) соответственно. В 2005 г. Американская коллегия ревматологии внесла в свое руководство следующую поправку: «Соотношение польза/риск у специфических ингибиторов ЦОГ-2 позволяет продолжить их применение в США, однако пациенты должны быть проинформированы о потенциальном сердечно-сосудистом риске». Хотя все НПВП ассоциируются со схожими сердечно-сосудистыми рисками, некоторые средства, по всей видимости, являются более безопасными, чем другие.

Вопрос о взаимосвязи между приемом ингибиторов ЦОГ-2 и повышением риска инфаркта миокарда (ИМ) впервые возник после подведения итогов исследования VIGOR, в котором частота ИМ в группе рофекоксиба была достоверно выше, чем напроксена, в связи с чем исследователи предположили наличие у последнего кардиопротективных свойств. В нескольких последующих ретроспектив-

ных исследованиях был подтвержден кардиопротективный эффект напроксена, в то время как в других нет. Метаанализы P.M. Kearney и соавт. (2006) и P. McGettigan и соавт. (2006) показали, что напроксен является кардионейтральным препаратом. В проспективном исследовании TARGET напроксен ассоциировался с достоверно меньшей частотой сердечно-сосудистых событий (в том числе, ИМ в 5 раз) по сравнению с лумиракоксибом. Еще два рандомизированных проспективных исследования — APPROVe и APC — продемонстрировали повышение сердечно-сосудистого риска при применении высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба и целекоксиба по сравнению с плацебо. Эти данные четко указывают на повышение сердечно-сосудистого риска при применении высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, однако остается неясным, являются ли сердечно-сосудистые побочные реакции «классовым эффектом» этих препаратов или нет.

Этодолак — НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 *in vitro* и *in vivo*, характеризующийся благоприятным профилем гастроинтестинальной безопасности. Его кардиотоксичность была оценена в двух ретроспективных исследованиях. В исследовании случай — контроль, проведенном D.H. Solomon и соавт. (2002), оценивали риск ИМ при приеме ряда НПВП. Его результаты относительно оценки сердечно-сосудистого риска на фоне лечения этодолаком, который принимали 93 пациента, были неоднозначны — относительный риск (ОР) составил 1,28 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,0—1,64). В когортном исследовании S.P. Motsko и соавт. (2006) оценивали риск ИМ, связанного с приемом этодолака, у ветеранов в течение трехлетнего периода. Риск ИМ был достоверно выше у пациентов, принимавших целекоксиб и рофекоксиб, по сравнению с напроксеном и не повышался при приеме этодолака. Авторы отметили значительное повышение риска у лиц, принимавших целекоксиб или рофекоксиб

* Здоров'я України. Неврологія.— 2010, червень.— № 2.

За матеріалами: Warner J.J., Weideman R.A., Kelly Kevin C. et al. The risk of acute myocardial infarction with etodolac is not increased compared to naproxen: a historical cohort analysis of a generic COX-2 selective inhibitor // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.— 2008.— 13 (4).— P. 252—260.

более 180 дней, а также у пациентов старше 65 лет. Таким образом, было показано, что по степени кардиоваскулярного риска этодолак отличается от других селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Цель данного исследования — оценка потенциальной кардиотоксичности этодолака у мужчин пожилого возраста (пациентов клиник для ветеранов) с исходно высоким кардиоваскулярным риском.

Методы

В ретроспективном когортном исследовании оценивали риск ИМ при применении этодолака по сравнению с напроксеном, в качестве положительного контроля использовали селективные ингибиторы ЦОГ-2 — целекоксиб и рофекоксиб в дозах, традиционно назначаемых в клинической практике. Участниками исследования были мужчины — пациенты медицинского центра для ветеранов г. Далласа (США), которые:

- получали этодолак ≥ 800 мг/сут, напроксен ≥ 1000 мг/сут, целекоксиб ≥ 200 мг/сут или рофекоксиб $\geq 12,5$ мг/сут в период между 1 октября 1998 г. и 30 сентября 2004 г.;
- не принимали при этом другие НПВП за исключением АСК.

Критериями исключения служили: сепсис, тромбоз легочной артерии, травма, острая почечная недостаточность, длительная некардиогенная гипотензия (например, ЖКК), приступы остановки сердца неишемического генеза, употребление стимуляторов или кокаина.

Пациентов с повышением уровня кардиальных ферментов или застойной сердечной недостаточностью включали в исследование только при наличии других признаков ишемии миокарда (стенокардия покоя, признаки ишемии на ЭКГ, коронарная реваскуляризация).

Результаты

38 601 пациент принимал исследуемые препараты с 1 октября 1998 г. до 30 сентября 2004 г. Средний возраст участников исследования составил 58 ± 13 лет. Из анализа были исключены данные 343 пациентов, которые принимали исследуемые препараты недостаточно длительно или дополнительно применяли другие НПВП. Из оставшихся 38 258 больных 25 656 принимали этодолак, 16 276 — напроксен, 2997 — целекоксиб, 2828 — рофекоксиб. 8423 пациента использовали более одного исследуемого НПВП в виде монотерапии в течение 6-летнего периода исследования.

В исследуемой когорте ($n = 38 258$) у 1693 пациентов было отмечено повышение уровня тропонина, креатинкиназы МВ или установлен диагноз ИМ. У 36 из них медицинская документация была неполной, в связи с чем пациенты были исключены из исследования. Диагноз ИМ был подтвержден у 426 пациентов, из них 100 принимали ис-

следуемые НПВП в течение 3 дней перед госпитализацией по поводу ИМ.

Частота ИМ в расчете на одного пациента в год была наименьшей в группе напроксена (0,28 %), в группе этодолака она составила 0,39 %, целекоксиба — 0,46 %, рофекоксиба — 0,61 %. Различия между группами по нескорректированному показателю частоты ИМ были статистически достоверны только между группами рофекоксиба и напроксена ($p = 0,04$).

С помощью метода логистической регрессии было установлено, что достоверными независимыми предикторами ИМ были: ИМ в анамнезе ($p < 0,01$), возраст ≥ 50 лет ($p < 0,01$), ИБС ($p < 0,01$), прием рофекоксиба ($p = 0,04$) и целекоксиба ($p = 0,03$). Применение этодолака не ассоциировалось с достоверным увеличением риска ИМ по сравнению с напроксеном (ОР 1,32; 95 % ДИ 0,81—2,16, $p = 0,27$). В то же время прием рофекоксиба (ОР 2,16; 95 % ДИ 1,04—4,35; $p = 0,04$) и целекоксиба (ОР 2,18; 95 % ДИ 1,09—4,46) сопровождался статистически достоверным увеличением риска ИМ по сравнению с напроксеном. Связь между длительностью приема НПВП и увеличением риска ИМ не была установлена.

Post-hoc анализ, проведенный методом логистической регрессии, показал, что применение этодолака в группе лиц, перенесших ранее ИМ, не ассоциируется с повышением риска повторного ИМ (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,12—2,1), в то время как прием высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба и рофекоксиба) увеличивал риск повторного ИМ в 4,26 раза (95 % ДИ 1,17—15,6). У пациентов без ИМ в анамнезе не было отмечено достоверного повышения риска повторного ИМ при применении любого из исследуемых НПВП.

Обсуждение и выводы

Проведенное исследование показало, что кардиоваскулярный риск при применении этодолака сопоставим с таковым напроксена, в то время как при использовании таких высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, как рофекоксиб и целекоксиб, он достоверно выше. Однако post-hoc анализ показал, что повышение риска ИМ в группе терапии высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 является результатом неоднородности группы, то есть наличия пациентов с и без ИМ в анамнезе. Так, назначения селективных ингибиторов ЦОГ-2 следует избегать у больных, перенесших ИМ, в то время как у лиц без ИМ в анамнезе прием препаратов этой группы может не сопровождаться повышением кардиоваскулярного риска.

В данном исследовании наименьший риск ИМ был отмечен в группе напроксена. Однако не следует забывать, что напроксен ассоциируется с более высоким риском ЖКК или перфорации желудочно-кишечного тракта по сравнению с селектив-

ними інгібіторами ЦОГ-2. Мінімізувати ризик найбільш важливих побічних ефектів НПВП і високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 — ЖКК і кардіотоксичності — можна з допомогою застосування етодолака. В ряду досліджень було показано, що етодолак рідше, ніж неселективні НПВП, викликає гастроінтестинальні ускладнення (T.D. Warner і соавт., 1999; D.H. Neustadt, 1997;

R.A. Weideman і соавт., 2004), але в той же час не асоціюється з підвищенням ризику ІМ, про що свідчать результати як проведеного раніше (S.P. Motsko і соавт., 2006), так і поточного дослідження. Таким чином, етодолаку слід надавати перевагу у пацієнтів з підвищеним ризиком асоційованих з НПВП гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ускладнень.

Адаптований переклад Наталії Мищенко

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте отримувати «Український неврологічний журнал» у 2010 році, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 156, передплатний індекс 96474; вартість одного номера 21 гривня 76 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, 8а
 Редакція «Українського неврологічного журналу».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.

Анкета читача

Прізвище, ім'я, по батькові _____

Спеціальність, науковий ступінь, звання _____

Місце роботи, посада _____

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) _____

Телефон _____ Електронна адреса (e-mail) _____



Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
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:																	

Дата здійснення операції: _____

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
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:																	

Заява на переказ готівки

Квитанція

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 напрямі.

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 перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3—5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути ідентичними.

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 рісочками 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 розміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерело, 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, всі 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.