

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 3 (24)
2012

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»
2012

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)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

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)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Т. І. Негрич (Львів)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 1-ВР від 07.09.2012 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. 13,95
Замовлення № 0312N
Наклад – 2100 прим.
Формат 60 × 84/8
Папір крейдований, друк офсетний
Підписано до друку 17.09.2012 р.

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

(44) 465-30-83, 278-46-69, 406-29-13

E-mail: vitapol@i.com.ua

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

© Український неврологічний журнал, 2012 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2012

Передплатний індекс 96474

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

9 Деменции нейродегенеративного происхождения (подходы к диагностике и лечению)

Т.Н. СЛОБОДИН

Dementia of neurodegenerative origin (diagnostic and treatment approaches)
T.N. SLOBODIN

ЛЕКЦІЇ

20 Тремор (клиника, синдромология и терапия)

В.Л. ГОЛУБЕВ

Tremor (clinics, syndromes, therapy)
V.L. GOLUBEV

ОГЛЯДИ

28 Клініко-інструментальні методи моніторингу активності демієлінізуювального процесу при розсіяному склерозі

Т.О. КОБИСЬ

Clinical instrumental methods of demyelination process activity monitoring in multiple sclerosis
T.O. KOBYS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

34 Клінічні детермінанти якості життя хворих на розсіяний склероз

Г.В. ГУДЗЕНКО

Clinical determinants of life quality in patients with multiple sclerosis
G.V. GUDZENKO

41 Эффективность противопаркинсонических препаратов при болезни Паркинсона

Е.А. ТРУФАНОВ, О.Н. СУХОВЕРСКАЯ, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО

The efficacy of antiparkinsonian agents in Parkinson disease
Ye.A. TRUFANOV, O. SUCHOVERSKY, Yu.I. GOLOVCHENKO

47 Епідеміологія та чинники ризику розвитку інсульту у судинах вертебрально-базиллярного басейну

Л.І. СОКОЛОВА, К.В. АНТОНЕНКО, І.Г. САВЧЕНКО

Epidemiology and risk factors of ischemic posterior circulation strokes
L.I. SOKOLOVA, K.V. ANTONENKO, I.G. SAVCHENKO

55 Влияние тиоктовой кислоты на клиническое течение и структурные изменения периферического нерва у больных сахарным диабетом 2 типа

В.А. ЯВОРСКАЯ, Ю.В. ПЕРШИНА, О.П. ИВАННИЧУК,
О.Б. БОНДАРЬ, О.Н. МАШКИН, Т.Х. МИХАЕЛЯН

The thioctic acid impact on the clinical course and structural changes of peripheral nerve in patients with II type diabetes mellitus

V.A. YAVORSKAYA, Yu.V. PERSHYNA, O.P. IVANNYCHUK,
O.B. BONDAR, O.N. MASHKIN, T.Kh. MIKHAELIAN

62 Нейровизуализационные особенности аномалий интрацеребральных и прецеребральных артерий по данным магнитно-резонансной томографии у больных с ишемическим инсультом

Е.А. СТАТИНОВА, Ю.И. КОЦЕНКО

Neuroimaging features and anomalies of intracerebral and precerebral arteries in patients with ischemic stroke according to MRI data
Ye.A. STATINOVA, Yu.I. KOTSENKO

67 Динаміка показників когнітивних функцій та емоційно-особистісних реакцій у хворих на діабетичну енцефалопатію під впливом лікування Нейромідіном

Н.В. ПАШКОВСЬКА, В.М. ПАШКОВСЬКИЙ

Dynamics of cognitive functions and personal-emotional reactions of patients with diabetic encephalopathy under influence of treatment with Neiromidinum
N.V. PASHKOVSKA, V.M. PASHKOVSKYI

73 Клініко-психопатологічні чинники, які впливають на рівень якості життя в осіб небезпечних професій

С.Г. ПОЛШКОВА

Clinical and psychopathological factors affecting the quality of life in those hazardous occupations
S.G. POLSHKOVA

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

79 Тревожные расстройства: причины, симптомы, диагностика, лечение

Е.А. ХАУСТОВА

Anxiety disorders: causes, symptoms, diagnosis, treatment
Ye.A. KHAUSTOVA

88 Хирургическое лечение спинальных дуральных ликворных фистул

Е.И. СЛЫНЬКО, А.М. ЗОЛОТОВЕРХ, А.И. ТКАЧ

Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid fistula
Ye.I. SLYNKO, A.M. ZOLOTOVERKH, A.I. TKACH

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

92 Опыт применения Нейровитана в комплексном лечении вертеброгенных радикулопатий пояснично-крестцового отдела позвоночника

П.А. ХАИТОВ, И.Т. ТРУБАЧЁВА, И.В. СЫСЕНКО, Н.И. КОПТЕЛОВ

The experience of Neurovitan application for complex treatment of vertebral radiculopathy in sacral segment of the vertebral column
P.A. KHAITOV, I.T. TRUBACHIOVA, I.V. SYSENKO, N.I. KOPELOV

98 Холинергический дефицит и возможности его коррекции в клинической неврологии

Cholinergic deficit and resources of its correction in clinical neurology

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

103 22-й конгрес Європейського неврологічного товариства (9—12 червня 2012 року, Прага, Чехія)

Підготувала К.В. АНТОНЕНКО

22nd congress of European Neurological Association (9–12 June 2012, Prague, Czech Republic)
Prepared by K.V. ANTONENKO

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

108 За матеріалами зарубіжних видань

Підготувала К.В. АНТОНЕНКО

By the foreign publications
Prepared by K.V. ANTONENKO

112 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Т.Н. СЛОБОДИН

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

Деменции нейродегенеративного происхождения (подходы к диагностике и лечению)

Освещены современные представления о патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Описаны клинические проявления, а также способы лечения наиболее часто встречаемых заболеваний, в клинической картине которых когнитивные нарушения с исходом в деменцию занимают основное место (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, фронто-темпоральная дегенерация, болезнь Паркинсона с деменцией). Даны критерии диагностики сосудистой деменции и умеренных когнитивных нарушений. Представлены удобные в использовании, систематизированные тесты для диагностики когнитивных нарушений в рутинной практике.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, фронто-темпоральная дегенерация, сосудистая деменция, патогенез, лечение.

В докладе ВОЗ «Деменция — приоритет общественного здравоохранения» от 11 апреля 2012 года отмечено, что в мире насчитывается около 35,6 млн людей с деменцией. Ожидается, что их количество к 2030 г. составит 65,7 млн, а к 2050 г. — 115,4 млн. Деменция поражает людей во всех странах. Более половины (58 %) людей с деменцией живут в странах с низким и средним уровнем дохода, к 2050 г. этот показатель может превысить 70 %.

В настоящее время на лечение людей с деменцией и уход за ними в мире ежегодно расходуется более 604 млрд долларов США. Сюда входит стоимость медицинской и социальной помощи, а также уменьшение или потеря дохода людей с деменцией и тех, кто осуществляет уход за ними.

Лишь в 8 странах мира разработаны национальные программы действий в отношении деменции. По рекомендациям доклада «Деменция — приоритет общественного здравоохранения», опубликованного ВОЗ и федерацией Alzheimer's Disease International, программы необходимо нацеливать на улучшение раннего диагностирования; повышение осведомленности общества в отношении этой болезни и уменьшение стигматизации, а также на обеспечение лучшей медицинской

помощи и усиление поддержки лиц, осуществляющих уход за больными.

Одной из главных проблем является недостаточное диагностирование. Даже в странах с высоким уровнем дохода распознают лишь каждый пятый-второй случай деменции. Зачастую диагноз устанавливается на поздней стадии болезни.

Как отметил Марк Уортманн, исполнительный директор Alzheimer's Disease International, осведомленность общества в отношении деменции, ее симптомов, важности постановки диагноза и помощи, доступной для людей с таким состоянием, крайне недостаточна. Это порождает стигматизацию, которая, в свою очередь, приводит к социальной изоляции людей с деменцией и тех, кто осуществляет уход за ними, и может обусловить отсрочивание обращения для диагностирования, получения медицинской помощи и социальной поддержки.

Цель данной статьи — обобщить основные подходы к пониманию патогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики деменций нейродегенеративного происхождения для планирования адекватного подхода к ведению пациентов.

При исключении таких причин деменции, как гипотиреоз, дефицит витаминов (особенно В₁₂, В₆, В₁), эндо- и экзотоксические влияния (в том числе

инфекционные), устранение которых может способствовать обратному развитию деменции и даже привести к полному восстановлению когнитивных функций, диагностическая «остановка» на нейродегенеративном заболевании (НДЗ) как причине деменции обуславливает появление у клинициста мнения о неуклонном прогрессировании и невозможности остановить этот процесс.

В настоящее время известны только маркеры, или патогистологические свидетели, НДЗ-агрегаты измененных белковых молекул. В норме эти белковые молекулы необходимы для структурной и функциональной активности нейронов и клеток глии, а при изменении их укладки, причина которого пока не известна, они теряют гидрофильность и приобретают склонность к агрегации. Различные нозологические единицы отличаются только белковым субстратом и избирательностью распространения аномально конформированных белковых молекул по определенным регионам мозга, нарушая их функции, чем обусловлены особенности клинических проявлений различных деменций. В случае предположения о нейродегенеративном процессе как причине деменции у данного больного следующим этапом является установление клинического диагноза, поскольку известные в настоящее время лечебные подходы в большей степени акцентированы на нейромедиаторном дефиците, который отличается в зависимости от нозологии.

Болезнь Альцгеймера (БА) — не только наиболее распространенный вариант деменции, но и наиболее часто встречаемое заболевание в группе нейродегенераций. Анатомическим субстратом БА является отложение внутри и снаружи нейрона, а также в сосудистой стенке β -амилоида — фрагмента трансмембранного белка-предшественника APP, который в норме играет важную роль в росте нейрона, его выживании и восстановлении после повреждения (рисунок) [54, 71]. В настоящее время не известна причина протеолиза этого белка с участием β - и γ -секретаз, в результате чего появляются нити β -амилоида, имеющие склонность к слипанию и образованию сенильных бляшек [33, 47].

БА относят также к таупатиям — болезням, связанным с аномальной агрегацией τ -белка, в норме необходимого для стабилизации цитоскелета

нейрона. При БА τ -белок подвергается избыточному фосфорилированию, из-за чего нити белка начинают связываться друг с другом, слипаться в нейрофибриллярные клубки и разрушать транспортную систему нейрона [31]. Нарушение метаболизма в клетке и ее энергообеспечения приводит к свободно-радикальному окислению. Запускаются универсальные процессы эксайтотоксичности в виде гиперактивации глутаматных рецепторов и избыточного поступления ионов Ca^{2+} в клетку, приводящие к апоптозу [73,75]. Поскольку воспаление является признаком повреждения тканей при любом заболевании, при БА оно может играть вторичную роль по отношению к основной патологии либо представлять собой маркер иммунной реакции [30]. Согласно гипотезе Braak (Braak&Braak, 1991) распространение аномально конформированных белков в мозге характеризуется стадийностью: на I и II стадиях — в медиальных отделах височных долей и гиппокампе, не проявляясь клинически; на III и IV стадиях БА — в лимбических отделах, манифестируя когнитивным дефицитом, на V и VI стадиях — постепенно распространяясь на другие регионы мозга, не затрагивая затылочные, и клинически проявляясь тяжелой деменцией. Гибель клеток приводит к выраженной атрофии пораженных участков, нарушению их функционирования [77] и, как следствие, — к нейромедиаторным расстройствам. Наиболее уязвимой при БА оказывается холинергическая система. Дальнейшая гибель нейронов приводит к норадренергическому и серотонинергическому дефициту, ассоциированному с усугублением когнитивного дефицита и переходу клинической стадии БА от умеренной и средней к выраженной.

БА относится к заболеваниям второго периода жизни, поэтому основной фактор риска — возраст. Если в возрасте до 50 лет заболевание возникает редко, то к 65 годам БА заболевает 1—2 % населения, к 75 годам — 15 %, а к 85 годам — от 35 до 50 % общей популяции, в 90-летнем возрасте у большинства людей обнаруживают клинические проявления как минимум средней стадии деменции [19].

Вторым по важности фактором риска является анамнез: около 20 % пациентов с БА имеют одного или более сиблингов, или родителей с БА. Известны три гена, мутации которых в основном позво-

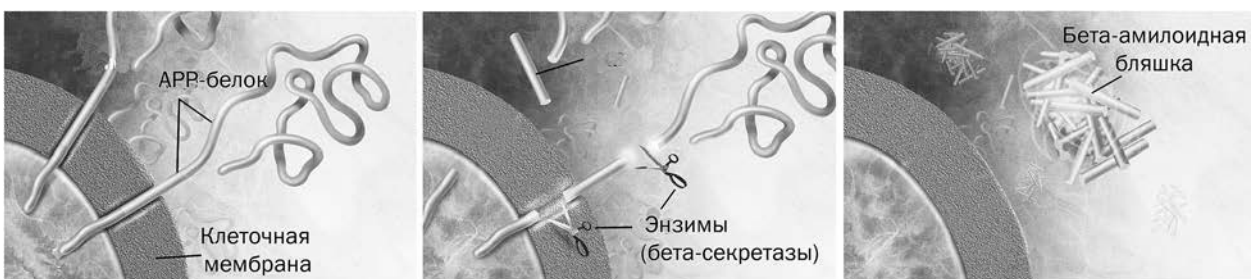


Рисунок. Процесс образования β -амилоида и сенильных бляшек из белковой молекулы APP (47)

ляют объяснить происхождение редкой ранней формы, однако распространенная форма БА пока не укладывается в рамки исключительно генетической модели [75].

Менее 10 % случаев БА в возрасте до 60 лет связаны с аутосомно-доминантными (семейными) мутациями, доля которых в общем массиве составляет менее 0,01 % [14, 32, 75]. Мутации обнаружены в генах APP, пресенилина-1 и пресенилина-2 [75]. Большинство из них усиливают синтез малого белка A β 42, основного компонента сенильных бляшек [61].

Наиболее известный генетический фактор риска — наследуемый аллель ϵ 4 гена APOE, с которым может быть связано до половины случаев поздней спорадической БА [66]. Носителями аллеля ϵ 4 APOE являются от 15 до 20 % больных, у гомозигот риск заболевания достигает 50 % в 60-летнем возрасте, у гетерозигот — в 70-летнем [59]. Генетики сходятся во мнении о том, что другие гены могут в какой-то степени способствовать либо препятствовать развитию поздней БА [75]. На ассоциацию с этим распространенным типом болезни проверено более 400 генов [75], например, вариация гена RELN, связанная с повышенной заболеваемостью у женщин [62].

У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) генотип ϵ 4 APOE ассоциирован с риском заболевания БА в течение ближайших 3—4 лет после установления УКН, у них же обнаруживается более выраженный клинический ответ на терапию донепезилом [53]. Тем не менее, в настоящее время генетическое консультирование для выявления генотипа ϵ 4 APOE и подтверждения риска БА не рекомендуется.

Следующими по значимости факторами риска считают женский пол и образование. Если ранее заместительная терапия эстрогенами у женщин в период менопаузы считалась протективной, то последние исследования указывают на повышение риска БА на фоне этой терапии [56, 63]. Меньший риск заболеть БА или заболеть в более позднем возрасте у лиц с высоким уровнем образования связывают с наличием у них когнитивного резерва, хотя до сих пор когнитивный тренинг не продемонстрировал протективного действия (возможно, это связано с издержками дизайна исследований или применением этого метода при уже исчерпанном когнитивном резерве). Не была доказана также эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов, прием которых сопровождался появлением существенных побочных эффектов [4, 41].

В настоящее время не вызывают сомнения факторы риска БА, ассоциированные с метаболическим синдромом (инсулинорезистентность, высокий уровень холестерина, артериальная гипертензия, гиподинамия, ожирение) [42] и депрессией, а в качестве защитных факторов — физичес-

кие упражнения и активный образ жизни, повышающие синтез нейротрофических факторов в мозге.

Национальный институт неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциация болезни Альцгеймера составили наиболее часто используемый набор критериев для диагностики БА. Когнитивные нарушения при БА затрагивают следующие домены: память, языковые навыки, способность воспринимать окружающее, конструктивные способности, ориентирование в пространстве, времени и собственной личности, исполнительные функции (навыки решения проблем, функционирования, самообеспечения). Эти домены эквивалентны критериям NINCDS-ADRDA [24], перечисленным в DSM-IV-TR [5].

Диагноз БА считается возможным, если деменция подтверждена по результатам тестирования с помощью шкалы MMSE или BDS (Blessed Dementia Scale); обнаружен дефицит как минимум в двух когнитивных доменах; наблюдается прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций; не нарушено сознание; начало заболевания — между 40 и 90 годами (чаще — после 65 лет); отсутствие связей системных заболеваний мозга с проявлениями деменции.

Вероятность диагноза БА повышается с появлением прогрессирующей афазии, апраксии, агнозии; при нарушении повседневной активности и поведения; наличии семейного анамнеза в отношении БА; нормальных показателей цереброспинальной жидкости, электроэнцефалографии (отсутствие медленноволновой активности), наличии атрофии мозга на компьютерной томограмме с ее прогрессированием в динамике.

Маловероятным делают диагноз БА острое начало, одновременно появляющиеся очаговые неврологические симптомы, эпилептики, нарушение ходьбы и равновесия.

Диагноз БА становится вероятным с течением заболевания, когда отмечается неуклонное прогрессирование когнитивного дефицита, не связанное с другими системными, метаболическими болезнями или заболеваниями мозга, потенциально способными привести к деменции.

Диагноз БА становится несомненным, если вероятные критерии подтверждаются гистопатологическими критериями после биопсии или аутопсии [44].

Начало заболевания проявляется нарушением кратковременной памяти: пациенты повторяют уже сказанное, забывают о назначенных встречах, а также только что прочитанное в газетах и книгах или просмотренное в телепередачах. С прогрессированием заболевания начинает страдать долговременная память. Больные забывают имена членов семьи и друзей, слова во время разговора, снижается беглость речи, в тяжелой стадии больные перестают говорить. Зрительно-пространственные нарушения проявляются сначала трудностями с поис-

ком парковочного места своего автомобиля, дороги во время вождения. Возникают трудности при оплате в магазине. Нарушение исполнительных функций проявляется в невозможности спланировать время, семейные поездки, следования назначенному лечению. Нарушение праксиса проявляется затруднением при одевании, приготовлении пищи, пользовании бытовыми приборами. Нарушается критика в отношении когнитивного дефекта.

Когнитивные нарушения часто сопровождаются нарушением мотивации (апатией), снижением аппетита, инсомнией, тревогой (особенно, если члены семьи находятся не рядом). С прогрессированием заболевания от средней стадии к выраженной появляются параноидальные феномены (ревность к партнеру, убежденность в том, что близкие и друзья оставили), зрительные галлюцинации (ощущение чужих людей в доме). У 75 % больных появляется агитация, агрессивное или расторможенное поведение.

Неврологический статус, как правило, не страдает. Наличие пирамидных симптомов, нарушение полей зрения чаще свидетельствуют о сопутствующем цереброваскулярном заболевании (ЦВЗ). Наличие паркинсонического синдрома является, как правило, проявлением деменции с тельцами Леви или двух заболеваний одновременно — БА и болезни Паркинсона (БП). Нарушение походки и равновесия свидетельствует скорее в пользу ЦВЗ, нормотензивной гидроцефалии или прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП). При появлении миоклонуса на ранних стадиях деменции следует заподозрить болезнь Крейтцфельда — Якоба, которую выявляют на секции у 5—10 % больных с прижизненным диагнозом БА.

На сегодняшний день одобрены для лечения больных с БА антихолинэстеразные препараты, компенсирующие холинергический дефицит при БА (донепезил, ривастигмин и галантамин), а также препарат патогенетической направленности действия, уменьшающий эксайтотоксичность, вызванную гиперактивностью глутаматных рецепторов, — мемантин [55].

Когда-то считавшаяся редкой **фронтотемпоральная дегенерация** (ФТД), ранее называемая болезнью Пика, в настоящее время рассматривается как наиболее распространенный вариант деменции у пациентов в возрасте до 70 лет. Чаще она наблюдается у больных в возрасте 45—65 лет. У людей с семейным анамнезом — в почти 40 % случаев. Распространенность заболевания достигает 15 случаев на 100 тыс. населения в этой возрастной группе [57]. Считается, что ФТД встречается чаще, чем БА у лиц моложе 60 лет [35]. На ее долю приходится около 20 % случаев деменций нейродегенеративного происхождения [13, 46]. ФТД относится к таупатиям и объединяет три клинически хорошо очерченных заболевания — лобно-ви-

сочную деменцию (ЛВД), семантическую деменцию и афазию, не связанную с беглостью речи (nonfluent aphasia). ФТД с БА объединяет незаметное начало, при прогрессировании проявлений деменции — нарушение памяти, исполнительных функций, речи, поведенческие расстройства, что затрудняет дифференциальную диагностику этих заболеваний [74]. Однако при БА дегенеративный процесс начинается в медиальных отделах височных долей, приводя к дефициту эпизодической памяти и неспособности к постижению новой информации. С прогрессированием БА возникают другие нарушения в когнитивной, социальной, поведенческой сферах. При ФТД, наоборот, дегенерация начинается в лобных и передних височных областях, ранние симптомы — проявления в дефиците исполнительных функций или речи с относительно интактной эпизодической памятью. Выделение в 1998 г. в ФТД трех синдромов основано на вовлечении в патологический процесс лобных или теменных областей правого или левого полушария. Например, пациенты с ЛВД демонстрируют преимущественно вовлечение правой лобной доли с такими клиническими проявлениями, как поведение, противоречащее социальным нормам, нарушение критического отношения к своим действиям, переедание, апатия, эмоциональная подавленность и холодность, дефицит в планировании, организации, генерации идей. У больных с синдромом афазии, не связанной с беглостью речи, селективно поражается левая лобно-инсулярная область с проявлениями аграмматизма, парафазиями (заменой звуков в словах), речевой апраксией. У больных с синдромом семантической деменции могут наблюдаться два подтипа — с поражением преимущественно левой височной области и проявлениями в виде сложностей с подбором слов, в большей степени существительных, чем глаголов, прогрессирующим снижением концептуального понимания слов, тогда как преимущественно правостороннее поражение этой области проявляется дефицитом эмпатии (понимания чувств окружающих) и социальной компетентности с развитием в дальнейшем агнозии. Если к больным БА родственники и окружающие относятся с сочувствием, пониманием, желанием помочь, то пациенты с ФТД в связи с доминирующими личностными и поведенческими изменениями вызывают негодование и раздражение из-за их эмоциональной холодности, черствости, грубости, отсутствия социальной приспособляемости. В худшем случае их рассценивают как пациентов с психическим расстройством и назначают нейролептики. Средняя продолжительность жизни больных после установления диагноза ФТД — 4,3 года. В 15 % случаев к клинической картине ФТД добавляется болезнь мотонейрона (боковой амиотрофический склероз). В этом случае продолжительность жизни — не бо-

лее 1,5 года после присоединения мышечных атрофий и нарушения глотания. К типичным поведенческим и когнитивным проявлениям может присоединяться синдром паркинсонизма. В этом случае возникают трудности с дифференциальной диагностикой с другими таупатиями (кортико-базальной дегенерацией и ПНП).

Важным отличительным признаком БА от ФТД является асимметричная атрофия лобно-височных отделов, а также прижизненное определение отложений β -амилоида в мозге с помощью специального радиоактивного вещества Carbon-11 (дигидротетрабенезин), синтезированного в Питтсбурге (PittsburghCompoundB — PIB).

Дифференциальная диагностика между БА и ФТД приобретает ключевое значение при выборе лечебной тактики. Эффективная при БА антихолинэстеразная терапия нецелесообразна для назначения при ФТД, так как холинергические нейроны базального ядра Мейнерта остаются сохранными при ФТД и холинергический дефицит не обнаруживается. Наоборот, эта терапия приводит к возбуждению, ухудшению глотания из-за усиления саливации [16, 52, 68]. Еще большее значение приобретает точная диагностика при разработке новых препаратов для лечения БА, мишенями которых являются блокирование активности секретаз и синтез β -амилоида, а также иммунотерапия, направленная на лечение ФТД, с одной стороны, и способная вызвать нежелательные побочные эффекты — с другой. К сожалению, на сегодняшний день нет эффективных фармакологических средств для замедления прогрессирования ФТД. Лечение заключается в облегчении отдельных симптомов и улучшении качества жизни. При импульсивном поведении и пристрастии к углеводной пище эффективными оказались ингибиторы обратного захвата серотонина. При агрессивности и психотических нарушениях возможно назначение исключительно атипичных нейролептиков (оланзапина, кветиапина), так как типичные при ФТД быстро развивают экстрапирамидные осложнения [50]. Проводятся рандомизированные исследования для определения эффективности мемантина в дозе 10 мг/сут при двукратном приеме в отношении замедления поведенческих нарушений при ФТД и семантической деменции, а также влияния мемантина на снижение риска появления паркинсонического синдрома при ФТД [12].

Учитывая преобладание поведенческих нарушений, основными задачами являются безопасность самого больного и ухаживающих лиц (необходимо убрать опасные предметы, исключить вождение автомобиля), психологическая помощь для окружающих больного лиц, которые зачастую имеют высокую степень депрессии [38].

После БА второй по распространенности среди деменций нейродегенеративного происхождения

является **деменция с тельцами Леви (ДТЛ)**. Вместе с БП и мультисистемной атрофией ДТЛ относится к α -синуклеинопатиям. Несмотря на наличие в мозге больных с ДТЛ не только телец Леви, представляющих собой агрегаты аномально конформированного белка α -синуклеина, но и отложения β -амилоида, феноменологически она ближе к деменции при БП с преимущественным вовлечением исполнительных функций. При выраженных расстройствах кратковременной памяти на фоне классических проявлений ДТЛ, следует думать о микст-патологии — ДТЛ и БА. Когнитивные нарушения возникают, как правило, не позднее чем через год после появления паркинсонических симптомов.

Отличительными особенностями когнитивного расстройства являются забывчивость, нарушение организации, планирования, дезориентация в пространстве (вплоть до нарушения навигационных способностей в пределах своей квартиры), снижение инициативы. Когнитивный профиль (страдание исполнительных и зрительно-пространственных функций) отличает ДТЛ от БА. Нарушение памяти появляется только при прогрессировании заболевания [18]. Отличительной чертой ДТЛ являются когнитивные флуктуации — эпизоды сниженного внимания, дезорганизованной речи, дезориентации, которые длятся от нескольких секунд до нескольких часов, а при БА больной имеет «хорошие» и «плохие» дни. Для ДТЛ характерны зрительные галлюцинации, хорошо оформленные и детально излагаемые, а также патологическая чувствительность к нейролептикам, которые могут ухудшать галлюцинации и психотические проявления. Клозапин и кветиапин являются препаратами выбора для купирования психотической симптоматики. Синдром паркинсонизма появляется первым, как правило, отличается симметричностью проявлений с повышением тонуса аксиальной мускулатуры, отсутствием тремора, выраженными нарушениями походки и равновесия. Появление паркинсонизма на фоне клинически очерченной деменции исключает диагноз ДТЛ. Подтверждающим диагнозом симптомом являются поведенческие нарушения в фазу сна — быстрые движения глаз в виде нарушения моторного угнетения во время сна (из-за распространения патологического α -синуклеина от ретикулярной формации и голубого пятна до лимбических и корковых отделов). Активность во время сна проявляется криками, двигательной расторможенностью, иногда кусанием, щипанием партнера. Вовлечение структур мозга в нейродегенеративный процесс подобно БП проходит стадийно, однако вовлечение корковых регионов при ДТЛ происходит на более ранних стадиях. Если пациенты с БП имеют риск деменции 20—30 %, то ДТЛ представляет собой в равной степени синдром паркинсонизма и деменцию. Это означает, что при ДТЛ вовлекаются те же структуры, что и при БП, в том числе

и базальное ядро Мейнерта с его холинергическими проекциями. Дофаминовый и холинергический дефицит — две ключевых мишени для терапии ДТЛ. Для улучшения двигательных и мотивационных расстройств, столь же характерных, как и когнитивных, препаратом выбора является леводопа. Другие противопаркинсонические препараты, особенно агонисты дофаминовых рецепторов могут только обострить галлюцинации и психозы, поэтому не рекомендованы при ДТЛ. Донепезил, ривастигмин, галантамин зарегистрированы для лечения деменции при ДТЛ, хотя могут ухудшать паркинсонические проявления, способствовать появлению тремора у 10 % больных [25]. Эффективность мемантина для лечения деменции при ДТЛ показана во многих рандомизированных исследованиях последних лет [3].

ЦВЗ — вторая лидирующая причина когнитивных нарушений самих по себе или в сочетании с БА. Частота встречаемости сосудистой деменции составляет 11 случаев на 1000 в год среди лиц старше 65 лет.

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) не являются отдельным заболеванием, как БА, а представляют собой гетерогенный фенотип (или синдром), который может генерализоваться до степени сосудистой деменции (СД). Причина его развития — спектр сосудистых факторов риска, вариантов сосудистого поражения (атеросклероз, артериосклероз, амилоидная ангиопатия), очагового повреждения мозга в виде инфарктов или геморрагий. Не существует единого нейропсихологического профиля при ЦВЗ, преобладает нарушение исполнительных функций, а речевая память более сохранна по сравнению с БА. Уровень смертности по сравнению с БА выше, но темп когнитивного снижения гораздо медленнее. Немые очаги, представленные на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) в виде лакунарных инфарктов или гиперинтенсивных разлитых очагов в белом веществе (синдром Бисвангера), обуславливают развитие подкоркового варианта деменции, а инфаркты в стратегических для когнитивных функций регионах отражают нарушение функций, исполняемых этими регионами.

Наиболее либеральными являются критерии СД, представленные диагностическими и лечебными центрами БА (ADDTC) [17], так как они не требуют для постановки диагноза существенного нарушения памяти, очаговых неврологических симптомов. Существующие критерии диагностики СКН и СД (ишемическая шкала Хачински (1975), критерии МКБ-10 и DSM-IV, NINDS-AIREN (1993), ADDTC (1992)) не отвечают всем требованиям клиники, поэтому врачу приходится самостоятельно решать вопрос о связи когнитивного дефицита с наличием ЦВЗ. Как правило, диагноз СКН или СД устанавливается на основании наличия очагов сосудистого происхождения на МРТ, однако это не исключает

сопутствующей БА у данного больного, учитывая несомненную связь сосудистых факторов риска с развитием БА. Поэтому при неуклонно прогрессирующем когнитивном дефиците, доминировании нарушений памяти и наличии атрофии медиальных отделов височных долей на МРТ следует думать о сопутствующей БА. В этом случае целесообразно назначение антихолинэстеразных препаратов, которые до сих пор не продемонстрировали своей эффективности при СД без сопутствующей БА. Актуальным подходом остается борьба с модифицируемыми сосудистыми факторами риска, хотя последние данные свидетельствуют о том, что снижение артериального давления не уменьшает риска деменции, а назначение ацетилсалициловой кислоты сопряжено с развитием мозговых кровоизлияний у больных с амилоидной ангиопатией и БА [11, 37, 51, 69]. Единственный препарат — мемантин в суточной дозе 20 мг/сут — оказался эффективным для улучшения когнитивных показателей, стабилизации общего функционирования и поведения, а также безопасным [48].

Широко используемые в пожилом возрасте трициклические антидепрессанты не должны применяться при СД из-за их холинолитического эффекта, а при наличии депрессии и апатии стоит отдать предпочтение селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

Умеренные когнитивные нарушения становятся наиболее актуальной темой в клинической и исследовательской практике. Они являются промежуточным звеном между возрастными когнитивными изменениями и ранними клиническими проявлениями деменции. Распространенность УКН среди лиц старше 65 лет составляет 12—18 % [8, 72]. По данным Н.Ю. Бачинской, Е.В. Демченко, в результате проведенного многолетнего исследования через три года в группе больных с ЦВЗ и УКН у 35,3 % обследуемых был диагностирован синдром деменции, из них у 55 % — с амнестическим подтипом УКН, у 15,8 % — с неамнестическим, у 34,8 % — с мультидоменным [1]. Определение когнитивного профиля (амнестического или неамнестического) при УКН приобретает особое значение для предположения о возможной БА при наличии амнестического варианта. Если он сопровождается атрофией гиппокампов на МРТ, семейным анамнезом, то риск БА оказывается высоким, не говоря уже о носительстве аллеля ε4 APOE, результатах ПЭТ с PIB и биомаркерах в цереброспинальной жидкости. Что в этом случае говорить пациенту? Согласно международным рекомендациям, следует объяснить, что у него есть 10—15 %-й ежегодный риск прогрессирования когнитивных нарушений до клинически вероятной БА. Будучи осведомленным о своем состоянии, пациент может спланировать свое будущее и решить важные финансовые и юридические вопросы. В ситуации,

когда пациент отрицает семейный анамнез в отношении деменции, у него отсутствует атрофия медиальных отделов височных долей, то можно предположить, что прогрессирование заболевания у него не будет происходить быстро. Учитывая то, что одобренная терапия антихолинэстеразными препаратами является заместительной в отношении холинергического дефицита, назначение их большим с УКН должно быть взвешенным. Например, если это пациент 65 лет, продолжающий работать, и его профессия связана с интеллектуальной деятельностью, то ему можно порекомендовать прием донепезила. Если это пациент 72 лет, пенсионер, ведущий размеренный образ жизни, и его забывчивость не будет столь значимо влиять на качество его жизни, то лечение антихолинэстеразными препаратами можно отложить до появления более выраженных когнитивных изменений. Следует советовать пациентам вести активный образ жизни — оставаться физически активными, не терять социальные контакты, придерживаться гиполипидной диеты. В любом случае повторные осмотры с проведением нейропсихологического тестирования рекомендуется проводить каждые 6 мес. Особый интерес представляет при УКН болезнь-модифицирующая терапия. В ряде российских исследований показана эффективность мемантина при УКН в отношении замедления прогрессирования когнитивного дефицита. Подобные исследования в мире продолжаются [2].

Однако УКН может трансформироваться не только в БА. Наличие неамнестического варианта в одном (чаще — лобно-дисрегуляторном) домене или в нескольких обуславливает риск развития деменций другого происхождения. Если шкала MMSE — это удачный инструмент для определения степени когнитивного снижения альцгеймеровского типа, то большинство других деменций ассоциированы с нарушением исполнительных функций, для оценки которых MMSE не является адекватным инструментом.

Проявления лобной дисфункции (являются ли они следствием непосредственного поражения лобных долей как при лобно-височной деменции, или медиаторной деафферентации в результате множественных очагов в подкорке, как при подкорковой сосудистой деменции, или результатом непосредственного дофаминового дефицита из-за страдания мезокортикальных дофаминовых проекций, как при БП и ДТЛ) составляют неотъемлемую часть когнитивного дефицита при многих вариантах деменций. Учитывая то, что префронтальная кора — это аппарат когнитивного контроля, позволяющий интегрировать одновременно совершаемые разные акты в целенаправленный поведенческий акт [29], при повреждении этой области нарушается способность к гибкому поведению, способность создавать абстракции, появля-

ется персеверативность в двигательном и мыслительном поведении (застывание на выполнении условий предыдущей задачи), нарушается инициация действия, появляется повышенная отвлекаемость, а социальное поведение диктуется в большей степени немедленными интересами, чем обдуманным предвидением [29].

Для исследования исполнительных функций лобной коры следует выделить их основные составляющие и определить наиболее чувствительные тесты для их оценки.

Среди основных исполнительных функций (ИФ) выделяют следующие [21]:

- инициация действия (самогенерирование поведения или мыслительной деятельности);
- мониторинг (отслеживание намеченного набора внешних и внутренних стимулов, наблюдение за выполнением действия);
- рабочая память (система для временного хранения и манипулирования информацией, которая связана с восприятием и контролем совершаемого действия);
- ингибирование (подавление автоматической ответной реакции и осуществление альтернативной ответной реакции, сознательно выбранной вместо автоматической).

Другие ИФ (распознавание и регуляция эмоций, соответствующее ситуации поведение, сопротивление препятствиям, планирование, организация, смена линии поведения) являются производными от четырех основных. Оценка этих функций лежит в основе тестирования ИФ.

Учитывая то, что особую важность приобретает выделение удобных и наиболее значимых тестов для оценки когнитивных функций за короткий промежуток времени, одним из этапов нашего исследования было изучение и выбор когнитивных заданий, хорошо зарекомендовавших себя в нейропсихологической практике для оценки всего спектра изменяемых когнитивных функций.

Ингибирование является ключевым компонентом в смене действия в зависимости от изменяющихся обстоятельств, способности к непредвиденной смене планов при появлении более значимой информации, гибкости и креативности при решении проблем. При нарушении ингибирования наблюдаются персеверации. Наилучший тест для оценки когнитивной гибкости, основанной на адекватном ингибиторном контроле, — тест на альтернирующую беглость речи. При изменении задания с фонемической беглости речи (называние слов на определенную букву в течение одной минуты) на семантическую (задание с называнием, например, животных в течение одной минуты), пациент стремится называть животных на букву из предыдущего задания, теряя при этом время, ограничиваясь небольшим количеством названных слов [36].

Формой ингибирования является устойчивость к интерференции, требующая продолжительного фокусирования внимания на выполняемом задании, несмотря на появляющиеся помехи. При этом предпочтение должно отдаваться менее автоматическому акту при удержании внимания на конкретном условии задачи. Для тестирования устойчивости к интерференции используют тест А.Р. Лурия [40], в котором пациент должен ударить дважды (например, карандашом по столу), когда исследователь ударил один раз, и наоборот. Первая часть теста проверяет способность подавлять интерференцию конфликтующих инструкций. Через минуту пациенту дается другая инструкция — ударять один раз, когда исследователь ударил дважды, но воздержаться от удара, когда исследователь ударил один раз. Вторая часть теста (go-no go-test) оценивает ингибиторный контроль [22, 23].

Планирование включает несколько компонентов ИФ с высокими требованиями к рабочей памяти. Для осуществления любого действия требуется создание представления о планируемом событии (его предвидение, предвкушение, визуализация его пошагового осуществления). Для оценки функции планирования наиболее простым является тест А.Р. Лурия [39] на динамический праксис, когда экзаменатор показывает серию из трех последовательных движений рукой (ладонь — ребро — кулак). После повторения трижды с исследователем, пациента просят проделать это самостоятельно. Выполнение теста демонстрирует сохранность двигательной гибкости [26, 43]. Способность к планированию можно также оценить тестами на угадывание стратегии действия при окончании начатых логических последовательностей (1—3—5—7—...; А1—В2—В3—Г...).

Инициация — это целенаправленное, самогенерированное начало поведенческого акта или мыслительного процесса. Она также требует определенного уровня рабочей памяти в форме построения воображаемой «программы». Инициация невозможна без внутреннего путеводаителя, в противном случае поведение ограничивается автоматической ответной реакцией на стимулы извне. Устойчивость (или упорство) заключается в выполнении задания до достижения цели (при мысленном ее удержании на протяжении всего периода выполнения действия, несмотря на внешние или внутренние помехи). Нарушение способности иницировать двигательные акты является признаком поражения парамадианых префронтальных областей. Больные выполняют команды очень медленно и после длительного отсроченного периода.

Способность к речевому побуждению и гибкости оценивают с помощью тестов на беглость речи [70]. Пациента просят за минуту назвать как можно больше слов, начинающихся с определенной буквы. Нормой считают называние 10—12 слов.

Больные с лобной дисфункцией после называния нескольких слов останавливаются. При этом больные с нарушением памяти стараются повторить условие задания несколько раз. Тест чувствителен для оценки левой лобной доли в случае, если не нарушены функции речи. Оптимальными признаками тесты не только на фонемическую, но и на семантическую беглость речи.

Внимание

Центральным компонентом системы активации — основы для функционирования мозга и его когнитивных функций — является ретикулярная активирующая система ствола мозга. Вместе с норадренергической системой *locus coeruleus* она посылает проекции к таламусу и коре для установления общего уровня возбуждения, необходимого для поддержания внимания [49].

Медиаторы, зарождающиеся в передних отделах ствола, иннервируют клетки восходящей ретикулярной формации, которые, в свою очередь, отдают проекции к базальным отделам переднего мозга и таламусу, а затем — к коре, образуя восходящую ретикулярную систему мозга [49]. Поражение этой системы на любом уровне имитирует тяжелые повреждения лобных областей (отсутствие побуждения, отвлекаемость, персеверации). Оценка бодрствования, активности, базального внимания является первоочередным этапом исследования когнитивных функций. С другой стороны, синдром лобной дисфункции будет имитировать нарушение первично формируемого внимания.

Среди тестов, оценивающих внимание, широко используют тест на повторение цифровых рядов (субтест Wechsler, 1945) [76]. Экзаменатор читает непоследовательный ряд цифр от 1 до 9 (2—7—4—8—...) и просит пациента повторить. Повторение как минимум пяти цифр в той же последовательности, в какой они были названы экзаменатором, является нормой. Усложненное задание — повторение цифровых рядов в обратном порядке. Нормой считается правильное называние на один меньше, чем в первом задании. Более простым является тест на отнимание по 7 [40, 64]. Пациента просят отнимать 7 от 100, затем 7 — из остатка, и т. д. Нормой считают пять правильных ответов (отниманий). Сопоставимо с последним заданием на произнесение предложенного исследователем слова по буквам, расположенным в обратном порядке. Выполнение этого теста имеет смысл, если пациент может написать (назвать) слово по буквам в обычном порядке [43]. Менее сложным, чем предыдущий, является тест на называние месяцев или дней недели в обратном порядке.

Как уже упоминалось, при многих вариантах деменций нейродегенеративного характера исполнительные функции страдают, как правило, вместе со **зрительно-пространственными**. В качестве наибо-

лее чувствительного теста для выявления зрительно-конструктивных нарушений используют тест на копирование сложных рисунков [60] по сравнению с «петлями Лурии» или «альтернирующими фигурами», которые могут быть скрининговыми для дальнейшего более тонкого исследования.

Чаще используют тест рисования трехмерного куба [67] или тест рисования часов [28]. Если пациент не выполняет это задание, то просят назвать время на часах без цифр [10]. Как вариант копирования комплексов Рея [58] в рутинной практике широко используют один из тестов шкалы MMSE — тест рисования частично наложенных пятиугольников [27]. Пациенты с нарушением планирования не могут «ухватить» концепцию рисунка, а передают только составные его части. Следовательно, эти задания отражают повреждение обоих полушарий.

Оценка нарушений памяти является ключевым пунктом в нейропсихологическом тестировании.

Память охватывает несколько функций, имеющих различные анатомические представительств [65]. Некоторые формы памяти позволяют хранить и использовать информацию, необходимую для социального взаимодействия.

Немедленная память — это способность удерживать ряд новых фактов в течение нескольких секунд. Оценивают ее тестом на немедленное воспроизведение предложенных трех слов. Немедленная память напрямую зависит от внимания, поэтому может также оцениваться тестами на внимание (цифровые ряды, отнимание по 7 и т. д.).

Кратковременную (зрительную или слухоречевую) память оценивают при повторении предложенных для запоминания слов спустя небольшой промежуток времени (до 10 мин).

Рабочая память — это способность непродолжительное время удерживать информацию для немедленного использования, при этом информация не удерживается из-за появления новой [6]. Рабочая память напрямую зависит от внимания и оценивается тестами на повторение цифровых и зрительных рядов. Наиболее простым способом оценки рабочей памяти является способность повторить прочитанный исследователем список из 7 слов. Процедуру повторяют 5 раз. В норме — быстрое повышение количества слов при немедленном воспроизведении с каждой последующей попыткой (как минимум до шести) [9]. При подозрении на более серьезное нарушение памяти предлагают тест запоминания 3 слов из MMSE [27].

Долговременная память отражает возможности более длительного хранения информации, заключающиеся в процессах консолидации полученной информации в гиппокампе и корковых регионах мозга (дорсолатеральной префронтальной коре, поясной извилине, теменной и височной коре).

Тестом на оценку долговременной памяти является отсроченное воспроизведение (спустя промежуток времени, в среднем составляющий 30 мин).

Выявление ранних когнитивных нарушений еще до стадии деменции — ключевая задача, так как предполагает своевременное подключение терапевтических мероприятий для замедления прогрессирования когнитивного дефицита, учитывая малоэффективность этих мер на стадии деменции [20].

В ряде недавних публикаций [7, 34] в качестве короткого скринингового теста для выявления деменции рекомендуют использование более приемлемой, чем MMSE, Монреальской шкалы для оценки когнитивного статуса (MoCA-тест) [34]. Недостаточная специфичность обеих шкал для различных видов деменции делает необходимой дополнительную их валидизацию [34]. Предназначенный для оценки когнитивных функций в общей популяции MoCA-тест показал низкую специфичность (0,53) у больных с пороговыми значениями MMSE 26/27 [34, 45]. Таким образом, не установлены цифровые критерии умеренных когнитивных расстройств и деменции с помощью этого теста у больных БП. MoCA-тест не рекомендован для использования в исследовательских трайлах, цель которых — изучение прогрессирования когнитивного дефицита при БП [15].

Таким образом, несмотря на важность проблемы своевременной оценки когнитивных функций для рутинной практики, остаются не стандартизированными когнитивные оценочные тесты и шкалы при БП, ЦВЗ, отсутствует их универсальность, что особенно важно при УКН. Иногда целесообразно использовать короткие, но специфичные для данных когнитивных функций тесты, например, трехступенчатый тест на беглость речи, тест рисования пятиугольников и часов, тест на кратковременную и долговременную память — такое тестирование в поликлинических условиях займет до 7—10 мин, при условии, что тест на долговременную память будет проведен в начале визита.

До настоящего времени когнитивные нарушения нейродегенеративного происхождения считаются неуклонно прогрессирующими. Не известен механизм запуска нейродегенеративного процесса при них. Заместительная терапия эффективна только в случае правильной клинической диагностики, отражающей медиаторный дефицит. При этом единственный препарат с болезнью-модифицирующей направленностью действия — мемантин — оказался эффективным практически при всех вариантах прогрессирующих когнитивных нарушений, в отношении отдельных из них исследования продолжаются, однако ни в одном пока не получено доказательств нецелесообразности применения этого препарата.

Література

1. Бачинська Н.Ю., Демченко О.В., Рожелюк І.Ф., Шулькевич А.А. Особливості когнітивного профілю та характеру перебігу синдрому помірних когнітивних порушень в залежності від його підтипу у хворих літнього віку з гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією // *Проблеми старения и долголетия.*— 2010.— Т. 19, № 4.— С. 350—360.
2. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // *Журнал неврологии и психиатрии.*— 2009.— № 7.— С. 36—42.
3. Aarsland D., Ballard C., Walker Z. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Lancet.— Neurology.*— 2009.— Vol. 8 (7).— P. 613—618.
4. Aisen P.S., Schafer K.A., Grundman M. et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer's disease progression: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2003.— Vol. 289.— P. 2819—2826.
5. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. — 4th Edition Text Revision. — Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
6. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward // *Nat. Rev. Neurosci.*— 2003.— Vol. 4.— P. 829—839.
7. Bak T.H., Rogers T.T., Crawford L.M. et al. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 76.— P. 420—422.
8. Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A. et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons // *Neurology.*— 2002.— Vol. 59.— P. 198—205.
9. Benson D. Approaches to intellectual and memory impairments // *Neurol. Clin. Pract. Principles of diagnosis and management.*— 1996.— Vol. 1.— P. 71—81.
10. Benton A. Visuo-perceptual, visuo-spatial and visuo-constractive disorders // *Clinical Neuropsychology.*— New York: Oxford University Press, 1993.— P. 165—213.
11. Biffi A., Halpin A., Towfighi A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy // *Neurology.*— 2010.— Vol. 75 (8).— P. 693—696.
12. Boxer A., Miller B. A Prospective, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, 26 Week, Placebo-Controlled Trial of Memantine (10 mg BID) for the Frontal and Temporal Subtypes of Frontotemporal Dementia. (Forest Research Institute).
13. Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type // *Neuropathology. Arch Geront. Geriatr.*— 1987.— Vol. 6.— P. 193—208.
14. Campion D., Dumanchin C., Hannequin D. et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum // *Am. J. Hum. Genet.*— 2008.— Vol. 65 (3).— P. 664—670.
15. Chou K., Amick M., Brandt J. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2010.— Vol. 25, N 15.— P. 2501—2507.
16. Chow T.W. Treatment approaches to symptoms associated with frontotemporal degeneration // *Curr. Psychiatry Rep.*— 2005.— Vol. 7.— P. 376—380.
17. Chui H.C., Victoroff J.L., Margolin D. et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers // *Neurology.*— 1992.— Vol. 42.— P. 473—480.
18. Collerton D., Burn D., McKeith I., O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Levi bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia // *Dementia Geriatr. Cogn. Disord.*— 2003.— Vol. 16.— P. 229—237.
19. CONTINUUM (American Academy of Neurology): Dementia.— 2007.— Vol. 2, N 2.— P. 36—69.
20. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors for treatment of dementia associated with Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 76.— P. 903—904.
21. Daffner K.R., Searl M.M. Thedysexecutive syndromes // *Neuropsychology and behavioral neurology* / Ed. by G. Goldenberg, B.L. Miller.— 2008.— P. 249—269.
22. Drewe E. Go-no go learning after frontal lobe lesions in humans // *Cortex.*— 1975.— N 11.— P. 8—16.
23. Dubois B. The FAB: a Frontal Assessment battery at bedside // *Neurology.*— 2000.— N 5.— P. 1621—1626.
24. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // *Lancet.— Neurol.*— 2007.— Vol. 6 (8).— P. 734—746.
25. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 2509—2518.
26. Ettlin T. A frontal lobe score. I: Construction of a mental status of frontal systems // *Clin. Rehabil.*— 2000.— Vol. 14.— P. 260—271.
27. Folstein M., McHugh P. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.*— 1975.— Vol. 12.— P. 189—198.
28. Freedman M., Leach L., Kaplan E. et al. Clock drawing : A neurological analysis.— New York: Oxford University Press, 1994.
29. Fuster J. The Prefrontal Cortex. Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobes.— New York: Ravena Press, 1997.
30. Greig N.H., Mattson M.P., Perry T. et al. New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF-alpha inhibitors, and GLP-1 receptor agonists // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2008.— Vol. 1035.— P. 290—315.
31. Hernandez F., Avila J. Tauopathies // *Cell. Mol. Life Sci.*— 2007.— Vol. 64 (17).— P. 2219—2233.
32. Hoenicka J. Genes in Alzheimer's disease // *Rev. Neurol.*— 2006.— Vol. 42 (5).— P. 302—305.
33. Hooper N.M. Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prion protein // *Biochem. Soc. Trans.*— 2005.— Vol. 33 (Pt 2).— P. 335—338.
34. Hoops S., Nazem S., Siderow A.D. et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease // *Neurology.*— 2009.— Vol. 73.— P. 1738—1745.
35. Knopman D.S., Petersen R.C., Edland S.D. et al. The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994 // *Neurology.*— 2004.— Vol. 62.— P. 506—508.
36. Kulisevsky J., Pagonabarraga J., Pascual-Sedano B. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia // *Mov. Disord.*— 2008.— Vol. 23, N 13.— P. 1889—1896.
37. Kuller L.H. Statins and dementia // *Curr. Atheroscler. Rep.*— 2007.— N 9 (2).— P. 154—161.
38. Litvan I. Therapy and management of frontal lobe dementia patients // *Neurology.*— 2001.— Vol. 56 (4).— P. 41—45.
39. Luria A.R. Higher cortical functions in man.— 2nd ed.— New York: Basic Books, 1980.
40. Luria A.R. The working brain. An introduction to clinical neuropsychology.— New York: Penguin-Allen Lane, 1973.
41. Maillard M., Burnier M. Comparative cardiovascular safety of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Exp. Opin. Drug Saf.*— 2006.— Vol. 5.— P. 83—94.
42. Martins I.J., Hone E., Foster J.K. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease // *Mol. Psychiatry.*— 2006.— Vol. 11.— P. 721—736.
43. Mathuranath P., Nestor P., Berrios G. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia // *Neurology.*— 2000.— Vol. 55.— P. 1613—1620.
44. McKhann G., Drachmann B. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's disease // *Neurology.*— 1984.— Vol. 34.— P. 939—944.
45. Nazem S., Siderow A.D., Duda J.E. et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with «normal» global cognition according to mini-mental state examination score // *J. Am. Geriatr Soc.*— 2009.— Vol. 57.— P. 304—308.
46. Neary D., Snowden J.S., Mann D.M. Classification and description of frontotemporal dementias // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2000.— Vol. 920.— P. 46—51.
47. Ohnishi S., Takano K. Amyloid fibrils from the viewpoint of protein folding // *Cell. Mol. Life Sci.*— 2004.— Vol. 61 (5).— P. 511—524.
48. Orgogozo J.M., Rigaud A.s., Stoffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke.*— 2002.— Vol. 33.— P. 1834—1839.
49. Parvizi J., Damasio A. Neuroanatomical correlates of brainstem coma // *Brain.*— 2003.— Vol. 126.— P. 1524—1536.
50. Pasquier F., Fukui T., Sarazin M. et al. Laboratory investigations and treatment in FTD // *Ann. Neurol.*— 2003.— Vol. 54.— P. 32—35.
51. Patterson C., Feightner J.W., Garcia A. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease // *CMAJ.*— 2008.— Vol. 178 (5).— P. 548—556.
52. Perry A., Miller B.L. Behavior and treatment in frontotemporal dementia // *Neurology.*— 2001.— Vol. 56.— P. 46—51.

53. Petersen R.C., Smith G.E., Ivnik R.J. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals // *JAMA*.— 1995.— Vol. 273.— P. 1274—1278.
54. Priller C., Bauer T., Mitteregger G. et al. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26 (27).— P. 7212—7221.
55. Rabins P., Blacker D., Barry W. (Work Group on Alzheimer's Disease and Other Dementias).— *Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias*.— 2nd ed.— 2007.
56. Rapp S.R., Espeland M.A., Shumaker S.A. et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health initiative Memory study: a randomized control trial // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289.— P. 2663—2672.
57. Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., Hodges J.R. The prevalence of frontotemporal dementia // *Neurology*.— 2002.— Vol. 58.— P. 1615—1621.
58. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique // *Arch Psychol.*— 1941.— Vol. 112.— P. 286—340.
59. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease // *Neurology*.— 1993.— Vol. 43.— P. 1467—1472.
60. Schneider A. *Verhaltensneurologie. Die neurologische Seite der Neuropsychologie. Eine Einführung für Ärzte und Psychologen*.— 2nd edn.— Stuttgart: Thieme, 2004.
61. Selkoe D.J. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease // *Nature*.— 2008.— Vol. 399 (suppl. 6738).— P. A23—31.
62. Seripa D., Matera M.G., Franceschi M. et al. The RELN locus in Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.*— 2008.— Vol. 14 (3).— P. 335—344.
63. Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health initiative Memory study: a randomized control trial // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289.— P. 2651—2662.
64. Smith A. The serial sevens substruction test // *Arch. Neurol.*— 1967.— Vol. 17.— P. 78—80.
65. Squire L. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective // *Neurobiol. Learn Mem.*— 2004.— Vol. 82.— P. 171—177.
66. Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1993.— Vol. 90 (5).— P. 1977—1987.
67. Strub R., Black F. *The mental Status examination in neurology*.— 4th edn.— Philadelphia, 2000.
68. Swartz J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Frontotemporal dementia: Treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors // *J. Clin Psychiatry*.— 1997.— Vol. 58.— P. 212—216.
69. Thoonsen H., Richard E., Bentham P. Aspirin in Alzheimer's disease: increased risk of intracerebral hemorrhage: cause for concern? // *Stroke*.— 2010.— Vol. 41 (11).— P. 2690—2692.
70. Thurstone L., Thurstone T. *Primary mental abilities*.— Science Research Associates, Chicago, 1962.
71. Turner P.R., O'Connor K., Tate W.P., Abraham W.C. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory // *Prog. Neurobiol.*— 2003.— Vol. 70 (1).— P. 1—32.
72. Unverzagt F.W., Gao S., Bajewo O. et al. Prevalence of cognitive impairment: data from Indianapolis Study of Health and Aging // *Neurology*.— 2001.— Vol. 57.— P. 1655—1662.
73. Van Broeck B., Van Broeckhoven C., Kumar-Singh S. Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches // *Neurodegener Dis.*— 2007.— Vol. 4 (5).— P. 349—365.
74. Varma A.R., Snowden J.S., Lloyd J.J. et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 1999.— Vol. 66.— P. 184—188.
75. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.*— 2007.— Vol. 65 (3).— P. 329—334.
76. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use // *J. Psychol.*— 1945.— Vol. 19.— P. 87—95.
77. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease // *J. Clin. Psychiatry*.— 2003.— Vol. 64, suppl. 9.— P. 7—10.

T.M. СЛОБОДІН

Деменції нейродегенеративного походження (підходи до діагностики та лікування)

Висвітлено сучасні уявлення про нейродегенеративні захворювання. Описано клінічні вияви, а також способи лікування найпоширеніших захворювань, у клінічній картині яких когнітивні порушення з переходом у деменцію займають основне місце (хвороба Альцгеймера, деменція з тільцями Леві, фронто-темпоральна дегенерація, хвороба Паркінсона з деменцією). Подано критерії діагностики судинної деменції та помірних когнітивних порушень. Представлено зручні у використанні систематизовані тести для діагностики когнітивних порушень у рутинній практиці.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, деменція з тільцями Леві, фронто-темпоральна дегенерація, судинна деменція, патогенез, лікування.

T.N. SLOBODIN

Dementia of neurodegenerative origin (diagnostic and treatment approaches)

The article is devoted to modern concepts of pathogenesis, description of clinical manifestations and treatment of the most common neurodegenerative disease. The clinical picture of cognitive impairment and dementia occupy key positions in this research. There are such disorders as Alzheimer's disease, Lewy body disease, frontotemporal degeneration, Parkinson's disease with dementia. The article presents criteria for the diagnosis of vascular dementia and mild cognitive impairment. Easy-to-use and systematic tests for the diagnosis of cognitive impairment in routine practice are presented.

Key words: Alzheimer's disease, Lewy body disease, frontotemporal degeneration, vascular dementia, pathogenesis, treatment.



В.А. ГОЛУБЕВ

Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

Тремор (клиника, синдромология и терапия)

В лекции освещены вопросы клинической диагностики и систематизации дрожательных гиперкинезов. Обсуждается синдромальный дифференциальный диагноз тремора, принципы клинического описания последнего, а также этиологическая классификация дрожания. Приведены основные клинические характеристики тремора покоя, а также постурального и интенционного дрожания и перечень заболеваний, при которых эти синдромы встречаются. Представлены критерии диагностики эссенциального дрожания, рубрального тремора, психогенного дрожания и других клинических форм дрожательных гиперкинезов (дистонический тремор, ритмическое кивание, ортостатический тремор и другие). Кратко изложены современные представления о патогенезе дрожания. Подробно описаны существующие терапевтические подходы, основанные на мировом опыте.

Ключевые слова: тремор покоя, постуральное дрожание, интенционный тремор, эссенциальное дрожание, усиленный физиологический, дистонический, нейропатический, рубральный, психогенный тремор, лечение.

Дрожание относится к наиболее распространенным вариантам непроизвольных движений и характеризуется ритмическими колебательными движениями какой-либо части тела. Эти движения обусловлены либо альтернирующими, либо синхронными сокращениями мышц-антагонистов и наблюдаются в покое или во время движения. Все виды тремора прекращаются во сне. От других ритмических гиперкинезов тремор отличается особой регулярностью и синусоидальным характером осцилляций.

Дрожательный гиперкинез имеет наиболее простой двигательный рисунок, поэтому легко и рано распознается. Иными словами, синдромальный диагноз тремора в подавляющем большинстве случаев не вызывает затруднений. Однако встречаются исключения из этого правила: иногда дрожание приходится дифференцировать с другим, внешне чрезвычайно похожим, гиперкинетическим синдромом, а именно — с ритмическим миоклонусом, который визуально может быть совершенно неотличим от дрожания. Так, акционный, постуральный и, особенно, интенционный миоклонус очень часто ошибочно трактуют как акционное, постуральное или интенционное дрожание. Синдромальный дифференциальный диагноз тремора и миоклонуса вызывает большие затрудне-

ния, например, при дистонии (последняя часто сочетается с дрожанием или миоклонусом), при миоритмии, сегментарном миоклонусе, некоторых вариантах коркового рефлекторного миоклонуса. Синдромальный дифференциальный диагноз тремора должен учитывать, помимо вариантов ритмического миоклонуса и астериксиса, также клонус и некоторые формы кожевниковской эпилепсии. Описан «псевдотремор» при прогрессирующей спинальной амиотрофии у детей. Изолированный вокальный тремор (тремор голоса) следует дифференцировать со спастической дисфонией.

Если синдромальный диагноз дрожания в большинстве случаев действительно не вызывает особых затруднений, то нозологический (этиологический) диагноз тремора очень часто является трудно решаемой задачей. Известно, что основные трудности дифференциальной диагностики при синдроме дрожания связаны, во-первых, с огромным числом заболеваний, которые могут проявляться дрожанием, во-вторых, с относительно однотипными проявлениями тремора при разных уровнях повреждения нервной системы, начиная с периферического нерва и кончая корой головного мозга. В связи с этим большое значение в настоящее время придается принципам клинического описания тремора.

Среди этих принципов первым по важности является четкое разграничение типов тремора. Классификация тремора по его основным внешним проявлениям предусматривает две формы: тремор покоя и тремор действия. Последний, в свою очередь, подразделяется на постуральный и тремор движения. Тремор движения также может быть разным: инициальным (редко), во время движения (собственно тремор действия, акционный, кинетический) и терминальный (интенционный). По практическим соображениям удобнее и вполне достаточно выделять три основных формы тремора, а именно тремор покоя, постуральное и интенционное дрожание.

Если у одного и того же больного выявляют не только тремор покоя, но и постуральный (или интенционный), то все имеющиеся типы тремора описывают и регистрируют как отдельные самостоятельные виды дрожания, обязательно подчеркивая относительную выраженность каждого из них. Например, у больного может быть грубый тремор покоя, менее выраженный постуральный тремор и еще менее выраженное интенционное дрожание. Такая картина типична для дрожательных форм паркинсонизма. Эти же компоненты дрожания вне рамок паркинсонизма обычно имеют иное соотношение: преобладает либо постуральный тремор (что типично для тяжелого эссенциального тремора), либо — интенционный (при поражениях мозжечка и его связей). Любое дрожание вначале может проявляться в виде «чистой» формы: это либо дрожание в состоянии покоя, либо постуральное, либо интенционное дрожание. По мере прогрессирования заболевания усиливается выраженность инициальной формы тремора и начинают присоединяться другие типы дрожания. Например, тремор покоя при прогрессировании паркинсонизма характеризуется не только интенсификацией дрожания в состоянии покоя, но и тем, что он перестает быть моноформным, к нему присоединяется постуральный компонент дрожания и даже интенционный. Такая же закономерность прослеживается при эссенциальном треморе: его прогрессирование может проявляться не только нарастанием постурального тремора, но и появлением тремора покоя и интенционного компонента дрожания. При мозжечковых расстройствах в принципе наблюдают такую же закономерность. Но в типичных случаях один из этих компонентов дрожания остается ведущим на всех этапах болезни. Если преобладает тремор покоя, то, в первую очередь, следует рассматривать варианты синдрома паркинсонизма, если доминирует постуральный тип тремора, то следует дифференцировать эссенциальное дрожание с акцентуированным физиологическим тремором. Исключением является лишь психогенное дрожание, где все три формы дрожания представлены одинаковой степенью выраженности. Конечно, возможны диагностически сложные случаи, при которых на момент осмотра

трудно выделить ведущий компонент дрожания, но это отнюдь не исключает, а, наоборот, предполагает настойчивые попытки клинически «взвесить» каждый компонент дрожания, привлекая для этого данные анамнеза и, при возможности, объективные методы регистрации и количественной оценки выраженности дрожания. Хотя указанные основные три формы дрожания определенным образом (при разных заболеваниях по-разному) сочетаются друг с другом, они отличаются своим патогенезом, откликаются на разные классы фармакологических средств и, главное, имеют важное значение для клинической диагностики конкретного неврологического заболевания.

Помимо описания типа тремора, необходимо уточнять локализацию и особенности распределения тремора: руки, голова, мимические мышцы, нижняя челюсть (подбородок), язык, губы, щеки, голос, ноги, туловище, гемитип, генерализованный тремор, иные топографические особенности (например, дрожание только большого пальца руки или мышц брюшной стенки, дрожание глазных яблок или ортостатический тремор, дистальная или проксимальная акцентуация дрожания, симметричность — асимметричность). Часто встречается тремор, строго «привязанный» к одному какому-либо действию (письмо, печатание на машинке и т. п.). Не менее важна характеристика двигательного рисунка дрожания (флексия — экстензия, пронация — супинация, «скатывание пилуль», «да — да», «нет — нет», флэппинг, интенционный тремор, тремор «бьющихся крыльев»), а также амплитудно-частотные особенности, выраженность дрожания, особенности его течения во времени и, наконец, «синдромальное окружение» тремора, то есть описание того неврологического контекста, на фоне которого проявляется дрожание.

Соблюдение вышеуказанных принципов описания синдрома дрожания создает необходимые предпосылки для успешной нозологической характеристики тремора. Объективная регистрация тремора чаще всего осуществляется с помощью поверхностной электромиографии (лучше — многоканальной); реже применяют акселерометрию или другие методы. Уточнение причины тремора может потребовать применения электронейромиографии и широкого круга других методов общесоматического и неврологического обследования, позволяющих подтвердить или исключить, например, лекарственную или иную интоксикацию, дисфункцию щитовидной железы, периферическую невропатию, мозжечковое или стволочное повреждение, болезнь Вильсона — Коновалова, другое наследственное заболевание и т. д.

Множество заболеваний, при которых может наблюдаться дрожание, не должно обескураживать врача во время диагностического поиска. Если учитывать, например, не только этиологию, но и осо-

бенности патогенеза тремора, то большой круг соответствующих болезней можно сузить до небольшого числа этиопатогенетических форм тремора.

Этиопатогенетическая классификация тремора включает следующие его типы

1. Физиологический и усиленный физиологический тремор
2. Паркинсонический тремор при болезни Паркинсона и синдромах паркинсонизма иной этиологии
3. Эссенциальный (семейный и спорадический)
4. Дистонический
5. Невропатический
6. «Рубральный» (среднемозговой)
7. Церебеллярный
8. Ятрогенный
9. Психогенный

Конечно, почти за каждой из вышеперечисленных рубрик стоит большое число конкретных заболеваний, о которых нужно помнить при проведении дифференциального диагноза, но представленная классификация может существенно облегчить начальные этапы диагностического поиска. Характеристика указанных типов тремора представлена ниже.

В трудных для диагностики случаях окончательный клинический диагноз надежнее строить с учетом базисных синдромальных особенностей тремора и, прежде всего, его типа (тремор покоя, постуральный тремор и интенционное дрожание). При таком подходе перечень возможных заболеваний выглядит следующим образом.

- I. Тремор покоя (3,5—6,0 Гц)
 1. Болезнь Паркинсона.
 2. Вторичный (симптоматический) паркинсонизм.
 3. «Паркинсонизм плюс» синдромы.
 4. Иные формы гередодегенеративных заболеваний, в клинических проявлениях которых присутствует паркинсонизм (болезнь Вильсона — Коновалова, Галлервордена — Шпатца и др.).
- II. Постуральный тремор (6—12 Гц)
 1. Физиологический (асимптомный).
 2. Усиленный физиологический (при стрессе, эндокринопатиях, интоксикациях).
 3. Доброкачественный эссенциальный (4—12 Гц):
 - аутосомно-доминантный;
 - спорадический;
 - в сочетании с некоторыми заболеваниями ЦНС (болезнь Паркинсона, дистония) и периферической нервной системы (полиневропатии, рефлекторная симпатическая дистрофия).
 4. При структурных повреждениях мозга (токсические, опухолевые и другие поражения мозжечка, болезнь Вильсона — Коновалова, нейросифилис и др.).

III. Интенционный тремор (3—6 Гц)

Поражения ствола головного мозга, мозжечка и их связей:

- рассеянный склероз;
- дегенерации и атрофии, включающие ствол и мозжечок;
- болезнь Вильсона — Коновалова;
- сосудистые заболевания;
- опухоли;
- интоксикации;
- черепно-мозговая травма (ЧМТ);
- другие заболевания.

IV. Рубральный тремор (см. ниже).

V. Психогенный (комплексный) тремор.

Тремор покоя

Тремор покоя обычно имеет частоту в пределах 3,5—6,0 Гц. Этот тип тремора называют также паркинсоническим дрожанием. Чаще всего его частота при паркинсонизме составляет 4—5 Гц. Тремор покоя и его низкая частота относятся к характерным проявлениям болезни Паркинсона, а также широкого круга других заболеваний нервной системы, в клинической картине которых часто наблюдается синдром паркинсонизма. Дебют тремора покоя обычно мало заметен; характерна дистальная локализация (но возможно и проксимальное вовлечение); этот тремор чаще бывает асимметричным либо односторонним.

При вторичных (симптоматических) формах паркинсонизма (постэнцефалитический, лекарственный, токсический, посттравматический, сосудистый и т. д.) дрожание (если оно есть) имеет такие же характеристики, как и при болезни Паркинсона (низкочастотный тремор покоя с характерным распределением, течением и тенденцией к генерализации).

Такое же дрожание характерно и для паркинсонизма в картине других дегенеративных заболеваний («паркинсонизм плюс» синдромы и гередодегенеративные заболевания нервной системы). Сюда относятся такие заболевания, как мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, болезнь Вильсона — Коновалова, болезнь Крейтцфельда — Якоба и другие болезни.

Механизм тремора покоя связывают с повреждением nigro-стриарного дофаминергического пути в комбинации с повреждением рубро-оливо-церебелло-рубральной петли. Для клинической манифестации этого типа тремора должны быть интактными моторная кора, пирамидный тракт и вентролатеральное ядро таламуса.

Леводопа, агонисты дофамина и в меньшей степени холинолитики уменьшают выраженность тремора покоя. У некоторых больных тремор покоя (как и постуральные нарушения) резистентен к лечению леводопой.

Постуральный тремор

Постуральный тремор — дрожание, появляющееся в конечности при удержании ее в какой-либо позе. Это дрожание имеет частоту 6—12 Гц и объединяет наиболее широкий спектр заболеваний и состояний, при которых данный тип тремора может быть основным или одним из важных неврологических проявлений болезни.

К постуральному тремору относятся физиологический тремор (асимптомное дрожание с частотой 6—12 Гц), усиленный физиологический тремор, который становится клинически заметным при эмоциональном стрессе, тревоге или при других «гиперадренергических» состояниях (тиреотоксикоз, феохромоцитома, введение кофеина, норадреналина, бронходилататоров, трициклических антидепрессантов, ингибиторов моноаминоксидазы и других препаратов, отмена алкоголя, интенсивная физическая нагрузка, комплексный регионарный болевой синдром), доброкачественный эссенциальный тремор, а также тремор при некоторых структурных повреждениях мозга (тяжелые поражения мозжечка, болезнь Вильсона — Коновалова, нейросифилис, ВИЧ-инфекция).

Усиленный физиологический тремор — это физиологический тремор, который имеет более высокую амплитуду, чем в норме, но нормальную частоту.

Эссенциальный тремор — наиболее частая форма патологического дрожания (его выявляют примерно у 5 % членов популяции в возрасте старше 40 лет). К доброкачественному эссенциальному тремору сегодня относят не только ауто-сомно-доминантный и спорадический варианты эссенциального дрожания, но и случаи сочетания эссенциального дрожания с другими заболеваниями центральной и периферической нервной системы (болезнь Паркинсона, периферическая невропатия при таких заболеваниях, как хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, наследственная сенсомоторная невропатия I и II типа, компрессионно-ишемическая невропатия, синдром Гийена — Барре, уремическая, алкогольная, диабетическая и другие виды полиневропатий). Последние варианты дрожания называют также невропатическим тремором.

Дистоническим тремором называют дрожание, когда оно наблюдается в той же части тела, в которой локализован дистонический синдром. Дистонический тремор часто подвержен модулирующему влиянию позы, характеризуется нерегулярной амплитудой и вариабельной частотой и, кроме того, он часто резистентен к терапии.

К настоящему времени предложено несколько классификаций и несколько вариантов диагностических критериев эссенциального тремора (унифицированных не существует). Приводим один из них.

Диагностические критерии эссенциального тремора

1. Часто появляющийся (по крайней мере, несколько раз в неделю) или постоянный тремор конечностей и (или) головы.
2. Тремор носит постуральный или кинетический характер, в том числе возможен и легкий интенционный компонент дрожания.
3. Отсутствие других неврологических заболеваний, способных вызывать тремор.
4. Отсутствие анамнестических указаний на лечение какими-либо препаратами, способными вызывать тремор.
5. Указания в семейном анамнезе на аналогичный тремор у других членов семьи (подтверждают диагноз).

Классический эссенциальный тремор носит постуральный характер (проявляется в антигравитарной позе), заметно не усиливается при движении и отсутствует в состоянии покоя; у таких больных нет симптомов паркинсонизма или мозжечкового поражения. Заболевание может дебютировать в любом возрасте. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. В типичных случаях тремор начинается с рук(и), а потом охватывает и голову либо начинается с головы и затем распространяется на руки. Эта локализация весьма характерна для эссенциального тремора, хотя он может наблюдаться и на одной половине тела или приобретать генерализованный характер (тремор охватывает не только руки, но и голову, веки, губы, нижнюю челюсть, язык, голос, плечи и ноги). Но возможны и особые «фокальные» формы эссенциального тремора.

Термин «доброкачественный» эссенциальный тремор в большинстве случаев оправдан, так как грубо не нарушает адаптацию больных (даже если он наблюдается у представителей таких профессий, как часовщик, хирург и т. п.), но тем не менее его употребление не всегда уместно, поскольку возможны варианты заболевания с грубо выраженным дрожанием и прогрессирующим течением (по некоторым наблюдениям, примерно в 7 % случаев). При этом могут существенно затрудняться письмо, речь, питье, одевание, ходьба. В целом кинетический тремор оказывает большее дезадаптирующее действие, чем постуральное дрожание или тремор покоя. Бытующее среди врачей представление об исключительной моносимптомности этого заболевания не всегда оправдывается. Эссенциальный тремор нередко (примерно у каждого четвертого больного) сочетается с фокальными формами дистонии (писчий спазм, спастическая кривошея, спастическая дисфония, блефароспазм, оромандибулярная дистония), спонтанной орофациальной дискинезией пожилых, отдельными мозжечковыми знаками, может иметь место тремор покоя, феномен «зубчатого колеса» и даже легкое повышение тонуса мышц в конечностях. Ал-

когель, β -адреноблокаторы, гексамедин и таламотомиа, а также высокочастотная электрическая стимуляция *nucleus ventralis intermedius* оказывают эффективное облегчающее влияние на эссенциальный тремор.

Причина эссенциального тремора не известна. Более чем в половине случаев выявляют наследственную предрасположенность с аутосомно-доминантным типом наследования. Часто подтверждаются наблюдения старых авторов о высокой встречаемости долгожителей и многодетных в семьях больных с эссенциальным тремором. Патологоанатомические и биохимические исследования не обнаруживают отклонений от нормы. Позитронная эмиссионная томография выявляет повышенную утилизацию глюкозы в нижних оливах и усиление кровотока в мозжечке у пациентов с эссенциальным тремором. Регистрируют также функциональную гиперактивность в области красного ядра.

Интенционный тремор

Интенционное дрожание имеет характерный двигательный рисунок и совершается с частотой 3—5 Гц. Интенционный тремор характерен для ишемических, воспалительных, метаболических, неопластических, травматических, дегенеративных поражений ствола головного мозга, мозжечка и его связей (например, рассеянный склероз, дегенерации и атрофии мозжечка и ствола мозга, болезнь Вильсона—Коновалова, токсические и другие поражения этой области головного мозга). Интенционное дрожание в отличие от тремора покоя и постурального дрожания практически всегда наблюдают вместе с другими неврологическими расстройствами.

Интенционный тремор связывают с патологическими осцилляциями в транскортикальных (моторная и соматосенсорная кора) и трансцереbellарных нейрональных петлях обратной связи, системная и нейрохимическая организация которых не совсем понятна, что является причиной низкой эффективности лечения этого типа тремора.

Следует помнить, что к мозжечковым вариантам тремора относят не только интенционное дрожание, но и такие феномены, как титубация, проявляющаяся ритмическими осцилляциями головы и иногда туловища (особенно заметными, когда больной стоит), и постуральный тремор проксимальных отделов конечностей (бедря или плеча).

Рубральный тремор (тремор Холмса)

Рубральный тремор (более правильное название — среднемозговой тремор) характеризуется комбинацией тремора покоя (2—5 Гц), еще более выраженного постурального тремора и максимально выраженного интенционного дрожания (тремор покоя < постуральный тремор < интенци-

онный тремор). Он появляется при повреждениях среднего мозга (среднемозговой тремор), обусловленных чаще всего инсультом, травмой головы и иногда опухолью или демиелинизацией (рассеянный склероз) в ножках мозга. Этот тремор появляется в конечностях на стороне, противоположной среднемозговому повреждению. Таким образом, рубральный тремор — это комплексный тремор, в котором представлены все основные типы дрожания, но с весьма характерным соотношением компонентов дрожания. На этом основана клиническая диагностика среднемозгового тремора.

Рубральный тремор может входить в качестве составной части в картину миоритмии.

Психогенный (комплексный) тремор

Психогенный тремор — это проявление психогенных двигательных расстройств. Клиническими критериями психогенного тремора являются такие его особенности, как внезапное (обычно эмоциональное) начало; статичное или переменное по форме, но не прогрессирующее течение; наличие спонтанных ремиссий или ремиссий, связанных с психотерапией; неклассифицируемый тип тремора (так называемый комплексный тремор, когда в равной мере представлены все основные типы тремора: покоя, постуральный и акционный); клинические диссоциации (избирательная сохранность некоторых функций конечности при наличии в ней грубого тремора); откликаемость дрожания на плацебо и некоторые дополнительные признаки, подтверждающие психогенный характер тремора.

Другие клинические формы дрожательных гиперкинезов

В качестве самостоятельного синдрома дрожания в литературе, помимо упомянутого выше дистонического тремора (дрожательная спастическая кривошея, дрожательный писчий спазм), упоминается синдром «кролика» («нейролептическое» дрожание нижней челюсти и губ).

Особые изолированные («фокальные») формы тремора (ортостатический тремор, «тремор улыбки», тремор голоса, тремор подбородка — гениоспазм, тремор диафрагмы) большинство исследователей рассматривают как варианты эссенциального тремора. Изолированный тремор головы может быть проявлением эссенциального тремора (часто семейного); тремор головы в виде кивания (nodding) может наблюдаться как компенсаторное явление при врожденном нистагме; в виде неразвернутых форм *spasmus nutans*; ритмические кивания головой низкой частоты иногда могут быть проявлением стереотипий как психотических, так и ятрогенных (нейролептики, леводоба).

Ряд авторов относят некоторые из перечисленных форм (дистонический тремор, ортостатический тремор) к самостоятельным формам дрожания, так-

же как и тремор при комплексном региональном болевом синдроме, тремор действия при высоком атмосферном давлении, пароксизмальный тремор при дефекте синтеза биоптерина, тремор при выполнении специфических действий (письмо, музицирование). Последние варианты тремора часто сочетаются с фокальной дистонией, но реакция тремора на фармакологические воздействия напоминает таковую при эссенциальном дрожании.

Ортостатический тремор — клинически самостоятельный синдром, проявляющийся дрожанием ног и туловища только во время стояния. Дрожание имеет частоту 10—16 Гц или выше; оно отсутствует в положении лежа, сидя и во время ходьбы. Тремор появляется спустя несколько секунд после вставания, проявляясь в ногах и параспинальных мышцах, и нарастает при длительном стоянии. Выраженность тремора такова, что может привести к падению. Если больной садится или начинает ходить, тремор прекращается. Этот вариант тремора описан в качестве идиопатической формы (чаще всего); он встречается также в семьях с обычным наследственным эссенциальным тремором, но есть описания и симптоматического ортостатического тремора (последствия ЧМТ, повреждения варолиева моста, опухоль мостомозжечкового угла, гидроцефалия при стенозе сильвиева водопровода, хроническая рецидивирующая полирадикулоневропатия). Возможно сочетание ортостатического тремора с тремором голоса. Согласно некоторым наблюдениям, ортостатический тремор хорошо откликается на клоназепам, вальпроевую кислоту или гексамидин.

Посттравматический тремор может наблюдаться в форме грубого среднемозгового («рубрально-го») тремора, но неоднократно описан тремор и после легкой ЧМТ; в последнем случае он аналогичен эссенциальному дрожанию и откликается на обзидан. Своеобразный транзиторный тремор языка (синдром «галопирующего языка») также описан в качестве редкого последствия ЧМТ.

К исключительно редко встречающимся синдромам относится так называемый тремор «бьющихся крыльев», проявляющийся крупноразмашистыми ритмическими движениями преимущественно в проксимальных отделах рук и носящий постуральный характер. Этот тип тремора лучше всего заметен в положении отведения рук и сгибания их в локтевых суставах. Считается, что он может наблюдаться при стволовых (денто-рубральных) повреждениях.

Некоторые исследователи допускают выделение так называемого неклассифицируемого тремора. Этот термин предназначен для тех случаев, когда тремор не соответствует вышеописанным синдромам дрожания.

Корковым тремором иногда называют низкоамплитудные и быстрые ритмические движения в

пальцах конечности постурального или акционного характера, развивающиеся после повреждения мозговой коры и внешне напоминающие эссенциальное дрожание. Этот тип тремора сопровождается гигантскими корковыми соматосенсорными потенциалами и спайками на электроэнцефалограмме перед движением, что говорит о корковом рефлекторном миоклонусе. Эта форма тремора не отвечает на введение β -адреноблокаторов, но откликается на гексамидин, клоназепам и вальпроаты. То, что иногда называют велопалятинным тремором, на самом деле также является миоклонусом.

Близки к тремору такие ритмические феномены, как астериксис (флэппинг, негативный миоклонус), миоритмия, сегментарный миоклонус, клонус при пирамидном синдроме, которые по своему механизму возникновения также не относятся к тремору, но внешне выглядят как дрожание.

На практике этиологический дифференциальный диагноз при треморе чаще всего устанавливают между эссенциальным дрожанием и болезнью Паркинсона (наиболее часто встречающиеся в общей популяции заболевания с тремором). В то же время полезно помнить, что эти болезни нередко сочетаются у одного и того же пациента. По некоторым наблюдениям, примерно у 6 % больных с эссенциальным тремором развивается сопутствующий паркинсонизм. Эссенциальный тремор чаще всего начинается с головы или с рук. Болезнь Паркинсона никогда не начинается с дрожания головы. Хорошо известны диагностические критерии паркинсонизма и болезни Паркинсона, которые надежно позволяют проводить дифференциальный диагноз. Риск развития болезни Паркинсона среди больных с эссенциальным тремором намного выше, чем в остальной популяции. Однако встречаются единичные пациенты, у которых дифференциальный диагноз между эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона на определенных этапах болезни затруднен или даже невозможен и только длительное наблюдение позволяет окончательно решить эту диагностическую дилемму. Редкие диагностически трудные случаи изолированного тремора покоя (или сочетания одинаково выраженных тремора покоя и постурального тремора) при отсутствии гипокинезии и ригидности иногда называют моносимптомным тремором покоя.

Патогенез

Почти все виды тремора имеют близкие патогенетические механизмы, которые тем не менее во многом остаются не совсем понятными. Чаще всего тремор появляется при поражении следующих структур: ядра и белого вещества мозжечка, красного ядра и близлежащих структур среднего мозга, некоторых других мозговых образований (прежде всего стриатума и таламуса), периферического нерва.

Как предполагают, в основе большинства типов тремора лежит активность «осциллятора» (пейсмейкера) в нервной системе, который включает в себя две петли: центральную (церебелло-рубро-таламo-корковую) и периферическую (систему рефлекса растяжения). Пирамидный тракт выступает в роли связующего элемента этих систем.

В механизме тремора также большое значение придают повышенной чувствительности предположительно центральных β -адренорецепторов. Но до сих пор окончательно не решен вопрос, на каком уровне осуществляется медикаментозная блокада адренорецепторов (периферическом или центральном). Лекарственно индуцированный тремор позволяет лишь весьма приблизительно обсуждать нейрoхимические механизмы дрожания. Тремор способны вызывать препараты, воздействующие на центральную холинeргическую систему (ацетилхолин, агонисты никотиновых и мускариновых рецепторов, антихолинeстеразные средства); препараты, воздействующие на центральные моноаминоэргические системы (нейролептики), на периферическую адренeргическую систему (адреналин, β -агонисты, соли лития, кофеин, амфетамин, кортикостероиды). При этом нейролептики и адреналин ухудшают почти все типы тремора; β -адренeблокаторы, напротив, улучшают тремор действия при паркинсонизме (тремор покоя чаще откликается на леводопу), а также эссенциальный тремор и акцентуированный физиологический тремор (тиреотоксикоз, гипогликемия и т. д.). Предполагается участие в механизмах тремора γ -аминомасляной кислоты, ацетилхолина, норадреналина, глутаматных рецепторов (NMDA) и других нейротрансмиттеров.

Наследственный эссенциальный тремор связывают с хромосомой 2p22-p25.

Лечение

Средством выбора в лечении почти всех типов тремора являются β -адренeблокаторы. Их с успехом применяют в терапии эссенциального, паркинсонического (особенно постурального и кинетического компонентов дрожания), алкогольного, тиреотоксического, психогенного и других типов тремора. Среди препаратов этой группы наиболее популярен Обзидан (пропранолол, анаприлин), который применяют под контролем частоты сердечных сокращений (она не должна снижаться ниже 60 в 1 мин) и, конечно, при отсутствии противопоказаний к его применению (атриовентрикулярная блокада, феномен Рейно, склонность к бронхоспазмам, сахарный диабет, снижение потенции у мужчин). Лечение обычно начинают с минимальной дозы, достаточной для обнаружения терапевтического эффекта (около 60 мг/сут), и постепенно повышают ее (в случае необходимости) до оптимальной, которая может существенно отличаться у отдельных паци-

ентов: некоторым больным достаточно низкая доза, у других же она составляет 240—320 мг/сут (если в этом есть необходимость). Показаны пролонгированные формы этих препаратов. Иногда возможно лишь эпизодическое применение Обзидана в ожидании стрессогенной ситуации (например, перед публичным выступлением). В случае противопоказаний к Обзидану используют β -адренeблокаторы селективного действия.

Использование β -адренeблокаторов при лечении тремора целесообразно в комбинации с транквилизаторами, особенно бензодиазепинового ряда. Известно, что любой тип тремора характеризуется снижением порога к эмоциональным стимулам, тревоге, повышению внимания, напряжению и т.п. Снижая тревогу, эмоциональное напряжение или просто уровень бодрствования, бензодиазепины (лучше всего клоназепам) способствуют уменьшению дрожания и клинически потенцируют эффект того же Обзидана. Встречаются, правда, и такие больные с тремором, которые откликаются на клоназепам (2—4 мг/сут, иногда — до 8 мг/сут), но не реагируют на Обзидан. Фенобарбитал традиционно применяют для лечения тремора, и в настоящее время его также используют для этих целей (особенно в тех случаях, когда противопоказан Обзидан).

Достаточно высокой эффективностью в лечении тремора (особенно эссенциального) обладает и другой известный препарат — примидон (Гексамидин). Однако последнему препарату чаще свойственны побочные эффекты (особенно в первые дни лечения). Длительное его применение требует также гематологического контроля. Желательно давать препарат на ночь, стартовая доза (в течение нескольких дней) должна составлять одну четвертую (от таблетки, содержащей 0,25 препарата) или одну вторую таблетки (если она содержит 0,125 Гексамидина), то есть содержать около 60 мг Гексамидина. После титрования лечебная доза Гексамидина обычно достигает 100—250 мг/сут (редко до 625 мг/сут) на ночь каждый день. На практике схема лечения тремора чаще всего основана на комбинации трех медикаментозных средств (Обзидан утром и днем, Гексамидин на ночь, клоназепам утром и днем) или их аналогов в сочетании с другими лекарственными подходами. Применяют, как уже упоминалось, фенобарбитал, вальпроевую кислоту, витамин B₆ (лучше *per os*), циннаризин (предпочтительнее — флунаризин). Некоторым пациентам приносит облегчение нимодипин в обычных среднесуточных дозировках.

Габапентин может быть эффективным средством уменьшения тяжести тремора при суточной дозе 1200—1800 мг и выше (2400 мг/сут). Для лечения дрожания пытаются также использовать такие препараты, как клонидин (клофелин, Гемитон) в дозах от 0,1 до 0,9 мг/сут, низкие дозы Лепонек-

са, реже — изониазид (обязательно в комбинации с витамином В₆), низкие дозы теофиллина. Все чаще используют ботулотоксин для лечения различных синдромов дрожания. Холинолитики в настоящее время для лечения тремора практически не применяют из-за их низкой эффективности. Сказанное не относится к паркинсоническому дрожанию. В частности, тремор покоя при паркинсонизме лучше откликается на дофасодержащие препараты, Мидантан и холинолитики (Акинетон и др.), чем на β-адреноблокаторы. Последние эффективны в отношении кинетического и постурального компонентов тремора при паркинсонизме. Тремор при болезни Паркинсона может уменьшиться также в ответ на введение Мидантана, агонистов дофаминовых рецепторов (Проноран, перголид, Мирапекс и др.). В труднокурабельных случаях возможно использование ампулированного Пипольфена (при отсутствии в клинической картине выраженной гипокинезии).

Тремор коркового происхождения (миоклонус) может откликнуться на антиконвульсанты. Акцентуированный физиологический тремор, как правило, удается уменьшить с помощью β-адреноблокаторов; в западной литературе для этих целей часто рекомендуют использование этилового спирта. По данным ряда зарубежных статистических исследований, многие больные с эссенциальным тремором ежедневно и даже неоднократно в течение дня принимают небольшие дозы алкоголя (обычно вино), при этом алкоголизм среди этих больных встречается не чаще, чем в остальной части популяции.

Но эта рекомендация не может быть приемлемой для всех пациентов. Употребление кофе не запрещается этим больным, но рекомендуется уменьшение его дозы. Избыточное ежедневное использование кофе способно привести к появлению акцентуированного физиологического дрожания.

Мозжечковый тремор плохо поддается терапии. В литературе можно найти лишь единичные описания успешного применения Финлепсина, клоназепама, Допегита, изониазида и глицина в лечении этого синдрома дрожания. Однако в большинстве случаев он остается резистентным ко всем попыткам консервативного лечения.

Стереотаксическая хирургия считается эффективным средством выбора лечения любого, в том числе и мозжечкового, тремора. К ней прибегают в случаях труднокурабельного, выраженного и дезадаптирующего дрожания при различных заболеваниях нервной системы (паркинсонизм, эссенциальный тремор, тремор после ЧМТ, рассеянный склероз, другие заболевания). Традиционно применяют методы стереотаксической деструкции на ядрах таламуса. Недавно предложена методика вживления электродов с подкожным электронным стимулятором, позволяющая пациенту самому эффективно подавлять тремор (лечебный эффект отмечен примерно у 85 % больных). В литературе можно найти описания успешного применения методов биологической обратной связи у больных с тремором. Как вспомогательные средства всем больным с дрожанием показаны психотерапия и рефлексотерапия.

В.А. ГОЛУБЕВ

Тремор (клініка, синдромологія і терапія)

У лекції висвітлено питання клінічної діагностики і систематизації дрижальних гіперкінезів. Обговорюється синдромальний диференційний діагноз тремору, принципи клінічного опису останнього, а також етіологічна класифікація тремтіння. Наведено основні клінічні характеристики тремору спокою, а також постурального та інтенційного тремтіння і перелік захворювань, при яких ці синдроми трапляються. Представлено критерії діагностики есенціального тремтіння, рубрального тремору, психогенного тремтіння та інших клінічних форм дрижальних гіперкінезів (дистонічний тремор, ритмічне кивання, ортостатичний тремор тощо). Коротко викладено сучасні уявлення про патогенез тремтіння. Детально описано існуючі терапевтичні підходи, які ґрунтуються на світовому досвіді.

Ключові слова: тремор спокою, постуральне тремтіння, інтенційний тремор, есенціальне тремтіння, посилений фізіологічний, дистонічний, нейропатичний, рубральний, психогенний тремор, лікування.

V.L. GOLUBEV

Tremor (clinics, syndromes, therapy)

The article deals with trembling hyperkinesia diagnostics and systematization. The differentiated tremor diagnosis, principals of clinical description, tremor etiological classification are issued. The article concerns main clinical rest tremor characteristics, postural and intention tremor and list of diseases accompanied with this syndrome. There are essential, rubral, psychogenic tremor and other forms of trembling hyperkinesia (dystonic tremor, rhythmic nodding, orthostatic tremor) diagnostics criteria. Modern approaches to tremor pathology are presented. Detailed information is given about relevant therapy approaches based on world experience.

Key words: rest tremor, postural tremor, intention tremor, essential tremor, dystonic tremor, neuropathic tremor, rubral tremor, psychogenic tremor, treatment.



Т.О. КОБИСЬ

Київська міська клінічна лікарня № 4

Клініко-інструментальні методи моніторингу активності демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі

Наведено дані щодо клініко-інструментальних методів виявлення активності демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі. Проаналізовано зміни, які реєструють на магнітно-резонансній томограмі у разі активного перебігу захворювання. Надано характеристику спектрів основних церебральних метаболітів головного мозку, які виявляють при магнітно-резонансному спектродіагностичному дослідженні у хворих на розсіяний склероз. Представлено основні лабораторні біомаркери активності демієлінізуючого процесу при розсіяному склерозі.

Ключові слова: розсіяний склероз, активність демієлінізуючого процесу, магнітно-резонансна томографія, спектри, біомаркери.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне запальне автоімунне, демієлінізуюче захворювання ЦНС. Проблема своєчасної діагностики і лікування РС — одна з найактуальніших у сучасній неврології, що зумовлено тяжкістю перебігу захворювання та високим ступенем ризику ранньої і стійкої інвалідизації хворих.

Хронічне запалення при РС уявляється як запальний процес з невизначеним терміном розв'язання. Патоморфологічно РС характеризується периваскулярним проникненням клітин крові, запаленням, руйнуванням мієліну, ушкодженням нервових волокон, розвитком астрогліального рубця [2]. Відомо, що вже на ранніх стадіях захворювання активність запального автоімунного процесу, його глибина зумовлюють розвиток незворотних змін в аксонах [2, 5]. Більшість процесів ушкодження, відновлення і нейродегенерації клінічно невидимі при РС. Тому для клініцистів велике значення має своєчасне встановлення клінічно достовірного РС, а в подальшому — ретельне спостереження за пацієнтом за допомогою клініко-інструментальних методів моніторингу з метою визначення тактики лікування [15]. Особливо це актуально для України, тому що засобами патогенетичної терапії не можуть бути забезпечені всі пацієнти, які їх потре-

бують, особливо хворі з першими клінічними ознаками захворювання.

Існують різні маркери активності демієлінізуючого процесу при РС. По-перше, клінічні, які виявляються епізодами загострень, по-друге, інструментальні, які можна визначити за допомогою процедур стандартної магнітно-резонансної томографії (МРТ) і спектроскопії, та лабораторні, які реєструють при дослідженні спинномозкової рідини. Встановлення маркерів активності РС має значення для подальшої тактики лікування [15].

Продромальна фаза РС, чинники ризику

Клінічна маніфестація РС не завжди збігається зі справжнім часом його початку. Досі першими виявами РС вважали клінічно ізольований синдром (КІС). У більшості випадків РС перший епізод демієлінізації починається у вигляді КІС, коли ознак «дисемінації в часі» ще немає, а ознаки «дисемінації в просторі» можуть мати місце [3]. Однак описано випадки радіологічних порушень за відсутності клінічних симптомів захворювання, тобто до першої клінічної атаки захворювання, тому введено термін «радіологічно ізольований синдром» (РІС), що специфічно характеризує пацієнтів зі структурними розладами в ЦНС, подібними до РС [20].

Відповідно до сучасних уявлень про розвиток РС РС призводить до КІС і зрештою — до розвитку РС. Вроджені чинники (стать, статус HLA, місце народження) потребують стимулювального впливу чинників зовнішнього середовища (дефіцит вітаміну D, інфікування вірусом Епштейна — Барр) для розвитку порушень, які в подальшому спричинять РС [20].

Деякі клінічні ознаки дебюту і подальшого розвитку РС мають прогностичне значення для його активності. До дебюту захворювання зі сприятливим прогнозом можна віднести моносимптомний дебют з чутливими розладами, ретробульбарний неврит. Сприятливий прогноз має також дебют захворювання, після якого настає повне відновлення та немає необхідності у застосуванні кортикостероїдів, у тому числі при подальших загостреннях у перші 5—7 років захворювання. Їхню високу ефективність доведено на наступних етапах перебігу захворювання. Сприятливе прогностичне значення мають тривалий інтервал між першою атакою і наступними, низька частота загострень у перші роки захворювання, відсутність сфінктерних порушень у дебюті [2].

Клінічні вияви активності РС

У більшості випадків РС характеризується рецидивно-ремісивним перебігом, при якому спостерігаються хвилеподібні зміни періодів загострення у вигляді ураження однієї або декількох провідникових систем ЦНС і ремісії або стабілізації процесу. Перебіг захворювання дуже варіабельний. Складно передбачити тривалість ремісії і частоту загострень, ступінь відновлення функцій і швидкість прогресування незворотних уражень. У 10 % випадків захворювання може мати м'який тип перебігу з мінімальним неврологічним дефіцитом після багатьох років захворювання і, навпаки, швидко прогресуючий злякисний тип перебігу [2]. Різні темпи прогресування захворювання і строки досягнення вираженої інвалідності зумовлюють інтерес до різних аспектів і особливостей активності демієлінізуючого процесу.

Важливо правильно визначити критерії загострення для подальшої їх реєстрації та оцінки клінічної активності захворювання. Ознаками загострення РС є нові симптоми, які виникли і зберігаються понад 48 год. Зазвичай ці симптоми розвиваються гостро, за відсутності інфекційного захворювання і підвищення температури. Перед загостренням має бути понад 30 днів стабільного неврологічного статусу. Для стандартизації і кількісної оцінки клінічного стану хворих з РС у стадії загострення користуються розширеною шкалою інвалідизації (Expanded Disability Status Scale (EDSS)). Загальна оцінка за EDSS при загостренні підвищується на 0,5 бала і більше.

Активність клінічного перебігу РС може бути низькою, коли спостерігається 0—1 загострення

за 2 роки, середньою — 2—4 загострення за 2 роки і високою — понад 5 загострень на рік. Вираженого неврологічного дефіциту до 6 балів за шкалою EDSS у разі низької активності можна досягти за 40 років від початку захворювання, в разі високої — за 10 років [22]. Висока частота загострень у перші роки захворювання пов'язана з розвитком грубого неврологічного дефіциту в подальшому [2].

МРТ-ознаки активного перебігу РС

Велике значення для діагностики захворювання і моніторингу його активності має МРТ. З часів Шарко діагностика РС ґрунтувалася на клінічних виявах захворювання. МРТ вперше було застосовано у пацієнтів з РС у 1981 р., коли Young та співавт. визначили, що кількість вогнищ, які виявляють за допомогою МРТ, перевищує таку при застосуванні комп'ютерної томографії у 10 разів [5]. У 1988 р. А. Miller та співавт. продемонстрували, що застосування контрастної речовини дає змогу визначити активні вогнища, які відповідають клінічному загостренню. З того часу стандартні режими МРТ, включаючи T2- і T1-зважені зображення з введенням контрастної речовини або без відіграють ключову роль в оцінці прогресування захворювання. МРТ використовують для виявлення пацієнтів з високим ризиком захворювання після першої клінічної атаки у вигляді КІС. Проведення процедури МРТ у динаміці необхідне для визначення активності демієлінізуючого процесу, ефективності застосованих засобів лікування. Активність демієлінізуючого процесу за даними МРТ в 2—15 разів перевищує клінічну [7, 11—13].

Для визначення ступеня активності демієлінізуючого процесу за даними МРТ проводять динамічне дослідження з визначенням кількості нових і таких, які ростуть, T2-вогнищ, вогнищ, які накопичують контраст Gd+. Дослідження останніх років доводять, що динаміка T1-вогнищ і атрофії мозку визначається вже на ранніх стадіях захворювання і є показником активного та глибокого нейронального ушкодження [5, 12].

T2-вогнища, які залишаються після активного запалення, здатні накопичуватися. Гіперінтенсивні T2-вогнища не є специфічними для демієлінізації при РС. Тому, насамперед, необхідно заперечити інші можливі захворювання (гострий розсіяний енцефаломієліт, гіпертензивну енцефалопатію, синдром CADASIL, первинний васкуліт ЦНС, судинну мігрень). В основі змін лежать запалення, набряк, демієлінізація, ремієлінізація, нейродегенерація. Вони часто виникають за рахунок мікроциркуляторної ішемії, гліозу, розширення периваскулярних просторів. Мають значення локалізація та особливості морфології T2-вогнищ. Для РС характерні асиметричні, овальної або неправильної форми T2-вогнища, які розташовані перивентрикулярно, в мозолистому тілі, юкстакортикально, інфратенторіально. Кількість вогнищ і зон локалізації для під-

твердження «розсіювання в просторі» в оновлених критеріях МакДональда (2010) зменшено [19]. За наявності одного чи більше T2-вогнищ в 2 чи більше топографічних зонах (перивентрикулярних, інфра-, юкстакортикальних, спинному мозку, який вперше включено до таких зон) критерій «розсіювання у просторі» підтверджується [19].

Однією з основних ознак активності захворювання є реєстрація на T1-зважених зображеннях після контрастування ознак накопичення контрастної речовини. Такі знімки можна назвати «активними». «Активні» бляшки накопичують контрастну речовину, відображаючи проникність гематоенцефалічного бар'єру, гістологічно корелюють з міграцією T-клітин. Контрастування буває гомогенним, яке характерно для появи нових вогнищ, та колоподібним, що спостерігається при реактивації старих вогнищ. При активному процесі може спостерігатися поєднання гомогенного та колоподібного накопичення контрастної речовини. Наявності Gd-накопичувального вогнища достатньо для підтвердження критерію «розсіювання в часі» згідно з критеріями МакДональда [19].

Тривалість накопичення Gd показує час, протягом якого вогнища мають високий рівень запальної активності з проникненням імунних клітин до ЦНС. Середня тривалість Gd-накопичення становить 3,1 тижня. Це виявлено у серійному дослідженні 26 хворих з рецидивно-ремітивним перебігом РС, яким протягом 6 міс проводили щотижневі МРТ-сканування [23]. Виявлено 115 нових Gd-накопичувальних вогнищ. Причому у 55 % пацієнтів тривалість Gd-накопичення була меншою ніж 3 тижні. Максимальний термін — 10 тижнів.

Дослідження засвідчило важливість частого проведення МРТ для точної оцінки рівня прогресування активності захворювання. Частота сканування раз на місяць найбільш прийнятна для оцінки нових Gd-вогнищ і адекватного моніторингу активності захворювання.

J. Wolinsky та співавт. відзначили, що ступінь активності РС визначається кількістю Gd-накопичувальних вогнищ, виявлених на МРТ, тобто корелює з клінічними параметрами активності [23]:

- кількість вогнищ зменшується з віком, як і рівень загострень;
- кількість вогнищ найвища на ранніх стадіях захворювання, як і кількість загострень;
- кількість вогнищ зменшується зі збільшенням часу після останнього клінічного загострення;
- кількість вогнищ прямо пропорційно корелює з рівнем загострення;
- кількість вогнищ вища у хворих з рецидивно-ремітивним перебігом РС, ніж у хворих на вторинно-прогресуючий РС. Проте навіть у хворих на вторинно-прогресуючий РС, у яких немає клінічних загострень, МРТ виявляє активні вогнища у 36,3 % випадків.

Нові вогнища на T2-зображеннях, які накопичують контраст на T1-зображеннях, у 60 % випадків виглядають гіпоінтенсивними без посилення. З часом вони повертаються до ізоінтенсивного стану, зберігаючи підвищений сигнал на T2-зображеннях, що зумовлено регресом запалення, набряку, в деяких випадках — демієлінізацією з наступною ремієлінізацією. Ці процеси можуть тривати до 6 міс.

Коли запалення закінчується, 40 % нових вогнищ залишаються постійно гіпоінтенсивними на T1-зображеннях. Їх називають «чорні дірки». Останні можна назвати індикаторами більш тривалого і глибокого руйнування нервової тканини, маркерами аксонального дефіциту. Кількість і розміри T1-зважених вогнищ («чорних дірок») за період спостереження більш специфічні для деструкції нервового волокна, аксонального дефіциту і характеристики активності демієлінізувального процесу. Запропоновано гіпотезу, що одночасної наявності гіпота ізоінтенсивних вогнищ, які не накопичують контраст, на неконтрастних T1W-зображеннях достатньо для демонстрації дисемінації у часі.

До ознак активного перебігу РС можна віднести атрофію головного мозку. Раніше вважали, що вона виникає лише на пізніх стадіях захворювання, тобто при вторинно-прогресуючому перебігу РС. Дослідження останніх років показують, що атрофія головного мозку з'являється вже на ранніх стадіях захворювання (через 1—2 роки після КІС) [1, 6]. Крім якісної оцінки атрофії, яку застосовували раніше і яка ґрунтувалася на зміні об'єму бічного і III шлуночка та розміру мозолистого тіла, можна кількісно виміряти об'єм фракції паренхіми мозку. Спостерігається атрофія як білої, так і сірої речовини головного мозку [6]. Атрофія сірої речовини мозку є більш вірогідним маркером нейродегенеративних змін, у зв'язку з тим, що об'єм сірої речовини не залежить від коливання об'єму вогнищ демієлінізації, розташованих переважно в білій речовині. Відсутність зменшення об'єму білої речовини пояснюється збільшенням об'єму вогнищ, у яких спостерігаються запальні зміни та гліоз. І навпаки, може виникати так звана псевдоатрофія через зменшення набряку у вогнищах.

МРТ-прогностичні чинники несприятливого перебігу РС:

- наявність атрофічних змін при невеликій кількості вогнищ;
- наявність «чорних дірок» на ранніх стадіях захворювання;
- відсутність періодів згасання МРТ-ознак активності;
- атрофічні зміни мозолистого тіла та мозочка на початкових етапах захворювання.

Дисоціація клінічних та МРТ-виявів при РС

Досі немає жодного параметра, який би остаточно визначав ступінь активності захворювання.

Встановлено дисоціацію клінічних та МРТ-виявів при РС. Так, вогнища, діагностовані методом МРТ, часто не супроводжуються клінічними симптомами. Клінічно безсимптомні гострі ураження спостерігають у 2—15 разів частіше, ніж рецидиви. З іншого боку, клінічні симптоми загострення можуть спостерігатися без змін на МРТ. Це підтверджує неспецифічність патологічних змін на МРТ. Наявність вогнищ демієлінізації не дає змоги виявити ушкодження тканини мозку, яка нормально виглядає (NABT) [18].

Чи існують інші патофізіологічні процеси при РС, які можна об'єктивізувати нейровізуалізаційними методами і які дають змогу пояснити посилення неврологічного дефіциту під час загострення? Методом, який може слугувати додатковим критерієм активності захворювання, вважають магнітно-резонансну спектроскопію (МРС).

МРС як додатковий критерій активності РС

МРС надає дані щодо біохімічних процесів у конкретному об'ємі тканини мозку, які лежать в основі патофізіології РС.

Цей метод дає змогу без ушкодження досліджуваного об'єкта отримати інформацію про його хімічний склад. МРС ґрунтується на явищі «хімічного зсуву» резонансних частот різних хімічних сполук живої тканини. Одиницею вимірювання «хімічного зсуву» є проміль (ppm).

МРС аналізує ділянку, відібрану за допомогою МРТ, і дає змогу при РС досліджувати білу і сіру речовину головного мозку, активні та неактивні вогнища [18].

Спектр може включати резонансні частоти N-ацетиласпартату (2,0 ppm), холіну (3,2 ppm), креатину (3,03 і 3,94 ppm), міоінозитулу (3,56 ppm), глутамату і глутаміну (2,1—2,5 ppm), лактату (1,32 ppm), ліпідного комплексу (0,8 та 1,2 ppm). Амплітуда кожного піка визначається не лише видом і концентрацією молекули, а і її рухливістю. У нормальному МР-спектрі превалує резонанс нейронального маркера N-ацетиласпартату.

Зменшення резонансу N-ацетиласпартату виникає при локальних ушкодженнях головного мозку [16, 17]. Креатин — основний постачальник фосфатних груп для синтезу АТФ та АДФ. Амплітуда лактату збільшується лише тоді, коли обраний об'єм ЦНС відображує вміст лактату в спинномозковій рідині; у нормальній тканині — невелика. Однак лактат накопичується ненормально при некрозі, запаленні або іншому ушкодженні тканини. Пік концентрації N-ацетиласпартату в МР-спектрі є прогностичним маркером цілісності нейронів і аксонів. Зменшення концентрації N-ацетиласпартату інтерпретується як дисфункція або втрата нейронів та аксонів. Пік концентрації холіну відображує метаболізм клітинної мембрани. Зростання амплітуди холіну відбувається під час

підвищеного обороту клітинної мембрани, що спостерігається у разі демієлінізації, запалення або гліозу. Піки вільних ліпідів у нормальних тканинах повинні бути слабкими, оскільки нормальне мієлінове волокно, яке має високоущільнену структуру, дозволяє незначну рухомість ліпідів, які входять до його складу. Однак при РС по краях активних бляшок спостерігається розпад мієліну, в макрофагальних тільцях — продукти розпаду мієліну. У вогнищах активної демієлінізації підвищується рівень холіну, міоінозитулу, глутамінової кислоти, присутній сигнал лактату, який відображає ступінь пошкодження мієліну, тоді як сигнал основного нейронального маркера — N-ацетиласпартату, характерного для нейродегенеративних процесів, знижується у період загострення і ремісії, а також у вогнищах демієлінізації і в інтактній тканині [14, 21]. Цей метод дає змогу раніше виявити ознаки активного автоімунного запалення, ніж контрастне дослідження вогнищ демієлінізації [18], зокрема, появу вільних ліпідів до накопичення бляшкою контрастної речовини.

Лабораторні критерії активності РС

Люмбальну пункцію традиційно використовували для діагностики РС (визначення олігоклональних смуг) і реєстрації автоімунного запалення. Визначення олігоклонального IgG внесено до критеріїв МакДональда (2005) для встановлення діагнозу клінічно вірогідного РС. F. Sellebjerg відзначив, що дослідження лабораторних біомаркерів дає змогу глибше вивчити патогенез РС [4].

Існують групи біомаркерів, які відображують різні процеси при РС [4]:

- 1) запальний процес (функція гематоенцефалічного бар'єру, синтез IgG, залучення лейкоцитів, активація мікроглії та макрофагів) — остеопонтин, неоптерин;
- 2) астрогліоз (протеїн S-100 і GFAP);
- 3) демієлінізацію (основний білок мієліну);
- 4) аксональне пошкодження (tau-протеїн, нейрофіламенти).

При загостреннях у хворих з РС має місце транзиторне підвищення концентрації остеопонтину та неоптерину, які відображують функцію мікроглії та макрофагів [7]. Спостерігається підвищення рівня основного білка мієліну, що добре корелює з даними клініки та МРТ і зменшується при лікуванні стероїдами. Він також має тісний зв'язок з пізнім аксональним пошкодженням. Рівень маркерів аксонального ураження (tau-протеїн, нейрофіламенти) не зменшується під впливом кортикостероїдів, що може свідчити про більшу участь у клінічному погіршенні аксональних змін, ніж запальних процесів. Однак виражені запальні зміни в лікворі спостерігаються навіть при первинно-прогресуючому РС. Отже, які ці зміни — первинні чи вторинні щодо аксонального ураження, необхідно встановити [10].

Висновки

Оцінку активності демієлінізувального процесу при РС проводять з урахуванням як клінічних, так і лабораторно-інструментальних методів моніторингу. Інформація щодо активності демієлінізувального процесу, отримана за результатами стандартних МРТ-зображень, може бути доповне-

на даними МРС. Остання є одним із сучасних методів нейровізуалізації для оцінки активності РС, прогнозу захворювання, його патогенезу. Визначення клініко-інструментальних маркерів активності РС має значення для контролю ефективності патогенетичної терапії і розробки подальшої тактики лікування пацієнтів [15].

Література

1. Волошина Н.П., Гапонов И.К. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных // Укр. вісн. психоневрол.— 2010.— Т. 2, № 3 (64).— С. 19—23.
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания.— М.: Миклош, 2004.— 526 с.
3. Демина Т.Л., Хачанова Н.В., Давыденковская М.В. Терапия бета-интерфероном после первого клинического эпизода демиелинизации при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2006.— Т. 106, № 3.— С. 15—19.
4. Паенок А.В., Яворська Н.П., Євтушенко С.К. 14-й конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (Женева, 25—28 вересня 2010 р.) // Міжнар. неврол. журн.— 2011.— № 3 (41).— С. 136—141.
5. Фломин Ю.В., Костюковская А.Е., Куцын В.Н. Использование МРТ при рассеянном склерозе // Нейрон-ревю.— 2008.— № 6.— С. 1—12.
6. Bermel R.A., Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis // Lancet.— Neurol.— 2006.— Vol. 5.— P. 158—170.
7. Bornsen L., Khademi M., Olsson T. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis // MS Journal.— 2006.— Vol. 17, N 9.— P. 1113—1121.
8. Cadavid D., Kim S., Peng B. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis // MS Journal.— 2011.— Vol. 17, N 1.— P. 32—42.
9. Cotton F., Weiner H.L., Jolesz F.A., Guttmann C.R. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals // Neurology.— 2003.— Vol. 60.— P. 640—646.
10. Dobson R. An under-studied source of biomarkers in multiple sclerosis // MS and related disorders.— 2012.— Vol. 1.— P. 76—80.
11. Filippi M., Rocca M.A., Arnold D.L. et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis // Eur. J. Neurol.— 2006.— N 16.— P. 448—456.
12. Filippi M., Rocca M.A., Comi J. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis // Lancet.— Neurology.— 2003.— N 2.— P. 731—733.
13. Inglesse M., Grossman R.I., Filippi M. Magnetic resonance imaging monitoring of multiple sclerosis lesion evolution // J. Neuroimaging.— 2006.— Vol. 15 (Suppl. 4).— P. 22S—29S.
14. Madera I., Rosera W., Kapposa L. Serial proton MR Spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques: absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study // AJNR.— 2000.— Vol. 21.— P. 1220—1227.
15. Miller A., Aidan N., Tzunz-Henig N. Translation towards personalized medicine in multiple sclerosis // J. Neurolog. Sci.— 2012.— Vol. 274.— P. 68—75.
16. Mostert J.P., Sijens P.E., Oudkerk M., De Keyser J. Fluoxetine increases cerebral white matter NAA/Cr ratio in patients with multiple sclerosis // Neurosc. Lett.— 2006.— Vol. 10.— P. 402.
17. Mostert J.P., Blauw Y., Koch M.W. et al. Reproducibility over a 1-month period of 1H-MR spectroscopic imaging NAA/Cr ratios in clinically stable multiple sclerosis patients // Eur. Radiol.— 2008.— Vol. 18 (8).— P. 1736—1740.
18. Narayana P.A. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis // J. Neuroimaging.— 2005.— Vol. 15 (Suppl. 4).— P. 46S—57S.
19. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Ann. Neurol.— 2011.— Vol. 69.— P. 292—302.
20. Ramagopalan S.P., Dobson R., Meier U.C. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways // Lancet.— Neurol.— 2010.— Vol. 9.— P. 727—739.
21. Sijens P.E., Mostert J.P., Oudkerk M., De Keyser J. (1)H MR spectroscopy of the brain in multiple sclerosis subtypes with analysis of the metabolite concentrations in gray and white matter: initial findings // Eur. Radiol.— 2006.— Vol. 16 (2).— P. 489—495.
22. Weinschenker B.G., Bass B., Rice G.P.A. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. II. Predictive value of the early clinical course // Brain.— 1989.— Vol. 112.— P. 1419—1428.
23. Wolinsky J.S., Narayana P.A., Noseworthy J.H. et al. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: Part II // Neurology.— 2000.— Vol. 54.— P. 1734—1741.

Т.А. КОБЫСЬ

Клинико-инструментальные методы мониторинга активности демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе

Приведены данные о клинико-инструментальных методах выявления активности демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе. Проанализированы изменения, которые регистрируют на магнитно-резонансной томограмме при активном течении заболевания. Дана характеристика спектров основных церебральных метаболитов головного мозга, выявляемых при магнитно-резонансном спектроскопическом исследовании у больных рассеянным склерозом. Представлены основные лабораторные биомаркеры активности демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе.

Ключевые слова: рассеянный склероз, активность демиелинизирующего процесса, магнитно-резонансная томография, спектры, биомаркеры.

T.O. KOBYS

Clinical instrumental methods of demyelination process activity monitoring in multiple sclerosis

The article reviews the materials on clinical instrumental methods of detection of demyelination process activity in multiple sclerosis (MS). The changes detectable by MRI in the active form of the disease are analyzed. The article provides the characteristics of the spectra of the major cerebral metabolites detectable by MRI in MS patients. It also defines the main laboratory biomarkers of demyelination process activity in MS.

Key words: multiple sclerosis, demyelination process activity, MRI, spectra, biomarkers.



Г.В. ГУДЗЕНКО

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

Клінічні детермінанти якості життя хворих на розсіяний склероз

Мета — визначити основні клінічні детермінанти якості життя (ЯЖ) хворих на розсіяний склероз (РС).

Матеріали і методи. Обстежено 149 хворих на РС (58 чоловіків та 91 жінку). Середній вік хворих становив $(36,26 \pm 0,85)$ року, середня тривалість захворювання — $(6,99 \pm 0,43)$ року, середній бал за шкалою EDSS — $3,19 \pm 1,35$. Серед обстежених переважали хворі з рецидивно-реміттивним перебігом РС (75,84 %). Усім хворим проводили комплексне клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування та визначення ЯЖ за допомогою шкал-опитувальників.

Результати. У хворих на РС виявлено чітку закономірність до погіршення оцінки ЯЖ зі збільшенням рівня інвалідизації. Депресивні, тривожні розлади та когнітивні порушення негативно впливали як на фізичні, так і на психологічні компоненти ЯЖ пацієнтів з РС. Ступінь інвалідизації та вираженість депресії визначено як основні клінічні детермінанти ЯЖ хворих на РС.

Висновки. Результати аналізу ЯЖ хворих на РС залежно від основних клінічних характеристик свідчать про необхідність не лише оцінки рівня неврологічних порушень та ступеня інвалідизації, а й визначення психоемоційного і когнітивного статусу пацієнтів з РС під час комплексного клініко-неврологічного обстеження для поліпшення ЯЖ хворих.

Ключові слова: розсіяний склероз, якість життя.

Розсіяний склероз (РС) із часу виділення в окрему нозологічну одиницю [10] залишається актуальною проблемою для дослідників та лікарів. Різноманітність клінічних виявів та хронічний прогресуючий перебіг захворювання призводять до порушень у руховій сфері, а також значною мірою впливають на психоемоційний стан пацієнтів, рівень їх соціальної та професійної адаптації [1, 3, 8, 11, 14]. З огляду на прогресуючий характер захворювання, пацієнти з РС потребують постійного спостереження лікарів та забезпечення адекватного лікування для зменшення активності патологічного процесу, запобігання подальшому прогресуванню. Увага клініцистів переважно сконцентрована на симптомах та клінічних виявах захворювання, які обмежують фізичне функціонування хворого, тоді як психологічні та емоційні проблеми, спричинені захворюванням, практично не досліджені. У низці робіт було встановлено, що пацієнти з РС вважають такі показники якості життя (ЯЖ), як рівень життєздатності, психічного здоров'я, фун-

кціонування, пов'язаного з емоційними проблемами, основними детермінантами загального рівня ЯЖ [13, 15]. Тому важливим напрямом, який сприяє поліпшенню відносин між лікарем та пацієнтом та підвищенню ефективності лікування, є методика вивчення ЯЖ хворих на РС [2, 4, 5, 7].

Мета роботи — визначити основні клінічні детермінанти якості життя хворих на розсіяний склероз.

Матеріали і методи

На базі Київського міського центру розсіяного склерозу і неврологічних відділень Київської міської клінічної лікарні № 4 обстежено 149 хворих на РС (58 чоловіків та 91 жінку) віком від 15 до 60 років, середній вік — $(36,26 \pm 0,85)$ року. Середня тривалість захворювання — $(6,99 \pm 0,43)$ року, середній бал за шкалою EDSS — $3,19 \pm 1,35$. Серед обстежених переважали хворі з ремітуючо-рецидивуючим (РР) типом перебігу РС (75,84 %), найменша частка припадала на хворих з первинно-прогресуючим (ПП) типом (3,36 %). Вторинно-прог-

ресуючий (ВП) тип перебігу виявлено у 20,81 % хворих. Легкий ступінь інвалідизації встановлено у 51 (34,24 %) пацієнта, середній — у 69 (46,3 %), тяжкий — у 29 (19,46 %) хворих.

Усім пацієнтам проводили клініко-неврологічне, нейропсихологічне обстеження та визначення показників ЯЖ за допомогою опитувальників.

Дані щодо вираженості психоемоційних та когнітивних порушень у групі обстежених хворих наведено у табл. 1.

У 58 (38,92 %) хворих (у 35 жінок (60,34 %) та у 23 (39,66 %) чоловіків) виявлено депресивні порушення різного ступеня вираженості та в усіх хворих — тривожні розлади різного ступеня вираженості. У більшості (68,46 %) хворих зафіксовано високий рівень тривожності (РТ), у 25,5 % — легкі когнітивні порушення (КП), у решти — зміни за шкалою MMSE були у межах вікової норми.

Ступінь вираженості неврологічного дефіциту у хворих на РС ми визначали за допомогою шкали EDSS та функціональних систем (Functional System — FS). Шкала EDSS відображує ураження нервової системи за 8 функціональними системами: зорові функції, функція черепних нервів, пірамідна система, координація, чутливість, функція тазових органів, церебральні функції (пам'ять, концентрація, увага, настрій), здатність до пересування. Кожну з функціональних систем оцінюють у балах, на підставі загального бала визначають ступінь інвалідизації: легкий ступінь — 0—3,5 бала, середній — 4,0—6,0 бала, тяжкий — 6,5 бала і вище [12].

Для оцінки вираженості депресивних виявів застосовували шкалу-опитувальник депресії Бека (Beck Depression Inventory). Вона включає 21 кате-

горію симптомів та скарг з найважливіших для клінічної картини депресивного стану. Максимальний бал відповідає 63, мінімальний — 0 та свідчить про відсутність депресивних симптомів. Інтерпретацію результатів проводили відповідно до встановлених авторами значень сумарного показника та стандартного відхилення: (11 ± 8) балів — відсутність депресії, (19 ± 10) балів — легка депресія, (26 ± 10) балів — помірна, (30 ± 10) балів — тяжка депресія [9].

Вираженість тривожності оцінювали за допомогою шкали тривожності Спілбергера — Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory) [16], призначеної для самооцінки тривожності. Важливою перевагою цієї шкали є можливість розрізнити два типи тривожності: тривожність як риса особистості (конституційна, особистісна тривожність (ОТ)) і тривожність як мінущий клінічний стан (реактивна, ситуаційна тривожність (СТ)). Результати за субшкалами оцінювали так: сумарний бал до 30 — низький рівень тривожності, 31—45 балів — помірний рівень, 46 балів та більше — високий рівень тривожності [6].

Для оцінки когнітивних функцій також застосовували шкалу MMSE (Mini Mental State Examination), яка шкала складається з п'яти частин, що дає змогу оцінити орієнтацію в часі та просторі, сприйняття, увагу, пам'ять і здатність виконувати усні та письмові інструкції. Результат тесту — це сума балів по кожній частині шкали. Максимальний бал 30 відповідає найбільш високому когнітивному рівню, 28—30 балів — немає когнітивних порушень, 24—27 балів — переддементні порушення, 20—23 бали — деменція легкого ступеня, 11—19 балів — помірна деменція, 0—10 балів — тяжкі дементні порушення.

Як інструмент дослідження ЯЖ використано опитувальник SF-36 Health Status Survey (SF-36), який належить до неспецифічних опитувальників для оцінки ЯЖ та складається з 36 пунктів, об'єднаних у вісім шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове фізичне функціонування (РФФ), фізичний біль (Б), загальне здоров'я (ЗЗ), життєздатність (Ж), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ) та психічне здоров'я (ПЗ). Результати дослідження реєструють у балах таким чином, що найбільша оцінка відповідає найвищому рівню ЯЖ. Шкали згруповані у два показники: фізичний компонент здоров'я (ФКЗ), який включає ФФ, РФФ, Б, ЗЗ, та психологічний компонент здоров'я (ПКЗ), до складу якого входять Ж, СФ, РЕФ, ПЗ [17].

Клінічні особливості при РС та їх вплив на показники ЯЖ визначали за допомогою кореляційного, дисперсійного та регресійного аналізу. Кореляційний аналіз використовували для оцінки взаємозв'язку між окремими параметрами із застосуванням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена, дисперсійний аналіз — для вивчення впливу окре-

Таблиця 1

Характеристика хворих за вираженістю психоемоційних та когнітивних порушень

Показник	Кількість хворих
Вираженість депресії	
Без депресії	91 (61,08 %)
Легка	26 (17,45 %)
Помірна	19 (12,75 %)
Тяжка	13 (8,72 %)
Рівень тривожності	
Низький	4 (2,68 %)
Помірний	43 (28,86 %)
Високий	102 (68,46 %)
Когнітивний статус	
Без когнітивних порушень	111 (74,5 %)
Легкі когнітивні порушення	38 (25,5 %)

мих клінічних характеристик на показники ЯЖ, а також для визначення параметрів, які найбільше впливають на виявлені закономірності, множинний регресійний аналіз — для визначення ступеня впливу декількох клінічних виявів на зміни показників ЯЖ. Всі параметри аналізу оцінювали з рівнем статистичної значущості не нижче 95 % ($p < 0,05$).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням пакетів статистичного аналізу Statistica 6.0 та Stata 11.

Результати та обговорення

Нами проведено аналіз показників ЯЖ хворих на РС залежно від основних клінічних характеристик.

При аналізі ЯЖ хворих залежно від рівня інвалідизації за шкалою EDSS виявлено чітку закономірність до погіршення оцінки ЯЖ із збільшенням рівня інвалідизації за такими складовими ФКЗ, як ФФ, РФФ, ЗЗ, та за шкалами Ж та СФ (рис. 1).

Збільшення рівня інвалідизації супроводжувалося достовірним зниженням ЯЖ за сумарним показником ФКЗ ($p < 0,01$). Аналогічну тенденцію спостерігали за показником ПКЗ, але вона була невірною (рис. 2).

Нами також проведено порівняльний аналіз показників ЯЖ у хворих на РС без депресії та у пацієнтів з різним ступенем депресивних порушень. Поява легкої депресивної симптоматики у хворих на РС супроводжувалася зниженням ЯЖ як за шкалами РФФ, ЗЗ і показником ФКЗ, так і за показником ПКЗ та шкалами СФ, РЕФ, але різниця була статистично невірною (рис. 3). Зростання депресивної симптоматики до рівня помірної депресії у хворих на РС супроводжувалося тенденцією до погіршення оцінки ЯЖ за всіма категоріями з достовірним зниженням за шкалами РФФ, Б, Ж, СФ та РЕФ. Пацієнти з тяжкою депресією оцінювали ЯЖ як гірше за всіма шкалами SF-36. Таким чином, хворі з тяжкою депресією мали достовірно нижчі показники за фізичними компонентами

ФФ, Б, ЗЗ та за психічною складовою РЕФ ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з помірною депресією (див. рис. 3).

Згідно з отриманими результатами, погіршення оцінки ЯЖ за шкалою РЕФ мало місце вже на етапі

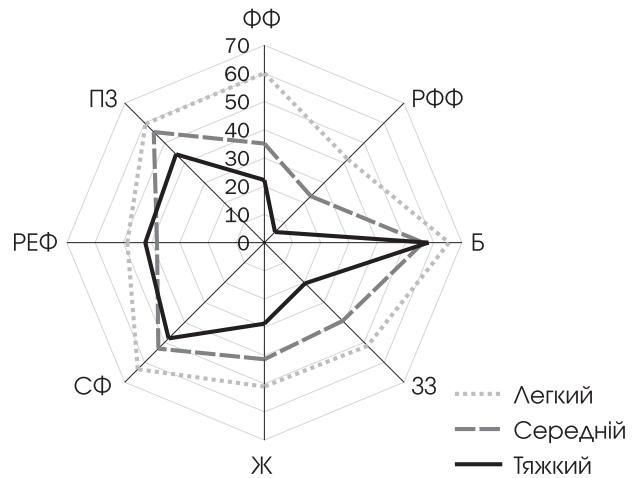


Рис. 1. Показники ЯЖ хворих на РС залежно від рівня інвалідизації
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — вірогідність різниці між показниками ЯЖ хворих на РС з різним ступенем інвалідизації.

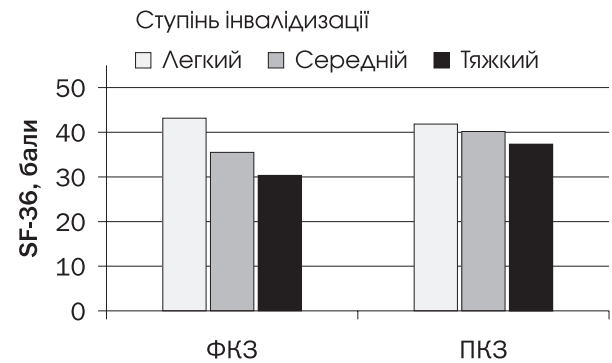


Рис. 2. Оцінка ФКЗ та ПКЗ хворих на РС з різним ступенем інвалідизації

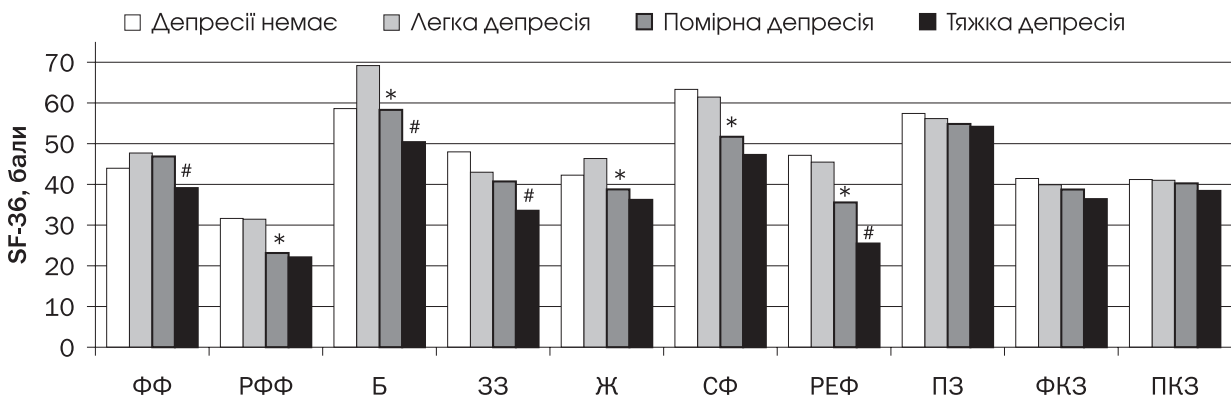


Рис. 3. Показники ЯЖ хворих на РС без депресії та з депресивними порушеннями різних ступенів
* Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) між показниками ЯЖ хворих з легкою та помірною депресією.
Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) між показниками ЯЖ хворих з помірною і тяжкою депресією.

розвитку легких депресивних порушень, вона достовірно знижувалася із зростанням вираженості депресії. У разі формування помірних депресивних розладів достовірно знижувалася ЯЖ за показниками фізичного (РФФ та Б) і психологічного (Ж та СФ) компонента здоров'я. Тяжкі депресивні розлади супроводжувалися вірогідним погіршенням ЯЖ за шкалами ФФ, Б та ЗЗ.

Із зростанням вираженості депресивних порушень зміни ЯЖ у хворих на РС були зумовлені не лише психічними складовими, а й фізичними показниками.

Аналіз показників ЯЖ у хворих з різною вираженістю тривожності виявив, що хворі з помірним рівнем СТ порівняно з низьким оцінюють ЯЖ достовірно гірше за такими психічними складовими ЯЖ, як Ж та СФ ($p < 0,05$). Збільшення рівня СТ до високого супроводжується тенденцією до достовірного погіршення оцінки ЯЖ за всіма шкалами SF-36, крім ФФ ($p < 0,01$) (рис. 4).

Таким чином, наявність тривожності негативно впливала як на фізичні, так і на психічні компоненти ЯЖ хворих на РС, особливо при високому рівні СТ.

Аналіз показників ЯЖ залежно від когнітивного статусу пацієнтів засвідчив, що хворі з легкими КП мають достовірно нижчі показники ЯЖ за такими шкалами, як ФФ, Б, ЗЗ, Ж, РЕФ та ПЗ, що свідчить про негативний вплив КП як на фізичні, так і на психічні складові ЯЖ хворих на РС. Не виявлено різниці в оцінці ЯЖ за шкалами РФФ та СФ (рис. 5).

Результати аналізу продемонстрували вплив різних чинників на показники ЯЖ хворих на РС. Для виявлення основних клінічних чинників, від яких залежить оцінка ЯЖ, ми провели кореляційний аналіз усіх досліджених показників.

Ступінь інвалідизації мав найвищий рівень зв'язку з показниками ФФ, ЗЗ, РФФ, ФКЗ, Ж і СФ (табл. 2).

З огляду на те, що при формуванні загального бала інвалідизації за EDSS враховуються ураження за різними показниками FS, ми проаналізували вираженість кореляційних зв'язків між рівнем ураження за кожною з FS з показниками ЯЖ за SF-36 (табл. 3).

На підставі отриманих даних виявлено, що найвищий ступінь зв'язку з показниками ФКЗ мали

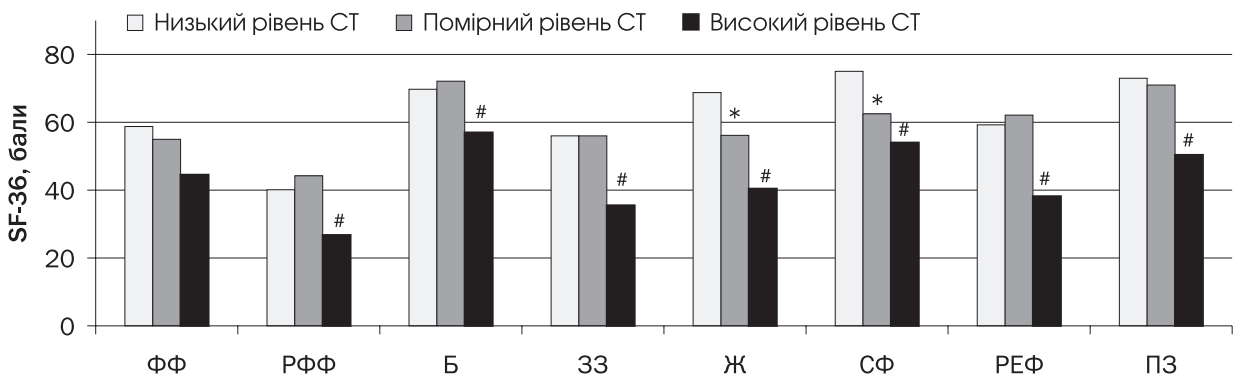


Рис. 4. Показники ЯЖ хворих на РС залежно від вираженості тривожних розладів за показником СТ

* Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) між показниками ЯЖ хворих з низьким та помірним рівнем СТ.

Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) між показниками ЯЖ хворих з помірним та високим рівнем СТ.

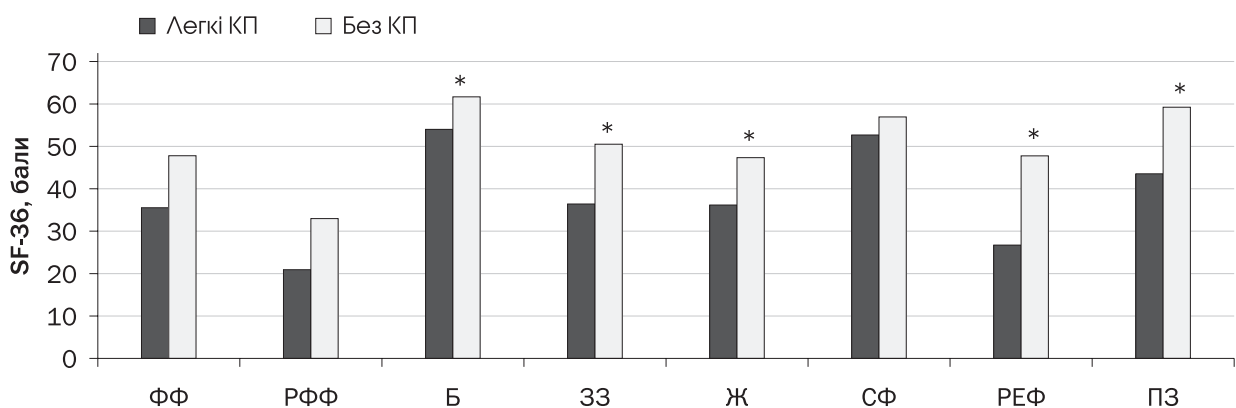


Рис. 5. Показники ЯЖ хворих на РС з КП та без КП

* Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) між показниками ЯЖ хворих з легкими КП та без КП.

Таблиця 2

Залежність показників ЯЖ за SF-36 від основних клінічних характеристик
(за даними кореляційного аналізу з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена)

Показник	ФФ	РФФ	Б	ЗЗ	Ж	СФ	РЕФ	ПЗ	ФКЗ	ПКЗ
EDSS	-0,524**	-0,434**	-0,312**	-0,438**	-0,359**	-0,301**	-0,1449	-0,289*	-0,554**	-0,115
Депресія	-0,376**	-0,357**	-0,331**	-0,386**	-0,435**	-0,487**	-0,388**	-0,438**	-0,357**	-0,448**
Рівень СТ	-0,259**	-0,251**	-0,227**	-0,414**	-0,406**	-0,252**	-0,216**	-0,539**	-0,229**	-0,419**
Рівень ОТ	-0,037	-0,178	-0,197	-0,326**	-0,339**	-0,215**	-0,181*	-0,497**	-0,069	-0,391**
MMSE	-0,236**	-0,084	-0,218*	-0,343**	-0,339**	+0,112	+0,314**	+0,299*	+0,212*	+0,395**

Статистична значущість: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки показників ЯЖ хворих на РС залежно від ступеня ураження за FS

SF-36	EDSS	Порушення зору	Стовбурові функції	Ураження пірамідної системи	Розлади чутливості	Ураження мозочку	Функція тазових органів	Церебральні функції
ФФ	-0,524**	-0,213**	-0,299**	-0,478**	-0,355**	-0,485**	-0,473**	-0,372**
РФФ	-0,384**	-0,004	-0,218**	-0,332**	-0,215**	-0,417**	-0,318**	-0,244**
Б	-0,221*	-0,081	-0,118	-0,225*	-0,120	-0,234**	-0,085	-0,141
ЗЗ	-0,488**	-0,155	-0,261**	-0,365**	-0,194*	-0,396**	-0,292**	-0,272**
Ж	-0,351**	-0,237**	-0,283**	-0,381**	-0,255**	-0,331**	-0,323**	-0,254*
СФ	-0,318**	-0,011	-0,110	-0,212**	-0,021	-0,206**	-0,177*	-0,136
РЕФ	-0,144	-0,115	-0,126	-0,143	-0,104	-0,277**	-0,179*	-0,275**
ПЗ	-0,189*	-0,053	-0,210**	-0,112	-0,078	-0,211**	-0,231**	-0,223**
ФКЗ	-0,545**	-0,148	-0,278**	-0,517**	-0,332**	-0,498**	-0,385**	-0,292**
ПКЗ	-0,115	-0,075	-0,141	-0,073	-0,034	-0,179*	-0,161*	-0,361*

Статистична значущість: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

ураження пірамідної системи, мозочкові, чутливі розлади та порушення функції тазових органів. Пірамідні та мозочкові порушення мали найбільші коефіцієнти кореляції з такими складовими ФКЗ, як ФФ, РФФ та ЗЗ, а також з показником Ж. Чутливі розлади та порушення функції тазових органів корелювали з такими компонентами ФКЗ, як ФФ та РФФ. Найтісніший зв'язок з показником ПКЗ мав рівень ураження церебральних функцій.

Найбільші коефіцієнти кореляції з показниками ЯЖ за SF-36 з рівнем значущості від $p < 0,05$ до $p < 0,01$ мали такі клінічні характеристики: рівень інвалідизації за EDSS, вираженість депресії, рівень СТ та показники когнітивного статусу (див. табл. 3). Депресія та рівень СТ значною мірою корелювали як із загальними показниками ЯЖ — ФКЗ та ПКЗ, так і з їхніми складовими. Вираженість когнітивних порушень мала тісний зв'язок з ПКЗ та її складовими — Ж та РЕФ.

З огляду на неоднозначність впливу основних клінічних виявів РС на ЯЖ хворих, нами проведено множинний регресійний аналіз для виявлення основних клінічних детермінант.

Одним з етапів багатофакторного регресійного аналізу є розрахунок парціальних (для окремої клінічної характеристики) та множинних (для характеристик у цілому) коефіцієнтів кореляції, які відображають силу зв'язку досліджуваних клінічних характеристик з показниками ЯЖ.

Для інтерпретації результатів з метою визначення ступеня впливу клінічних характеристик на показники ЯЖ хворих розраховано коефіцієнти детермінації D (%). Результати множинного регресійного аналізу наведено у табл. 4.

Згідно з отриманими результатами, найбільше на ЯЖ хворих впливав ступінь інвалідизації, який визначав не тільки фізичні складові (ФФ, РФФ та ЗЗ), а і психічні аспекти (Ж) ЯЖ. Збільшення ступе-

Таблиця 4

Вплив основних клінічних характеристик на показники ЯЖ хворих на РС за SF-36 (за результатами багатофакторного регресійного аналізу)

SF-36		EDSS	Депресія	Рівень СТ	MMSE	Усі показники
ФФ	R	-0,51	0,39	0,01	0,21	0,61
	D, %	25,71	14,92	0,01	4,2	36,86
	p	<0,001	< 0,001	0,91	0,018	< 0,001
РФФ	R	-0,36	0,34	0,13	0,04	0,44
	D, %	12,59	11,76	1,73	0,17	18,91
	p	< 0,001	< 0,001	0,133	0,642	< 0,001
Б	R	-0,22	0,28	0,15	0,15	0,32
	D, %	4,81	7,75	2,15	0,021	9,96
	p	0,007	0,07	0,095	0,098	0,021
ЗЗ	R	-0,44	0,37	0,29	0,25	0,59
	D, %	19,23	13,71	8,6	6,21	35,27
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,004	< 0,001
Ж	R	-0,35	0,38	0,3	0,22	0,53
	D, %	12,31	14,39	9,1	4,95	28,03
	p	0,011	< 0,001	< 0,001	0,011	< 0,001
СФ	R	-0,21	0,46	0,15	0,08	0,46
	D, %	4,35	20,96	2,17	0,62	21,36
	p	0,011	< 0,001	0,093	0,372	< 0,001
РЕФ	R	-0,14	0,36	0,13	0,19	0,39
	D, %	2,11	13,25	1,75	3,84	14,99
	p	0,078	< 0,001	0,131	0,025	0,001
ПЗ	R	-0,19	0,41	0,46	0,17	0,62
	D, %	3,51	16,13	21,16	2,84	38,02
	p	0,021	< 0,001	< 0,001	0,054	< 0,001
ФКЗ	R	-0,55	0,35	0,02	0,15	0,59
	D, %	29,75	11,97	0,03	2,2	34,8
	p	< 0,001	< 0,001	0,851	0,091	< 0,001
ПКЗ	R	-0,11	0,41	0,34	0,18	0,51
	D, %	1,3	16,39	11,75	3,1	25,89
	p	0,159	< 0,001	< 0,001	0,044	< 0,001

ня інвалідизації призводило до погіршення оцінки ЯЖ за ФКЗ на 29,75 %, за шкалою ФФ — на 25,7 %, за шкалою ЗЗ — на 19,23 %, за шкалою Ж — на 12,31 % (див. табл. 4).

Ще однією клінічною характеристикою, яка значною мірою впливала на оцінку ЯЖ хворих на РС, була депресія. Депресія на 20,96 % погіршувала оцінку ЯЖ за шкалою СФ, на 16,39 % — за ПКЗ, на 16,13 % — за шкалою ПЗ, на 14,39 % — за шкалою Ж, на 13,25 % — за шкалою РЕФ, за шкалою ФФ — на 14,92 %, за шкалою ЗЗ — на 13,71 %.

Інші клінічні детермінанти впливали на оцінку ЯЖ лише за окремими показниками. Так, рівень СТ на 21,6 % погіршував оцінку за шкалою ПЗ та на 16,39 % — за ПКЗ. Вплив СТ на показники ЯЖ за шкалою EQ-5D був незначним. Найменш впливо-

вою детермінантою ЯЖ були КП. Вони визначали оцінку ЯЖ за шкалами ЗЗ та Ж.

Висновки

Аналіз ЯЖ хворих на РС виявив чітку закономірність до погіршення оцінки ЯЖ зі збільшенням рівня інвалідизації за такими складовими фізичного компонента здоров'я, як ФФ, РФФ, ЗЗ, та за показниками Ж та СФ, які належать до психічного компонента ЯЖ. Зростання вираженості депресивних, тривожних та когнітивних порушень супроводжувалося погіршенням оцінки ЯЖ не лише за психічними складовими, а й за фізичними показниками. Ступінь інвалідизації та депресію визначено як основні клінічні детермінанти ЯЖ хворих на РС. Менший вплив на ЯЖ мали рівень СТ та КП.

Література

1. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.— 2000.— № 11.— С. 15—20.
2. Воробьев П.А., Сидорова Л.В., Кулигина Ю.А., Авксентьева М.В. Методологические подходы к оценке качества жизни, связанного со здоровьем // Пробл. стандартиз. в здравоохран.— 2003.— № 8.— С. 20—25.
3. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания.— М.: Миклош, 2004.— 526 с.
4. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине.— СПб: ЭЛБИ, 1999.— 140 с.
5. Рябухина О.В., Малкова Н.А., Ионова Т.И., Киштович А.В. Исследование качества жизни больных рассеянным склерозом в Новосибирске // Неврол. журн.— 2005.— № 4.— С. 17—20.
6. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера.— Л.: ЛНИИТЕК, 1976.
7. Ягеньский А.В., Сікарчук І.М. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці // Журн. внутр. мед.— 2007.— № 3.— С. 27—32.
8. Alajbegovic A., Loga N., Tiro N. et al. Depression in multiple sclerosis patients // Med. Arh. — 2011.— Vol. 65 (2).— P. 115—118.
9. Beck A. T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // Archives of General Psychiatry.— 1961.— Vol. 4.
10. Charcot J. Histologie de la sclerose en plaque // Gazette des Hopitaux.— 1868.— № 41.— P. 554—566.
11. Kesselring J., Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis // J. Neurol.— 2001.— Vol. 248.— P. 180—183.
12. Kurtzke J. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis an Expanded Disability Status Scale (EDSS) // Neurology.— 1983.— Vol. 33.— P. 1444—1452.
13. O'Connor P., Lee L., Narayana P., Wolinsky J.S. Determinants of overall quality of life in secondary progressive MS: a longitudinal study // Neurology. — 2001.— Vol. 57 (5).— P. 889—891.
14. Rao S.M. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments // Curr. Opin. Neurol.— 2003.— Vol. 16.— P. 283—288.
15. Rothwell P.M., McDowell Z., Wong C.K., Dorman P.J. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis // BMJ.— 1997.— Vol. 314.— P. 1580—1583.
16. Spilberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. Manual for the state-trait anxiety inventory.— Palo Alto, USA: Consulting Psychologist Press, 1970.
17. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide /The Health Institute, New England Medical Center.— Boston, Mass., 1993.

А.В. ГУДЗЕНКО

Клинические детерминанты качества жизни больных рассеянным склерозом

Цель — определить основные клинические детерминанты качества жизни (КЖ) больных рассеянным склерозом (РС).

Материалы и методы. Обследовано 149 больных РС (58 мужчин и 91 женщину). Средний возраст больных составлял $(36,26 \pm 0,85)$ года, средняя длительность заболевания — $(6,99 \pm 0,43)$ года, средний бал по шкале EDSS — $3,19 \pm 1,35$. Среди обследованных преобладали больные с рецидивно-ремиттирующим типом течения РС (75,84 %). Всем больным проводили комплексное клинико-неврологическое тестирование и определение КЖ с использованием шкал-опросников.

Результаты. У больных РС выявлена четкая закономерность ухудшения оценки КЖ с увеличением степени инвалидизации. Депрессивные, тревожные и когнитивные нарушения оказывали негативное влияние как на физические, так и на психические показатели КЖ. Степень инвалидизации и выраженность депрессии определены как основные клинические детерминанты КЖ больных РС.

Выводы. Результаты анализа КЖ больных РС в зависимости от основных клинических характеристик свидетельствуют о необходимости не только оценки выраженности неврологических нарушений и степени инвалидизации, но и определения психоэмоционального и когнитивного статуса пациентов с РС во время комплексного клинико-неврологического обследования с целью улучшения КЖ больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, качество жизни.

G.V. GUDZENKO

Clinical determinants of life quality in patients with multiple sclerosis

Objective – to identify the main clinical determinants of life quality in patients with multiple sclerosis (MS).

Methods and subjects. 149 patients with MS were included in the study (58 male and 91 female). Mean age was 36.26 ± 0.85 years, disease duration was 6.99 ± 0.43 years, average EDSS score amounted to 3.19 ± 1.35 . Relapse-remittent forms of MS represented majority of cases (75.84 %). All patients underwent a complete clinical neurological assessment, neuropsychological testing and measuring of Health-related Quality of Life (HRQoL) indices.

Results. The analysis of HRQoL in MS patients revealed a clear pattern of deterioration in HRQoL assessments with the degree of disability. Depression, anxiety and cognitive impairment affected both the physical and the mental QoL components. The degree of disability and the severity of depression defined as the main determinants of HRQoL in MS patients.

Conclusions. Results of the study demonstrated that disability, depression, anxiety level and cognitive impairment deeply interfere with HRQoL in MS patients. These findings prove high importance diagnostic of psychological and cognitive disorders, along with the definition of the disability in clinical neurological examination when solving for patients surveillance approach at improvement of MS patients HRQoL.

Key words: multiple sclerosis, health-related quality of life.



Е.А. ТРУФАНОВ¹,
О.Н. СУХОВЕРСКАЯ², Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО³

¹ГУ «Луганский государственный
медицинский университет»

²Университет Альберты, Эдмонтон, Канада

³Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.А. Шупика
МЗ Украины, Киев

Эффективность противопаркинсонических препаратов при болезни Паркинсона

Цель — изучение эффективности противопаркинсонических препаратов в группах пациентов с болезнью Паркинсона.

Материалы и методы. Обследовано 205 больных с идиопатической болезнью Паркинсона (140 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 35 до 88 лет (средний возраст — 68,4 года). Из исследования исключили 20 больных, не получавших противопаркинсонического лечения. Из 185 больных, которых включили в исследование, 129 получали препараты леводопы в дозе от 200 до 2600 мг (средняя доза — 741,1 мг), 53 — препараты леводопы вместе с агонистами допамина (дозы леводопы — от 200 до 2000 мг, средняя доза — 808,5 мг), 3 — агонисты допамина без препаратов леводопы. При оценке эффективности противопаркинсонических препаратов учитывали как объективные, так и субъективные данные.

Результаты. Противопаркинсонические препараты были более эффективны в группе больных в возрасте до 70 лет, в группе больных с более ранним возрастом дебюта болезни Паркинсона (до 60 лет) и в группе больных с длительностью болезни более 10 лет, в группах больных с низкой степенью тяжести болезни Паркинсона по шкале UPDRS, I—III разделам UPDRS, модифицированной шкале Hoehn—Yahr и шкале повседневной жизненной активности Schwab—England, а также у больных с наличием ярких и живых сновидений. Не выявлено различий в эффективности противопаркинсонических препаратов между группами мужчин и женщин. Противопаркинсонические препараты были менее эффективны в группах больных с наличием интеллектуальных нарушений, падений, застывания при ходьбе, нарушения глотания, запоров и слюнотечения.

Выводы. Противопаркинсонические препараты (леводопа, агонисты допамина) были эффективны у всех без исключения пациентов с болезнью Паркинсона. 75,68 % больных отмечали отличный или хороший эффект противопаркинсонических препаратов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, противопаркинсонические препараты, эффективность, леводопа, агонисты допамина.

Несмотря на то, что болезнь Паркинсона по-прежнему неизлечима, большое количество методов можно использовать для лечения симптомов болезни Паркинсона и улучшения качества жизни больных [5].

Европейская федерация неврологических обществ и Европейский комитет Общества экстрапиримидных заболеваний разработали стандарты лечения болезни Паркинсона. Эти стандарты опираются на современные научные знания и практический опыт [12, 13].

Леводопа была одним из первых препаратов, применявшихся при лечении болезни Паркинсона. В настоящее время препараты леводопы остаются

самыми эффективными и наиболее часто используемыми противопаркинсоническими лекарственными средствами [2, 3, 6—9, 14, 15]. Препараты леводопы можно применять в качестве монотерапии или в комплексе с другими противопаркинсоническими препаратами как на ранних, так и на поздних стадиях болезни Паркинсона [1, 11—13, 15].

Агонисты допамина можно использовать в качестве монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона, а также в комплексе с препаратами леводопы для уменьшения флуктуаций [1, 5, 12—14].

Ни препараты леводопы, ни агонисты допамина не оказывают токсического воздействия на допаминергические нейроны [1, 3, 4, 7, 10, 11].

Цель исследования — изучение эффективности противопаркинсонических препаратов в группах пациентов с болезнью Паркинсона.

Материалы и методы

Обследовано 205 больных с идиопатической болезнью Паркинсона (140 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 35 до 88 лет (средний возраст — 68,4 года).

Из обследования были исключены 20 больных, не получавших противопаркинсонического лечения: 18 — в связи с наличием минимальных неинвалидизирующих паркинсонических расстройств (у 14 из них тяжесть заболевания по шкале повседневной жизненной активности Schwab—England составляла 90 %, у 4 — 80 %), остальные — по иным причинам.

Из 185 больных, включенных в исследование, 129 получали препараты леводопы в дозе от 200 до 2600 мг (средняя доза — 741,1 мг), 53 — препараты леводопы вместе с агонистами дофамина (дозы леводопы — от 200 до 2000 мг, средняя доза — 808,5 мг), 3 — агонисты дофамина без препаратов леводопы.

При оценке эффективности противопаркинсонических препаратов учитывали как объективные, так и субъективные данные [16].

Для статистической обработки полученных результатов использовали угловой критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Данные об эффективности противопаркинсонических препаратов у пациентов с болезнью Паркинсона приведены в табл. 1.

Количество пациентов с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов было выше в группе больных в возрасте до 70 лет, в группе больных с более ранним возрастом дебюта болезни Паркинсона (до 60 лет) и в группе больных с длительностью болезни более 10 лет (табл. 2).

Количество пациентов с болезнью Паркинсона с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов в группах мужчин и женщин было примерно одинаковым.

Доля больных с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов была выше в группах пациентов с низкой степенью тяжести болезни Паркинсона по шкале UPDRS, I—III разделам UPDRS, модифицированной шкале Hoehn—Yahr и шкале повседневной жизненной активности Schwab—England (табл. 3). Такая же зависимость прослеживалась при оценке по шкалам брадикинезии и ригидности UPDRS, шкале тремора UPDRS, шкалам падения, застывания, ходьбы, вставания со стула, позы, походки и постральной стабильности UPDRS.

Не получено достоверных различий в доле больных с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов между группами больных с наличием и отсутствием дискинезии и клинических флуктуаций, а также при оценке IV раздела UPDRS (см. табл. 3).

Количество больных с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов было ниже в группе пациентов с наличием интеллектуальных нарушений и выше — в группе больных с наличием ярких и живых сновидений (табл. 4).

Не получено достоверных различий в количестве больных с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов между

Таблица 1

Эффективность противопаркинсонических препаратов (леводопа, агонисты дофамина) у пациентов с болезнью Паркинсона (16)

Эффект	Регресс двигательных симптомов, %	Количество пациентов
Отличный или хороший	50—100	140 (75,68 %)
Умеренный	30—49	41 (22,16 %)
Плохой	1—29	4 (2,16 %)
Отсутствует	0	0
Всего	—	185 (100 %)

Таблица 2

Эффективность противопаркинсонических препаратов (леводопа, агонисты дофамина) в различных группах пациентов с болезнью Паркинсона

Показатель		Всего больных	Больные с отличным или хорошим эффектом (50—100 %)	P
Пол	Мужчины	126	96 (76,19 %)	> 0,05
	Женщины	59	44 (74,58 %)	
Возраст, годы	35—70	92	76 (82,61 %)	< 0,05
	71—88	93	64 (68,82 %)	
Возраст начала болезни, годы	26—60	89	77 (86,52 %)	< 0,01
	61—85	96	63 (65,62 %)	
Длительность болезни, годы	1—10	128	92 (71,88 %)	< 0,05
	> 10	57	48 (84,21 %)	

Таблиця 3

Ефективність протипаркинсонічних препаратів (леводопа, агоністи допаміна) в групах хворих з низкою і високою ступенем тяжкості хвороби Паркінсона по шкалі UPDRS, розділам UPDRS, модифікованій шкалі Hoehn—Yahr, шкалі повсякденної життєвої активності Schwab—England

Показатель		Всього хворих	Хворі з відмінним або хорошим ефектом (50—100 %)	p
UPDRS (вся шкала)	< 50 баллів	89	79 (88,76 %)	< 0,01
	≥ 50 баллів	96	61 (63,54 %)	
UPDRS, розділ I	< 3 баллів	107	86 (80,37 %)	< 0,05
	≥ 3 баллів	78	54 (69,23 %)	
UPDRS, розділ II	< 15 баллів	119	100 (84,03 %)	< 0,01
	≥ 15 баллів	66	40 (60,61 %)	
UPDRS, розділ III	< 40 баллів	125	103 (82,4 %)	< 0,01
	≥ 40 баллів	60	37 (61,67 %)	
UPDRS, розділ IV	< 5 баллів	118	89 (75,42 %)	> 0,05
	≥ 5 баллів	67	51 (76,12 %)	
UPDRS, шкали брадикинезії і ригідності	< 25 баллів	89	80 (89,89 %)	< 0,01
	≥ 25 баллів	96	60 (62,5 %)	
UPDRS, шкала тремора	< 5 баллів	115	95 (82,61 %)	< 0,01
	≥ 5 баллів	70	45 (64,29 %)	
UPDRS, шкали падіння, застивання, ходьби, вставання, пози, походки і постуральної стабільності	< 7 баллів	106	91 (85,85 %)	< 0,01
	≥ 7 баллів	79	49 (62,03 %)	
UPDRS, шкала дискінезії	Без дискінезії	74	55 (74,32 %)	> 0,05
	С дискінезією	111	85 (76,58 %)	
UPDRS, шкала клінічних флуктуацій	Без флуктуацій	90	65 (72,22 %)	> 0,05
	С флуктуаціями	95	75 (78,95 %)	
Шкала Hoehn—Yahr	1—2	85	74 (87,06 %)	< 0,01
	2,5—5,0	100	66 (66,0 %)	
Шкала Schwab—England	90—80 %	85	77 (90,59 %)	< 0,01
	70—10 %	100	63 (63,0 %)	

Таблиця 4

Ефективність протипаркинсонічних препаратів (леводопа, агоністи допаміна) у хворих з хворобою Паркінсона з психічними розладами

Розлад		Всього хворих	Хворі з відмінним або хорошим ефектом (50—100 %)	p
Інтелектуальні порушення	Ні	84	71 (84,52 %)	< 0,01
	Є	101	69 (68,32 %)	
Депресія	Ні	124	94 (75,81 %)	> 0,05
	Є	61	46 (75,41 %)	
Яскраві і живі сновидіння	Ні	84	58 (69,05 %)	< 0,05
	Є	101	82 (81,19 %)	
Галюцинації	Ні	156	117 (75,0 %)	> 0,05
	Є	29	23 (79,31 %)	
Спутанність свідомості	Ні	166	128 (77,11 %)	> 0,05
	Є	19	12 (63,16 %)	
Порушення сну (інсомнія або надмірна сонливість)	Ні	78	59 (75,64 %)	> 0,05
	Є	107	81 (75,7 %)	

групами хворих з наявністю і відсутністю депресії, галюцинацій, спутанності свідомості, порушень сну (см. табл. 4).

Хворих з відмінним або хорошим ефектом протипаркинсонічних препаратів було менше в групах хворих з наявністю запорів і сню-

нотечения (табл. 5). Однако слюнотечение у пациентов с болезнью Паркинсона можно рассматривать как вегетативный симптом только условно, поскольку основным проявлением болезни Паркинсона является брадикинезия, а больные с наличием брадикинезии реже сглатывают слюну по сравнению со здоровыми людьми, что может приводить к слюнотечению, особенно во время сна.

Не получено достоверных различий количества больных с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов между группами больных с наличием и отсутствием симптоматической ортостатической гипотензии, расстройств мочеиспускания (см. табл. 5).

Количество больных с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов было ниже в группах больных с наличием таких симптомов, как падение, застывание при ходьбе, нарушение глотания (табл. 6).

Не выявлено достоверных различий количества больных с отличным или хорошим эффектом противопаркинсонических препаратов между группами больных с наличием и отсутствием расстройств обоняния (см. табл. 6).

Выводы

Противопаркинсонические препараты (леводопа, агонисты допамина) были эффективны у всех без исключения пациентов с болезнью Паркинсона.

Большинство пациентов с болезнью Паркинсона (75,68 %) отмечали отличный или хороший эффект противопаркинсонических препаратов.

Противопаркинсонические препараты были более эффективны в группе больных в возрасте до 70 лет, в группе больных с более ранним возрастом начала болезни Паркинсона (до 60 лет) и в группе больных с длительностью болезни более 10 лет.

Таблица 5

Эффективность противопаркинсонических препаратов (леводопа, агонисты допамина) у больных с болезнью Паркинсона с вегетативными расстройствами

Расстройство		Всего больных	Больные с отличным или хорошим эффектом (50—100 %)	p
Вегетативные расстройства	Нет	42	38 (90,48 %)	< 0,01
	Есть	143	102 (71,33 %)	
Слюнотечение	Нет	115	95 (82,61 %)	< 0,01
	Есть	70	45 (64,29 %)	
Симптоматическая ортостатическая гипотензия	Нет	111	87 (78,38 %)	> 0,05
	Есть	74	53 (71,62 %)	
Учащенное мочеиспускание, связанное с болезнью Паркинсона	Нет	113	86 (76,11 %)	> 0,05
	Есть	72	54 (75,0 %)	
Непроизвольное мочеиспускание при позывах, связанное с болезнью Паркинсона	Нет	163	126 (77,3 %)	> 0,05
	Есть	22	14 (63,64 %)	
Задержки мочеиспускания, связанные с болезнью Паркинсона	Нет	173	130 (75,14 %)	> 0,05
	Есть	12	10 (83,33 %)	
Запоры	Нет	85	70 (82,35 %)	< 0,05
	Есть	100	70 (70,0 %)	

Таблица 6

Эффективность противопаркинсонических препаратов (леводопа, агонисты допамина) у больных с болезнью Паркинсона с различными двигательными и недвигательными симптомами

Расстройство		Всего больных	Больные с отличным или хорошим эффектом (50—100 %)	p
Падения в анамнезе	Мужчины	119	96 (80,67 %)	< 0,05
	Женщины	66	44 (66,67 %)	
Эпизоды застываний при ходьбе	35—70	119	96 (80,67 %)	< 0,05
	71—88	66	44 (66,67 %)	
Нарушения глотания	26—60	126	102 (80,95 %)	< 0,01
	61—85	59	38 (64,41 %)	
Гипосмия или anosmia	1—10	76	54 (71,05 %)	> 0,05
	> 10	109	86 (78,9 %)	

Противопаркинсонические препараты были более эффективны в группах больных с низкой степенью тяжести болезни Паркинсона по шкале UPDRS, I—III разделам UPDRS, модифицированной шкале Hoehn—Yahr и шкале повседневной жизненной активности Schwab—England, а также у больных с небольшой суммой баллов по шкалам брадикинезии и ригидности UPDRS, шкале тремора UPDRS, шкалам падения, застывания, ходьбы, вставания со стула, позы, походки и постуральной

стабильности UPDRS и у больных с наличием ярких и живых сновидений.

Не выявлено различий эффективности противопаркинсонических препаратов между группами мужчин и женщин.

Противопаркинсонические препараты были менее эффективны в группах больных с наличием интеллектуальных нарушений, падений, застывания при ходьбе, нарушения глотания, запоров и слюнотечения.

Литература

1. Суховерская О. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы: диагноз и лечение // *Міжнар. неврол. журн.*— 2011.— № 6 (44).— С. 16—24.
2. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease // *Movement Disorders.*— 2008.— Vol. 23, suppl. 3.— P. S497—S508.
3. Katzenschlager R., Lees A.J. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice // *J. Neurol.*— 2002.— Vol. 249, suppl. 2.— P. 19—24.
4. Lang A.E., Lees A.J. Levodopa // *Movement Disorders.*— 2002.— Vol. 17, suppl. 4.— P. S23—S37.
5. Lang A.E., Lees A.J. Management of Parkinson's disease: An evidence-based review // *Movement Disorders.*— 2002.— Vol. 17, suppl. 4.— P. i.
6. Nutt J.G., Wooten G.F. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease // *New Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353, N 10.— P. 1021—1027.
7. Olanow C.W., Agid Y., Mizuno Y. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. research review // *Movement Disorders.*— 2004.— Vol. 19, N 9.— P. 997—1005.
8. Pahwa R., Lyons K.E. Early Diagnosis of Parkinson's Disease: Recommendations From Diagnostic Clinical Guidelines // *Am. J. Managed Care.*— 2010.— Vol. 16.— P. S.94—S.99.
9. Pezzoli G., Zini M. Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future // *Exp. Opin. Pharmacother.*— 2010.— Vol. 11, N 4.— P. 627—635.
10. Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review), Report of the Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology / O. Suchowersky, G. Gronseth, J. Perlmutter et al. // *Neurology.*— 2006.— Vol. 66.— P. 976—982.
11. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra // *Parkinsonism & Related Disorders.*— 2001.— Vol. 8, N 2.— P. 95—100.
12. Review of the Therapeutic Management of Parkinson's Disease. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society — European Section. Part I: Early (Uncomplicated) Parkinson's Disease. EFNS Task Force Article / M. Horstink, E. Tolosa, U. Bonuccelli et al. // *Eur. J. Neurol.*— 2006.— Vol. 13.— P. 1170—1185.
13. Review of the Therapeutic Management of Parkinson's Disease. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society — European Section (MDS-ES). Part II: Late (Complicated) Parkinson's Disease. EFNS Task Force Article / M. Horstink, E. Tolosa, U. Bonuccelli et al. // *Eur. J. Neurol.*— 2006.— Vol. 13.— P. 1186—1202.
14. Schapira A.H.V. Present and future drug treatment for Parkinson's disease // *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 76.— P. 1472—1478.
15. Tsouli S., Konitsiotis S. How should we treat a patient with early Parkinson's disease? // *Intern. J. Clin. Practice.*— 2010.— Vol. 64, N 9.— P. 1210—1219.
16. Wenning G.K., Ben-Shlomo Y., Hughes A. et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? // *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatr.*— 2000.— Vol. 68.— P. 434—440.

Є.О. ТРУФАНОВ, О.М. СУХОВЕРСЬКА, Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО

Ефективність протипаркінсонічних препаратів при хворобі Паркінсона

Мета — вивчення ефективності протипаркінсонічних препаратів у групах пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Матеріали і методи. Обстежено 205 хворих з ідіопатичною хворобою Паркінсона (140 чоловіків та 65 жінок) віком від 35 до 88 років (середній вік — 68,4 року). З дослідження було вилучено 20 хворих, які не отримували протипаркінсонічного лікування. З 185 хворих, яких залучили в дослідження, 129 отримували препарати леводопи в дозі від 200 до 2600 мг (середня доза — 741,1 мг), 53 — препарати леводопи разом з агоністами допаміну (дози леводопи — від 200 до 2000 мг, середня доза — 808,5 мг), 3 — агоністи допаміну без препаратів леводопи. При оцінці ефективності протипаркінсонічних препаратів урахували як об'єктивні, так і суб'єктивні дані.

Результати. Протипаркінсонічні препарати були ефективнішими в групі хворих віком до 70 років, в групі хворих з більш раннім віком дебюту хвороби Паркінсона (до 60 років) і в групі хворих з тривалістю хвороби понад 10 років, в групах хворих з низьким ступенем тяжкості хвороби Паркінсона за шкалою UPDRS, I—III розділам UPDRS, модифікованою шкалою Hoehn—Yahr і шкалою повсякденної життєвої активності Schwab—England, а також у хворих з наявністю яскравих і живих сновидінь. Не виявлено відмінностей щодо ефективності протипаркінсонічних препаратів між групами чоловіків і жінок. Протипаркінсонічні препарати були менш ефективні в групах хворих з наявністю інтелектуальних порушень, падінь, застигання під час ходьби, порушення ковтання, запорів і слюнотечі.

Висновки. Протипаркінсонічні препарати (леводопа, агоністи допаміну) були ефективні в усіх без винятку пацієнтів з хворобою Паркінсона. 75,68 % хворих відзначали відмінний або добрий ефект протипаркінсонічних препаратів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, протипаркінсонічні препарати, ефективність, леводопа, агоністи допаміну.

Ye.A. TRUFANOV, O. SUCHOWERSKY, Yu.I. GOLOVCHENKO

The efficacy of antiparkinsonian agents in Parkinson disease

Objective – to study the efficacy of antiparkinsonian medications in different groups of patients with Parkinson disease (PD).

Methods and subjects. 205 consecutive patients (140 male and 65 female) with idiopathic PD aged 35–88 years (mean age 68.4 years) were questioned at time of routine clinic visits. 20 patients were excluded from the examination as they were not given antiparkinsonian agents. Among 185 patients, who were under the examination, 129 patients got levodopa 200–2600 mg (mean dose – 741.1 mg), 53 patients got levodopa in complex with dopamine agonists (levodopa 200–2000 mg, mean dose – 808.5 mg), 3 patients got dopamine agonists without levodopa. While assessment of antiparkinsonian agents efficacy both objective and subjective data were estimated.

Results. Antiparkinsonian medications were more effective in PD patients of younger age (under 70 years), in PD patients with younger age at onset (under 60 years) and in patients with long-standing PD (over 10 years). Antiparkinsonian medications were more effective in patients with mild to moderate PD according to the UPDRS, I-III parts of the UPDRS, the Modified Hoehn and Yahr staging, the Schwab and England Activities of Daily Living Scale as well as in PD patients with presence of vivid dreaming. There were no differences with respect to the effectiveness of antiparkinsonian medications between men and women. Antiparkinsonian medications were less effective in PD patients with presence of intellectual impairment, falls, freezing when walking, swallowing difficulties, constipation, and drooling.

Conclusions. Antiparkinsonian medications (levodopa, dopamine agonists) were effective in all patients with PD. Most patients with PD (75.68 %) had excellent or good response to antiparkinsonian medications.

Key words: Parkinson disease, antiparkinsonian medications, efficacy, levodopa, dopamine agonists.



Л.І. СОКОЛОВА¹,
К.В. АНТОНЕНКО¹, І.Г. САВЧЕНКО²

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

² Олександрівська клінічна лікарня, Київ

Епідеміологія та чинники ризику розвитку інсульту у судинах вертебрально-базиллярного басейну

Мета — дослідити особливості епідеміології та чинники ризику розвитку ішемічних інсультів у судинах вертебрально-базиллярного басейну (ВББ).

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження 104 пацієнтів (61 чоловіка та 43 жінок) віком від 32 до 84 років (середній вік — $(61,2 \pm 1,3)$ року) з ішемічним інсультом у різних судинних басейнах. Хворі були розподілені на дві групи: 1-ша — з ізольованим або поєднаним ішемічним інсультом у ВББ ($n = 51$), 2-га — з ішемічним інсультом у каротидному басейні (КБ) ($n = 53$). Середній вік пацієнтів 1-ї групи становив $(58,9 \pm 2,3)$ року, 2-ї — $(63,1 \pm 1,6)$ року ($p < 0,05$). Хворим проводили комп'ютерне та/або магнітно-резонансне томографічне дослідження головного мозку, триплексне доплерівське сканування, церебральну ангіографію, рентгенографію шийного відділу хребта. Для виявлення обізнаності пацієнтів із симптоматикою інсультів у КБ та ВББ використовували формалізований опитувальник.

Результати. Цукровий діабет частіше виявляли у хворих з ураженням задньоциркулярного басейну порівняно з каротидним (39 порівняно з 13 %, $p < 0,05$). Вірогідних відмінностей щодо інших чинників ризику, зокрема наявності гіпоплазії хребтової артерії та остеохондрозу шийного відділу хребта, між групами не виявлено. Рівень обізнаності пацієнтів з основними симптомами ураження ВББ становив 30 %, каротидного басейну — 70 %. Серед ішемічних інфарктів у ВББ частіше реєстрували ішемічний інфаркт дистальної території (55 % хворих), рідше — середньої (27 %) та проксимальної (18 %). У 35 (68,6 %) хворих виявили ізольовані ішемічні інфаркти, у 16 (31,4 %) — поєднані.

Висновки. Пацієнти з ішемічним інсультом у судинах ВББ були молодшими, у них частіше виявляли цукровий діабет, їхня госпіталізація відбувалася переважно у період ≥ 12 год від появи первинних симптомів, на відміну від хворих з ураженням КБ. Ішемічні інсульти у проксимальному відділі ВББ були частіше атеротромботичного підтипу, у середньому відділі — атеротромботичного та лакунарного, у дистальному відділі — атеротромботичного та кардіоеMBOLІчного підтипів.

Ключові слова: ішемічний інсульт, вертебрально-базиллярний басейн, гіпоплазія хребтової артерії, чинники ризику.

Мозковий інсульт — це глобальна проблема. Він щорічно вражає велику кількість дорослого населення як в економічно розвинених країнах, так і в країнах, які розвиваються [1]. Частота розвитку ішемічних інфарктів у судинах вертебрально-базиллярного басейну (ВББ), за даними низки європейських та азійських інсультних реєстрів (TOAST, LSR, Yonsei, HSR), варіює в широких межах (від 14 до 40 % у структурі всіх ішемічних інсультів) [2, 7, 8], а також відрізняється в різних вікових групах. Н.Ж. Fullerton і співавт. у 2003 р. провели дослідження поширеності гострих порушень мозкового кровообігу в дитячій популяції та показали, що ішемічні інсульти у судинах

задньоциркулярного басейну в результаті оклюзії чи стенозу екстрацеребрального відділу хребтових артерій (ХА) розвивалися лише в 1 % (19/2,278) випадків гострих порушень мозкового кровообігу. Частота вертебрально-базиллярної ішемії серед пацієнтів молодого віку (до 45 років), за даними літератури, варіює від 8,6 до 27,6 % [9, 10]. Французькі вчені (S. Olindo та співавт., 2003) проаналізували поширеність задньоциркулярної ішемії серед пацієнтів похилого та старечого віку і виявили, що частота інсультів у першій групі становила 13,9 %, тоді як у пацієнтів віком понад 85 років — 11,6 % [11]. S. Ricci та співавт. (1992) дослідили циркадну частоту роз-

витку задньоциркулярної ішемії. Вони показали, що під час сну розвивається лише 8 % інсультів, решта — переважно зранку, під час пробудження та в першій половині дня [14]. Інсульти у судинах ВББ частіше розвиваються у пацієнтів чоловічої статі [4], представників негроїдної раси [18].

Незважаючи на те, що чинники ризику та патогенетичні підтипи ішемічних інсультів у судинах ВББ порівняно з інсультами у судинах каротидного басейну (КБ) схожі, взаємозв'язок між певними чинниками ризику і розвитком інсульту в межах різних судинних територій, згідно з даними літератури, — суперечливий. Так, дослідження TOAST не виявило відмінностей за демографічними показниками, чинниками ризику чи підтипами інсульту між двома групами [8]. Однак проведений мультіваріантний аналіз 8489 пацієнтів з 11 регіональних інсультних медичних центрів Канади продемонстрував, що пацієнти з цукровим діабетом мають підвищений ризик виникнення задньоциркулярного ішемічного інсульту, тоді як у пацієнтів жіночої статі, а також у пацієнтів з миготливою аритмією підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту в судинах КБ [16]. Артеріальну гіпертензію (АГ) однаково часто реєстрували у пацієнтів обох груп. M.J. Cates і співавт. (2011) при обстеженні 201 пацієнта з ішемічним інсультом у судинах ВББ та 748 — з ішемічним ураженням КБ виявили, що підвищений артеріальний тиск (АТ) тісно пов'язаний з розвитком інсульту в судинах ВББ (відношення шансів (ВШ) — 1,69; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,15—2,50; $p = 0,008$) [3]. Також вони повідомляють про те, що у 40 % пацієнтів, у яких АТ до судинної катастрофи не підвищувався, після перенесеного інсульту в басейні задньої циркуляції протягом 1 року спостереження розвивалася АГ на відміну від пацієнтів після перенесеного інфаркту в КБ (ВШ 2,15; 95 % ДІ 1,20—3,86; $p = 0,009$) [3]. Американські вчені пояснюють появу АГ після інсульту в судинах ВББ адаптивними механізмами активізації симпатичної нервової системи у зв'язку з гіперперфузією стовбура головного мозку, а також з ішемічним ураженням певних структур головного мозку, а саме: ядра одинокого шляху, частини ретикулярної формації довгастого мозку (*gigantocellular depressor area*), ядра намету мозочка.

Відносно того, що гіпоплазія ХА може бути чинником ризику розвитку інсульту в судинах ВББ, існують суперечливі дані. Так, F. Perren і співавт. (2007) при обстеженні 725 пацієнтів (з них 247 з інфарктом у ВББ) виявили, що гіпоплазія ХА частіше трапляється при інфарктах у ВББ (13 %) порівняно з інсультами іншої локалізації (4,6 %) [12]. Ця різниця показників статистично вірогідна, тоді як при дослідженні взаємозв'язку інших чинників ризику (АГ, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) з локалізацією інсульту вірогідних відмінностей не виявлено. Однак німецькі науковці на чолі з T. Sauer

(2012) на підставі ультразвукового обстеження 828 пацієнтів (з них 186 із інсультом у ВББ) з'ясували, що гіпоплазію ХА слід розглядати лише як варіант нормальної будови, який не пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку інсульту [15].

Мета роботи — дослідити особливості епідеміології та чинники ризику розвитку ішемічних інсультів у ВББ.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження 104 пацієнтів (61 чоловіка та 43 жінок), віком від 32 до 84 років (середній вік — $(61,2 \pm 1,3)$ року) з ішемічним інсультом у різних судинних басейнах, які у період з грудня 2011 р. до травня 2012 р. перебували на лікуванні у нейрохірургічному та неврологічному відділеннях Олександрівської клінічної лікарні і неврологічних відділеннях КМКЛ № 4. Усі хворі були госпіталізовані в перші 6—24 год від появи первинних симптомів інсульту.

Клініко-неврологічне обстеження включало вивчення анамнезу і темпу розвитку інсульту. Детально аналізували соматичний і неврологічний статус пацієнтів на момент госпіталізації. Визначали чинники ризику виникнення ішемічних інсультів залежно від судинної території. Всім хворим проводили моніторинг АТ, призначали кардіологічне обстеження з використанням 12-канальної електрокардіографії, дослідження очного дна окулістом. Ішемічне вогнище в усіх хворих було верифіковане шляхом проведення спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку в T1-, T2- та дифузійно-зваженому (ДЗ)-режимах.

Функціональний стан магістральних артерій голови в екстракраніальному відділі та інтракраніальних артерій досліджували за допомогою транскраніальної доплерографії (100 % пацієнтів) і триплексного доплерівського сканування (64 % пацієнтів) (Multigon 500M; Ultima PA «Радмір» (L = 5—10/40 E; $p = 2—3/20$ E); LOGIC 400 PRO series)). Визначали стенози каротидних і вертебрально-базиліарних судин, увагу приділяли наявності гіпоплазій ХА. Діагноз гіпоплазії ХА встановлювали за даними ультразвукового дуплексного сканування судин на підставі таких критеріїв: внутрішній діаметр ХА $\leq 2,5$ мм, об'ємна швидкість кровотоку на ураженому боці < 40 мл/хв, співвідношення з аналогічним показником на контралатеральному боці $> 1,0:1,7$ за відсутності виражених стенозів у гирлі ХА > 70 %. 40 пацієнтам проведено церебральну ангиографію, 80 — рентгенографію шийного відділу хребта.

Хворі також заповнювали формалізований опитувальник щодо обізнаності з симптоматикою інсультів у судинах КБ та ВББ.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою непараметричних тестів та прог-

рам статистичного аналізу Microsoft Office Excel 2007, програми SPSS Statistics 17,0 (Statistic Package for the Social Sciences). Для порівняння частотних характеристик розподілу основних чинників ризику між групами хворих використовували критерій χ^2 Пірсона. Статистично вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Залежно від басейну ураження хворих було поділено на дві групи: 1-ша — з ізольованим або поєднаним ішемічним інсультом у судинах ВББ ($n = 51$), 2-га — з ішемічним інсультом у судинах КБ ($n = 53$).

Основні характеристики пацієнтів наведено в таблиці.

При порівнянні обох груп виявлено, що пацієнти з ішемічним інсультом у судинах ВББ були молодшими, у них частіше виявляли цукровий діабет ($p < 0,05$), ніж у хворих з ураженням КБ. Вони були пізніше госпіталізовані в стаціонар. За нашими даними, це пов'язано з гіршою обізнаністю хворих із симптомами інфарктів у судинах задньоциркулярного басейну (лише 30 % хворих з інсультом у судинах ВББ були обізнані з основними його симптомами) порівняно із симптоматикою інсульту у судинах КБ. З іншого боку відомо, що чутливість шкали FAST (Face Arm Speech Test) для розпізнавання інсультів у судинах ВББ на догоспітальному етапі низька [17].

На АГ страждали 89 (86 %) пацієнтів, з них лише 35 (34 %) постійно приймали антигіпертензивну терапію, найчастіше у вигляді інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), β -адреноблокаторів та діуретиків. Ми не виявили достовірних відмінностей між поширеністю АГ у хворих обох груп.

При аналізі поширеності чинників ризику у хворих обох статей з інсультом у судинах КБ і ВББ виявлено, що миготливу аритмію частіше спостерігали у пацієнтів жіночої статі (80 порівняно з 38 %, $p = 0,031$), тоді як хворі чоловічої статі з інсультом у судинах ВББ частіше палили (86 порівняно з 54 %, $p = 0,024$). Достовірних гендерних відмінностей щодо частоти інших чинників ризику для пацієнтів з ураженням у різних судинних басейнах не виявлено. У хворих жіночої статі надлишкову масу однаково часто спостерігали при розвитку інсульту у судинах ВББ та КБ (76 та 81 % відповідно).

Також ми дослідили поширеність таких чинників ризику, як гіпоплазія ХА і остеохондроз шийного відділу хребта.

Вірогідної різниці щодо наявності гіпоплазії ХА між двома групами не виявлено. У всіх 4 хворих з гіпоплазією ХА задньоциркулярний ішемічний інсульт розвинувся іпсилатерально до звуженої артерії (рис. 1). Однак лише у 1 пацієнтки ішемічне вогнище локалізувалося в ділянці кровопостачання ХА (проксимальна судинна територія), у решти —

Т а б л и ц я

Характеристика хворих з різними ураженими судинними басейнами ($n = 104$)

Показник	ВББ ($n = 51$)	КБ ($n = 53$)	Разом
Середній вік, роки	58,9 \pm 2,3*	63,1 \pm 1,6	61,2 \pm 1,3
Кількість чоловіків	32 (63 %)	30 (57 %)	62 (60 %)
Співвідношення чоловіки/жінки	1,7	1,3	1,5
Термін від розвитку симптомів до госпіталізації			
< 6 год	5 (10 %)	17 (32 %)	22 (21 %)
6—12 год	17 (33 %)	31 (59 %)	48 (46 %)
12—24 год	29 (57 %)*	5 (10 %)	34 (33 %)
Чинники ризику			
Артеріальна гіпертензія	44 (86 %)	45 (85 %)	89 (86 %)
Цукровий діабет	20 (39 %)*	7 (13 %)	27 (26 %)
Ішемічна хвороба серця	12 (24 %)	13 (25 %)	25 (24 %)
Миготлива аритмія	13 (25 %)	15 (28 %)	28 (27 %)
Транзиторна ішемічна атака в анамнезі	4 (8 %)	6 (11 %)	10 (10 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	6 (12 %)	7 (13 %)	13 (13 %)
Надлишкова маса тіла	17 (33 %)	16 (30 %)	33 (32 %)
Куріння	21 (41 %)	24 (45 %)	45 (43 %)
Зловживання алкоголем	18 (35 %)	20 (38 %)	38 (37 %)
Гіпоплазія ХА	4 з 33 (12 %)	3 з 33 (9 %)	7 з 66 (11 %)
Остеохондроз шийного відділу хребта	25 із 40 (63 %)	26 із 40 (65 %)	51 з 80 (64 %)

* Різниця щодо показників пацієнтів з інсультом у судинах КБ статистично значуща ($p < 0,05$).

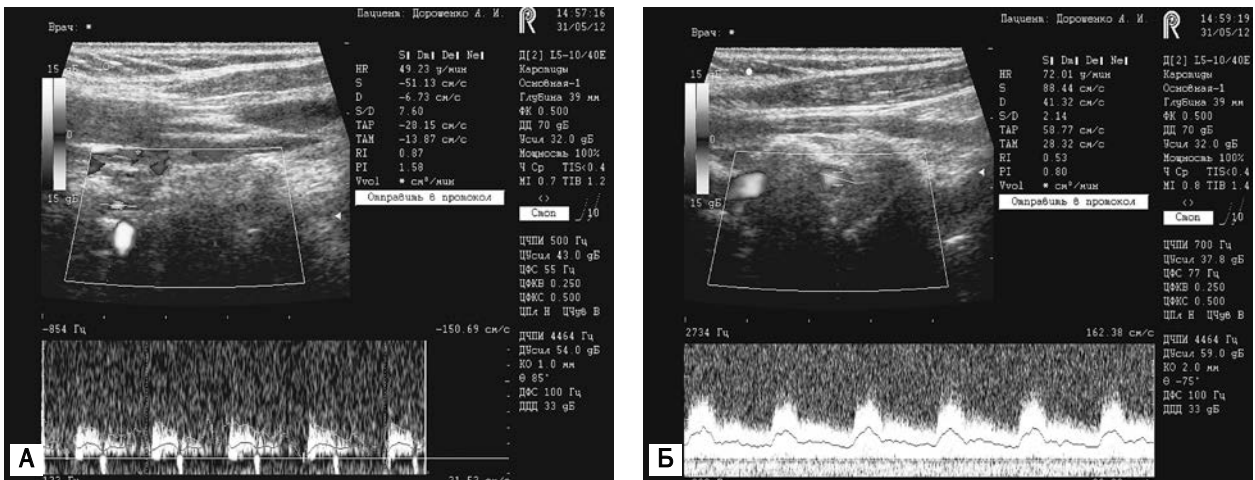


Рис. 1. Результати ультразвукового сканування хребтових артерій пацієнтки Д., 60 років, з ішемічним вогнищем розміром 34×24×25 мм у ділянці потиличної частки лівої півкулі головного мозку: А — гіпоплазована ліва ХА діаметром 1,5 мм; Б — права ХА діаметром 4,0 мм

на серединній та дистальній території. У нашій роботі обстежено невелику кількість пацієнтів, тому зазначене питання потребує проведення додаткових досліджень.

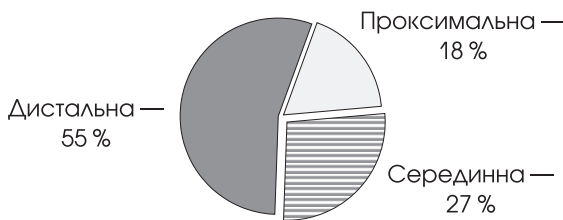


Рис. 2. Частота локалізації ішемічного вогнища в судинах ВББ залежно від ураженої інтракраніальної судинної території

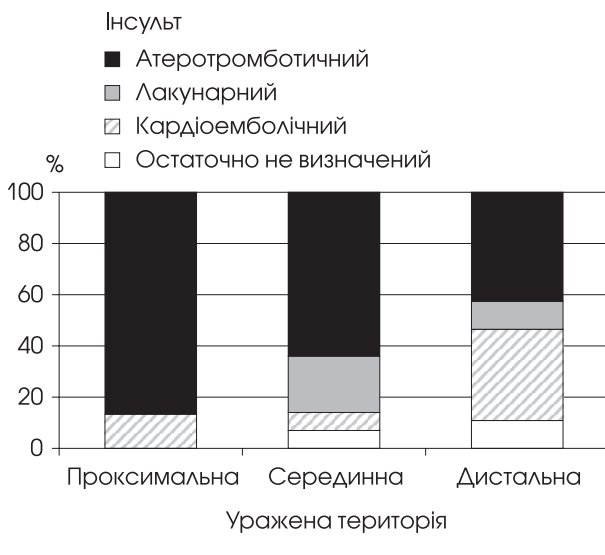


Рис. 3. Розподіл патогенетичних підтипів інсультів у судинах ВББ залежно від ураженої території

Остеохондроз шийного відділу хребта однаково часто зустрічався у пацієнтів з ішемічним інсультом різної локалізації, вірогідно частіше у пацієнтів похилого та старечого віку ($p < 0,05$).

Ми проаналізували частоту локалізації ішемічного вогнища при розвитку ішемічного інсульту у судинах ВББ (рис. 2). Найчастіше реєстрували ішемічний інфаркт дистальної території. У 35 (68,6%) хворих виявлено ізольовані ішемічні інфаркти, у 16 (31,4%) — поєднані.

Аналіз розподілу хворих за локалізацією ішемічного вогнища в судинах КБ виявив, що у 25 (47,2%) випадках вогнище локалізувалося в басейні лівої середньої мозкової артерії, а в решті випадків — у басейні правої середньої мозкової артерії.

Дані щодо частоти патогенетичних підтипів розвитку інсультів залежно від ураженої судинної території задньоциркулярного басейну наведено на рис. 3.

При локалізації вогнища в проксимальному відділі басейну задньої циркуляції частіше спостерігався атеротромботичний підтип розвитку інсульту, в серединному відділі — атеротромботичний та лакунарний, а в дистальному відділі — атеротромботичний та кардіоемболічний підтипи. Статистично вірогідних відмінностей при аналізі 51 пацієнта не виявлено, хоча наші подальші дослідження з більшою кількістю хворих ($n = 74$) дали нам змогу підтвердити вірогідність попередніх результатів.

Висновки

Пацієнти з ішемічним інсультом у судинах ВББ були молодшими, у них частіше виявляли цукровий діабет ($p < 0,05$), ніж у хворих з ураженням КБ. Вірогідних відмінностей щодо інших чинників ризику, зокрема гіпоплазії ХА та остеохондрозу шийного відділу хребта, між двома групами не виявлено.

Госпіталізація пацієнтів з ішемічним інсультом у судинах ВББ відбувалася переважно у період ≥ 12 год від появи первинних симптомів, що, за нашими даними, пов'язано з недостатньою обізнаністю пацієнтів з основними симптомами інсульту задньоциркулярного басейну порівняно з КБ (30 та 70 % відповідно).

Розподіл патогенетичних підтипів інсультів у судинах ВББ відрізняється залежно від ураженої території задньоциркулярного басейну: у проксимальному відділі розвивається атеротромботичний підтип, у середньому відділі — атеротромботичний та лакунарний, а в дистальному — атеротромботичний та кардіоемболічний підтипи.

Література

1. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт — К.: Наук. думка, 2006.— 280 с.
2. Bogousslavsky J., van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke // *Stroke*.— 1988.— Vol. 19 (9).— P. 1083—1092.
3. Cates M.J., Paton J.F.R., Smeeton N.C., Wolfe C.D.A. Hypertension before and after posterior circulation infarction: analysis of data from the South London Stroke Register // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*— 2011.— doi 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.02.004
4. Dewey H.M., Sturm J., Donnan G.A. et al. Incidence and outcome of subtypes of ischemic stroke: initial results from the North East Melbourne stroke Incidence study (NEMESIS) // *Cerebrovasc. Dis.*— 2003.— Vol. 15.— P. 133—139.
5. Dickinson C.J. Neurogenic hypertension: A synthesis and review (monograph).— London: Chapman and Hall Medical, 1991.— 324 p.
6. Dickinson C.J. The determinants of long-term blood pressure stability: Control of trough blood pressure during sleep // *J. Hypertens.*— 1998.— Vol. 16.— P. 907—912.
7. Lee J.H., Han S.J., Yun Y.H. et al. Posterior circulation ischemic stroke in Korean population // *Eur. J. Neurol.*— 2006.— Vol. 13 (7).— P. 742—748.
8. Libman R.B., Kwiatkowski T.G., Hansen M.D. et al. Differences between anterior and posterior circulation stroke in TOAST // *Cerebrovasc. Dis.*— 2001.— Vol. 11 (4).— P. 311—316.
9. Musolino R., La Spina P., Granata A. et al. Ischemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study // *Cerebrovasc. Dis.*— 2003.— Vol. 15.— P. 121—128.
10. Naess H., Nyland H.I., Thomassen L. et al. Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in young adults in western Norway // *Stroke*.— 2002.— Vol. 33.— P. 2105—2108.
11. Olindo S., Cabre P., Deschamps R. et al. Acute stroke in the very elderly: epidemiological features, stroke subtypes, management and outcome in Martinique, French West Indies // *Stroke*.— 2003.— Vol. 34.— P. 1593—1597.
12. Perren F., Poggia D., Landis T., Sztajzel R. Vertebral artery hypoplasia. A predisposing factor for posterior circulation stroke? // *Neurology*.— 2007.— Vol. 68 (1).— P. 65—67.
13. Phillips A.M., Jardine D.L., Parkin P.J. et al. Brainstem stroke causing baroreflex failure and paroxysmal hypertension // *Stroke*.— 2000.— Vol. 31.— P. 1997—2001.
14. Ricci S., Celani M.G., Vitali R. et al. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: a community-based study // *Neuroepidemiology*.— 1992.— Vol. 11.— P. 59—64.
15. Sauer T., Alonso A., Schaefer A. et al. Vertebral artery hypoplasia is not associated with ischemic stroke in the posterior circulation // Abstract book 21 European Stroke Conference (Lisbon, Portugal, May 21—25, 2012).— 2012.— P. 231—232.
16. Subramaniana G., Silva J., Silverc F.L. et al. Risk Factors for Posterior Compared to Anterior Ischemic Stroke: An Observational Study of the Registry of the Canadian Stroke Network // *Neuroepidemiology*.— 2009.— Vol. 33 (1).— P. 12—16.
17. Whiteley W.N., Wardlaw J.M., Dennis M.S., Sandercock P.A.G. Clinical scores for the identification of stroke and transient ischemic attack in the emergency department: a cross-sectional study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2011.— Vol. 82.— P. 1006—1010.
18. Wolfe C.D., Rudd A.G., Howard R. et al. Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2002.— Vol. 72.— P. 211—216.

Л.І. СОКОЛОВА, Е.В. АНТОНЕНКО, І.Г. САВЧЕНКО

Епідеміологія і фактори ризику розвитку інсульту в судинах вертебрально-базиллярного басейну

Цель — дослідити особливості епідеміології і фактори ризику розвитку ішемічних інсультів в судинах вертебрально-базиллярного басейну (ВББ).

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне і нейровізуалізаційне обстеження 104 пацієнтів (61 чоловіки і 43 жінки) в віці від 32 до 84 років (середній вік — $61,2 \pm 1,3$ років). Хворі були розподілені на дві групи: 1-я — з ізолюваним або поєднаним ішемічним інсультом в судинах ВББ ($n = 51$), 2-я — з ішемічним інсультом в судинах КБ ($n = 53$). Середній вік пацієнтів 1-ї групи склав $58,9 \pm 2,3$ років, 2-ї — $63,1 \pm 1,6$ років ($p < 0,05$). Пацієнтам проводили комп'ютерне і/або магнітно-резонансне томографічне дослідження головного мозку, триплексне доплерівське сканування, церебральну ангиографію, рентгенографію шийного відділу позвоночника. Для виявлення осведомленості пацієнтів з симптоматикою інсультів в судинах каротидного басейну (КБ) або ВББ використовували формалізований опитувальник.

Результати. Сахарний діабет частіше виявляли у хворих з ураженням задньоциркулярного басейну порівняно з каротидним (39 порівняно з 13 %, $p < 0,05$). Достовірних відмінностей щодо інших факторів ризику, в тому числі гіпоплазії позвоночної артерії і остеохондрозу шийного відділу позвоночника, між двома групами не виявлено. Інформованість пацієнтів щодо основних симптомів ураження ВББ склала 30 %, ураження КБ — 70 %. Серед ішемічних інфарктів ВББ реєстрували ішемічний

инфаркт дистальной территории (55 % больных), реже — срединной (27 %) и проксимальной (18 %). У 35 (68,6 %) больных выявили изолированные ишемические инфаркты, у 16 (31,4 %) — сочетанные.

Выводы. Пациенты с ишемическим инсультом в сосудах ВББ были моложе, у них чаще выявляли сахарный диабет, их госпитализация осуществлялась преимущественно в период ≥ 12 ч от появления первичных симптомов в отличие от больных с поражением КБ. Ишемические инсульты проксимального отдела ВББ были чаще всего атеротромботического подтипа, срединного отдела — атеротромботического и лакунарного, дистального отдела — атеротромботического и кардиоэмболического подтипа.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вертебрально-базиллярный бассейн, гипоплазия позвоночной артерии, факторы риска.

L.I. SOKOLOVA, K.V. ANTONENKO, I.G. SAVCHENKO

Epidemiology and risk factors of ischemic posterior circulation strokes

Objective – to investigate the features of the epidemiology and risk factors of ischemic posterior circulation strokes (PCS).

Methods and subjects. A complex clinical neurological and neuroimaging investigation was carried out in 104 patients (61 men and 43 women) aged 32 to 84 years (mean age – 61.2 ± 1.3) years with ischemic stroke in different vascular territories. All patients were divided in 2 groups: 1st – isolated or combined PCS (n = 51), 2nd – ischemic ACS (n = 53). The mean age of the patients of the 1st group was 58.9 ± 2.3 ; 2nd – 63.1 ± 1.6 ($p < 0.05$) years. Computer and/or magnetic resonance image of the brain, triplex Doppler sonography, cerebral angiography, spinal X-ray examination were fulfilled. For detection of patients' awareness with PCS and anterior circulation strokes (ACS) symptomatology we used the special formulary.

Results. Diabetes mellitus was more often revealed in patients with posterior circulation (PC) lesion in comparison with anterior (39 % versus 13 %, $p < 0.05$), reliable differences between other risk factors, including hypoplasia of the vertebral artery and degenerative disc disease of the cervical spine, between two groups were not revealed. Awareness of patients about principal symptoms of PC lesion was 30 %, while in anterior circulation (AC) – 70 %. Among ischemic PCS the most frequent were strokes of distal territory (55 % patients), rarer – middle (27 %) and proximal (18 %). In 35 (68.6 %) patients the isolated ischemic strokes were revealed and in 16 – combined (31.4 %).

Conclusions. Patients with ischemic PCS were younger, more often with diabetes and their hospitalization was in the period ≥ 12 h from the onset of the first symptoms in comparison with patients with stroke in AC. Distribution of pathogenic subtypes in PCS varies against the affected PC territory: proximal – large vessel disease (LVD) subtype, middle – LVD and small vessel disease and distal – LVD and cardioembolic.

Key words: ischemic stroke, posterior circulation, vertebral artery hypoplasia, risk factors.



В.А. ЯВОРСКАЯ, Ю.В. ПЕРШИНА,
О.П. ИВАННИЧУК, О.Б. БОНДАРЬ,
О.Н. МАШКИН, Т.Х. МИХАЕЛЯН

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Влияние тиоктовой кислоты на клиническое течение и структурные изменения периферического нерва у больных сахарным диабетом 2 типа

Цель — оценить влияние тиоктовой кислоты (Тиоктацид, MEDA) как антиоксиданта и метаболического нейпротектора на клиническое течение и структурные изменения периферического нерва у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое сравнительное исследование, в которое включено 52 пациента с СД 2 типа. Критерии включения в исследование: длительность СД 2 типа более 1 года; возраст от 25 до 70 лет включительно; подтверждение клинического диагноза диабетической полинейропатии (ДПН). Больных распределили на две группы. Первая группа включала 30 пациентов, получавших тиоктовую кислоту (Тиоктацид Т) в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора на протяжении 10 дней на фоне базисной терапии с последующим переходом на таблетированную форму (Тиоктацид HR) в той же дозе; вторая группа (сравнения) — 22 пациента, которым не назначали Тиоктацид. Группы были сопоставимы по среднему возрасту и соотношению полов. При оценке ДПН учитывали жалобы и анамнез пациентов, неврологический статус, результаты лабораторных тестов (клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, липидограмма, гликозилированный гемоглобин) и инструментальных методов исследования (электрокардиография, реовазография, электромиография) в первые сутки после поступления, на 10, 30 и 90-е сутки после выписки. Проводили оценку состояния по опроснику Вейна, шкалам TSS (Total Symptom Score) и NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of lower limbs). Функциональное состояние периферических нервов (правого и левого малоберцового и большеберцового) оценивали методом стимуляционной электромиографии. Анализировали Н-рефлекс, скорость распространения возбуждения, амплитуду М-ответа в дистальных и проксимальных отделах, дистальную и проксимальную латенцию. Для определения уровня активности симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы использовали вариационную пульсометрию.

Результаты. Отмечена высокая эффективность и безопасность препарата тиоктовой кислоты в лечении ДПН. Под воздействием препарата нормализовался симпато-парасимпатический баланс организма, улучшались электрофизиологические показатели нервной проводимости (по данным электромиографии). Выявлен умеренный гиполипидемический эффект.

Выводы. Основные преимущества инъекционной формы трометамоловой соли тиоктовой кислоты — безболезненность при введении и возможность внутривенного введения в неразведенном виде. Пероральная форма препарата является формой HR (быстрого высвобождения), которая обеспечивает быструю и оптимальную абсорбцию и, соответственно, более выраженное влияние на симптомы нейропатии по сравнению с другими формами тиоктовой кислоты. Препарат оказывает умеренный гиполипидемический эффект у пациентов с исходно повышенными показателями липидного обмена. Данный препарат может быть рекомендован для применения у всех пациентов с СД.

Ключевые слова: тиоктовая кислота, периферический нерв, сахарный диабет, диабетическая полинейропатия.

Сахарний діабет (СД) — одна из актуальних проблем здравоохранения. Количество больных СД увеличивается во всех странах и, по данным ВОЗ, уже превышает 150 млн. Наиболее распространенным осложнением СД является диабетическая полинейропатия (ДПН), которая характеризуется прогрессирующей гибелью нервных волокон и приводит к потере чувствительности и развитию язв стопы.

Проявления ДПН коррелируют с длительностью заболевания и возрастом пациентов. Неврологические осложнения с одинаковой частотой встречаются при всех типах СД. В результате метаболических и микроциркуляторных нарушений при СД формируется широкий клинический спектр невропатических нарушений: мононевропатии, множественные мононевропатии и полиневропатии с поражением соматических (двигательных и чувствительных) и автономных нервных волокон [2—4]. Наиболее тяжелые проявления соматической ДПН приводят к развитию язвенных поражений нижних конечностей, а автономной ДПН — ассоциируются с высокой смертностью больных.

Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия — это наиболее частый вариант диабетической невропатии, который выявляют у более чем половины больных СД 1 и 2 типа [6].

Согласно современным представлениям, в патогенезе ДПН основную роль играет оксидантный стресс, обусловленный, с одной стороны, избыточным образованием свободных радикалов, а с другой — слабостью собственных антиоксидантных систем организма [9]. В результате оксидантного стресса развивается поражение клеточных структур, в том числе волокон периферических нервов, а из-за изменения эндотелия, сосудистой стенки и ухудшения реологических свойств крови нарушается эндоневральный кровоток. В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет блокада гексозаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена, повышение концентрации которых запускает активацию протеинкиназы С и образование большого количества конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs) и приводит к нарушению эндотелийзависимых реакций и функции структур нервных клеток [8]. Причиной блокады обмена глюкозы является активизация регенеративных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов — супероксидом. Обнаружена зависимость срока развития ДПН от полиморфизма генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [12, 18].

Лечение ДПН базируется на контроле гликемии, патогенетической терапии ДПН, в основе которой лежат современные представления о механизмах ее формирования, применении симптоматических препаратов при наличии болевого синдрома [19].

Основой патогенетической терапии ДПН являются антиоксиданты — препараты, способные уменьшать оксидантный стресс. Многочисленные контролируемые клинические исследования показали, что наиболее эффективным препаратом при лечении ДПН является α -липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) [20]. АЛК — это мощный липофильный антиоксидант, что обуславливает ее терапевтическое использование [13, 15].

В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализацию содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF- κ B, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [6, 7, 10, 11]. Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что АЛК уменьшает перекисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (СРВ) в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [13, 14, 17].

На фармацевтическом рынке препараты АЛК представлены ее тремя основными солями: этилендиаминовой, трометамоловой и меглюминовой.

Основным преимуществом инъекционной формы Тиоктацида 600 Т (трометамоловая соль) является безболезненность его внутривенного введения в отличие от других препаратов [16]. Данную форму можно вводить в неразведенном виде (медленное введение 24 мл препарата в течение 12 мин), что особенно важно для пациентов с артериальной гипертензией, которым нежелательно увеличивать объем циркулирующей крови.

Важной особенностью пероральной формы препарата Тиоктацид является технология HR (быстрого высвобождения), обеспечивающая быструю и оптимальную абсорбцию. Повышение стабильности абсорбции действующего вещества в крови при лечении таблетированной формой (Тиоктацид HR) позволяет уменьшить количество пациентов, не отвечающих на терапию из-за проблем с абсорбцией обычной формы препарата, это обеспечивает более выраженное влияние Тиоктацида 600 HR на симптомы невропатии по сравнению с другими формами АЛК. Отсутствие ответа на лечение обычными формами АЛК в известной степени обусловлено недостаточной абсорбцией.

Этого можно избежать, если с самого начала для лечения применять форму HR.

Цель исследования — оценить влияние тиоктовой кислоты (Тиоктацид, MEDA) как антиоксиданта и метаболического нейропротектора на клиническое течение и структурные изменения периферического нерва у больных СД 2 типа.

Материалы и методы

Проведено проспективное открытое сравнительное исследование, в которое включено 52 пациента с СД 2 типа.

Критерии включения в исследование: длительность СД 2 типа более 1 года; возраст от 25 до 70 лет включительно; подтверждение клинического диагноза ДНП.

Критерии исключения: возраст менее 25 и более 70 лет; наличие следующих неврологических заболеваний, подтвержденных медицинскими документами: эпилепсия, деменция, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма тяжелой или средней степени с остаточными проявлениями в анамнезе, опухоли центральной нервной системы, острый психоз и т. д.; злокачественные новообразования в анамнезе; алкоголизм, наркомания, системные заболевания в стадии декомпенсации (острая сердечная, легочная, почечная, печеночная недостаточность, заболевания сердца, печени, почек, легких); эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, гипотиреоз); уровень АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, билирубина в крови до начала исследования более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы; беременность и кормление грудью; наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, вирусных гепатитов, туберкулеза в анамнезе; гиперчувствительность на исследуемый препарат в анамнезе; прием других препаратов тиоктовой кислоты.

При оценке ДНП учитывали жалобы и анамнез пациентов, неврологический статус, результаты лабораторных тестов (клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, липидограмма, гликозилированный гемоглобин) и инструментальных методов исследования (электрокардиография, реовазография, электромиография) в первые сутки после поступления, на 10, 30 и 90-е сутки после выписки. Данные заносили в специально разработанную регистрационную карту.

Проводили оценку состояния по опроснику Вейна, шкалам TSS (Total Symptom Score) и NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of lower limbs).

Опросник Вейна содержит перечень вопросов для выявления признаков вегетативного дисбаланса.

Количественную оценку жалоб проводили по шкале TSS (табл. 1). Оценивали следующие субъективные симптомы: «стреляющие» боли, жжение, парестезии, онемение.

Объективные симптомы количественно оценивали по шкале NIS-LL. Мышечную силу оценивали

по следующим показателям: сгибание бедра, разгибание бедра, сгибание в коленном суставе, разгибание в коленном суставе, сгибание в голеностопном суставе, разгибание в голеностопном суставе, сгибание пальцев стопы, разгибание пальцев стопы. Оценивали коленный и ахиллов рефлекс. Порог болевой, тактильной и вибрационной чувствительности тестировали в области дорсальной поверхности у основания ногтевого ложа концевой фаланги большого пальца стопы.

Функциональное состояние периферических нервов (правого и левого малоберцового и большеберцового) оценивали методом стимуляционной электромиографии (ЭМГ). Анализировали следующие параметры: Н-рефлекс, СРВ, амплитуду М-ответа в дистальных и проксимальных отделах, дистальную и проксимальную латенцию. Нормальными показателями считали: СРВ по двигательным волокнам малоберцового и большеберцового нервов > 40 м/с; амплитуда М-ответа: малоберцовый, большеберцовый нервы > 3,5 мВ; верхняя граница нормы дистальной латентности для мало- и большеберцового нерва — 3,0 мс.

Реовазография (РВГ) включала оценку уровня пульсового кровенаполнения с двух сторон, периферического сосудистого сопротивления, венозного оттока, наличия пресистолической волны, эластичности сосудов, асимметрии кровотока.

Для определения уровня активности симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы использовали вариационную пульсометрию — метод «ручного» математического анализа вариабельности сердечного ритма по следующим показателям: мода (Mo), амплитуда моды (AMo), вариационный размах (BP) — разница между максимальным и минимальным значениями. Вычисляли индекс напряжения регуляторных систем (ИН) [1]. Нормы показателей гомеостаза по вариационным пульсограммам Баевского представлены в табл. 2.

Пациентов распределили на две группы. Первая группа включала 30 пациентов, получавших тиоктовую кислоту (Тиоктацид Т) в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора на протяжении 10 дней на фоне базисной терапии с последующим переходом на табле-

Т а б л и ц а 1
Оценка жалоб по шкале TSS, баллы

Частота	Интенсивность симптома			
	Отсутствие	Легкая	Средняя	Сильная
Редкий	0	1,00	2,00	3,00
Частый	0	1,33	2,33	3,33
Постоянный	0	1,66	2,66	3,66

Таблиця 2
Нормы показателей гомеостаза по вариационным пульсограммам Баевского

Вегетативный тонус	BP	АМо	ИН
Выраженная симпатикотония	< 0,06	> 80	> 500
Умеренная симпатикотония	< 0,15	> 50	> 200
Вегетативное равновесие	0,16—0,29	31—49	51—19
Умеренная ваготония	> 0,30	< 30	< 5
Выраженная ваготония	> 0,50	< 15	< 25

тированную форму (Тиоктацид HR) в той же дозе, вторая группа (сравнения) — 22 пациента, которым не назначали Тиоктацид. Обе группы были сопоставимы по среднему возрасту (соответственно $63,08 \pm 1,99$ и $64,25 \pm 5,81$) года) и соотношению мужчины : женщины (%) — 39 : 42 и 61 : 58.

На всех этапах исследования у больных определяли уровень креатинина для контроля за функцией почек и показатели липидного обмена.

Результаты и обсуждение

Препарат хорошо воспринимался больными и не вызывал побочных эффектов. Ухудшения функции почек на этапах лечения не установлено: до лечения уровень креатинина составлял $65,3 \pm 6,5$ мкмоль/л, на 28-е сутки — $64,2 \pm 5,6$ мкмоль/л, на 90-е сутки — $66,7 \pm 6,7$ мкмоль/л.

Под влиянием тиоктовой кислоты выявлены некоторые тенденции в изменении показателей липидного обмена (табл. 3). У больных с предварительно повышенными показателями липидного обмена отмечен гиполлипидемический эффект.

В 1-й группе содержание общего холестерина (ОХС) снизилось на 31,7 % от исходного уровня. Уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой

плотности (ЛПВП) существенно не изменился, а уровни ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и коэффициент атерогенности — уменьшились на 37, 20,5, 15,5 и 17 % соответственно. В контрольной группе показатели липидного спектра значимо не изменились.

На фоне проводимой терапии тиоктовой кислотой отмечена положительная динамика проявлений астенического синдрома: постепенно уменьшалась астения — от выраженной в начале лечения до слабой на 90-е сутки наблюдения (табл. 4).

Выраженность позитивной невропатической симптоматики по шкале TSS уменьшилась на 33,7 % от исходной, а по шкале NIS-LL — на 7,2 %.

Динамика вегетативного тонуса больных под влиянием препарата существенно изменялась. Субъективные симптомы, оцененные по опроснику Вейна, уменьшились на 15 % от исходного уровня. В группе, принимавшей препарат тиоктовой кислоты, отмечена стабилизация показателей вариационной пульсометрии, что указывает на нормализацию вегетативного тонуса. При этом наблюдали стабилизацию одновременно симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Так, ИН до лечения в группе, принимавшей препарат тиоктовой кислоты, составлял $459,54 \pm 93,81$, а после лечения — $153,71 \pm 11,87$, в группе сравнения — соответственно $421,92 \pm 104,84$ и $366,26 \pm 101,40$.

Положительная динамика отмечена при проведении повторной РВГ: улучшение показателей пульсового кровенаполнения, венозного оттока уменьшение выраженности ишемии.

Результаты ЭМГ свидетельствовали о положительной динамике электрофизиологических показателей сразу после завершения инфузионной терапии тиоктовой кислотой (табл. 5, 6).

Таблиця 3
Динамика показателей липидного обмена в группах

Показатель	Первая группа				Вторая группа			
	1-е сутки	10-е сутки	30-е сутки	90-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	30-е сутки	90-е сутки
ОХС	$6,68 \pm 0,19$	$5,77 \pm 0,21$	$5,16 \pm 0,14$	$4,56 \pm 0,10$	$6,46 \pm 0,40$	$6,35 \pm 0,35$	$6,08 \pm 0,52$	$6,01 \pm 0,48$
ХС ЛПВП	$1,30 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,10$	$1,23 \pm 0,08$	$1,23 \pm 0,08$	$1,32 \pm 0,17$	$1,30 \pm 0,13$	$1,26 \pm 0,27$	$1,28 \pm 0,34$
ХС ЛПНП	$4,39 \pm 0,18$	$3,89 \pm 0,21$	$3,22 \pm 0,14$	$2,76 \pm 0,08$	$4,39 \pm 0,26$	$4,36 \pm 0,25$	$4,25 \pm 0,69$	$3,78 \pm 0,74$
ХС ЛПОНП	$0,78 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,05$	$0,72 \pm 0,05$	$0,72 \pm 0,05$
ТГ	$1,70 \pm 0,10$	$1,64 \pm 0,12$	$1,54 \pm 0,13$	$1,37 \pm 0,09$	$1,60 \pm 0,10$	$1,59 \pm 0,10$	$1,57 \pm 0,10$	$1,54 \pm 0,08$
КА	$4,26 \pm 0,32$	$4,36 \pm 0,34$	$3,88 \pm 0,35$	$3,53 \pm 0,29$	$3,80 \pm 0,38$	$3,78 \pm 0,32$	$3,23 \pm 0,41$	$3,20 \pm 0,41$

Таблиця 4
Динамика состояния пациентов, баллы

Сутки	Первая группа				Вторая группа			
	Шкала астенического состояния	Опросник Вейна	TSS	NIS-LL	Шкала астенического состояния	Опросник Вейна	TSS	NIS-LL
1-е	102,12 ± 4,74	58,62 ± 0,30	8,32 ± 0,37	3,19 ± 0,18	99,50 ± 11,44	59,0 ± 0,18	9,65 ± 0,39	3,00 ± 0,20
10-е	95,09 ± 4,76	57,17 ± 0,64	7,76 ± 0,43	3,25 ± 0,20	97,32 ± 11,90	59,0 ± 0,18	9,65 ± 0,39	3,00 ± 0,20
30-е	71,15 ± 4,78	51,67 ± 0,77	6,66 ± 0,39	2,96 ± 0,13	94,50 ± 11,24	59,0 ± 0,18	9,65 ± 0,39	3,00 ± 0,20
90-е	57,17 ± 4,80	49,83 ± 0,91	5,51 ± 0,39	2,96 ± 0,09	90,01 ± 8,72	59,0 ± 0,18	9,65 ± 0,39	3,00 ± 0,20

Таблиця 5
Динамика электрофизиологических показателей малоберцового нерва

Показатель		Первая группа		Вторая группа	
		Левый	Правый	Левый	Правый
СРВ, м/с	До лечения	44,67 ± 1,29	44,72 ± 1,11	45,00 ± 3,54	42,50 ± 2,50
	После лечения	47,55 ± 1,15	47,75 ± 1,1	44,85 ± 3,44	45,25 ± 2,25
Амплитуда М-ответа в дистальных отделах, мВ	До лечения	2,42 ± 0,24	2,51 ± 0,20	2,25 ± 0,48	2,53 ± 0,38
	После лечения	2,84 ± 0,25	2,85 ± 0,22	2,37 ± 0,46	2,18 ± 0,34
Амплитуда М-ответа в проксимальных отделах, мВ	До лечения	2,59 ± 0,23	2,81 ± 0,20	2,38 ± 0,52	2,43 ± 0,38
	После лечения	3,15 ± 0,24	3,22 ± 0,22	2,37 ± 0,46	2,48 ± 0,34
Дистальная латентность, мс	До лечения	5,92 ± 0,13	5,89 ± 0,13	6,38 ± 0,31	6,50 ± 0,20
	После лечения	5,35 ± 0,15	5,33 ± 0,12	6,23 ± 0,26	6,44 ± 0,18
Проксимальная латентность, мс	До лечения	17,67 ± 1,29	17,17 ± 0,27	17,75 ± 0,85	16,88 ± 0,66
	После лечения	15,85 ± 1,25	15,75 ± 1,15	16,67 ± 0,72	15,74 ± 0,56

Таблиця 6
Динамика электрофизиологических показателей большеберцового нерва

Показатель		Первая группа		Вторая группа	
		Левый	Правый	Левый	Правый
СРВ, м/с	До лечения	45,67 ± 1,26	45,28 ± 1,35	43,75 ± 3,75	47,50 ± 4,33
	После лечения	48,25 ± 1,32	48,45 ± 1,33	43,75 ± 3,75	47,50 ± 4,33
Амплитуда М-ответа в дистальных отделах, мВ	До лечения	3,72 ± 0,22	3,82 ± 0,26	3,88 ± 0,55	3,83 ± 0,52
	После лечения	4,72 ± 0,25	4,85 ± 0,22	3,92 ± 0,55	3,88 ± 0,52
Амплитуда М-ответа в проксимальных отделах, мВ	До лечения	3,72 ± 0,22	3,82 ± 0,26	2,67 ± 0,63	2,83 ± 0,52
	После лечения	4,74 ± 0,22	4,94 ± 0,24	2,67 ± 0,63	2,83 ± 0,52
Дистальная латентность, мс	До лечения	5,86 ± 0,13	5,62 ± 0,14	6,13 ± 0,38	6,13 ± 0,24
	После лечения	6,05 ± 0,14	6,15 ± 0,15	6,13 ± 0,38	6,13 ± 0,24
Проксимальная латентность, мс	До лечения	17,00 ± 0,24	17,74 ± 1,10	17,38 ± 0,43	17,25 ± 0,75
	После лечения	16,25 ± 0,25	16,45 ± 0,25	17,38 ± 0,43	17,25 ± 0,75

Выводы

Тиоктовая кислота продемонструвала ефективність і безпеку в ліченні ДПН. Основні переваги ін'єкційної форми триметамолової солі тиоктової кислоти (Тіоктацид 600 Т) — безболісність при введенні і можливість внутрішньовенного введення в неразведеному вигляді. Пероральна форма препарату являється формою НР (швидкого высвобождения), що забезпечує швидку і оптимальну абсорбцію і, відповідно,

швидше, більш виражене впливання на симптоми нейропатії порівняно з іншими формами АЛК.

Тиоктовая кислота оказує помірний гіполіпідемічний ефект у пацієнтів з вихідно підвищеними показателями ліпідного обміну, нормалізує симпатопарасимпатический баланс організму і, по даним ЕМГ, покращує електрофізіологічні показателі нервної провідності.

Даний препарат може бути рекомендований для застосування у всіх пацієнтів з СД.

Литература

1. Виноградова Т.О. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: Справочник.— М.: Медицина, 1986.— 262 с.
2. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия.— М.: Медицина, 2000.— 130 с.
3. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете.— М.: Медицина, 1981.— 220 с.
4. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Рус. мед. журн.— 1998.— № 12.— С. 797—801.
5. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюл. эксперимент. биол. и мед.— 2000.— Т. 130, № 10.— С. 437—441.
6. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии // Трудный пациент.— 2008.— № 12.
7. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic. Biol. Med.— 1999.— Vol. 22.— P. 1495—1500.
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature.— 2001.— Vol. 414.— P. 813—820.
9. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes.— 1997.— Vol. 46, suppl. 2.— P. 31—37.
10. Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al. The effect of α -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // Microvasc. Res.— 1999.— Vol. 58.— P. 28—34.
11. Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S. et al. Insufficient glycaemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // Diabetes Care.— 1998.— Vol. 21.— P. 1310—1316.
12. Nosikov V.V., Strokov I.A., Nikitin A.G. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene (PARP1) involved in the genetic susceptibility to diabetic polyneuropathy in Russian patients with Type 1 diabetes mellitus // Abstracts of 14th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB).— Regensburg, Germany, 2004.— P. 138.
13. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic. Biol. Med.— 1995.— Vol. 19.— P. 227—250.
14. Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // Horm. Metab. Res.— 1999.— Vol. 31.— P. 632—635.
15. Reed L.J. Multienzyme complex // Acc. Chem. Res.— 1974.— Vol. 7.— P. 40—46.
16. Rosak C., Ziegler D., Mehnert H. et al. Local tolerability of intravenously administered alpha-lipoic acid // MMW.— 1994.— Vol. 136, N 10.— P. 142—146.
17. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // Diabetes.— 2000.— Vol. 49.— P. 1006—1015.
18. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: A population-based case-control study // Acta Diabetol.— 2003.— Vol. 40.— P. 375—379.
19. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // Diabetes Care.— 2008.— Vol. 31.— P. 255—261.
20. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabet Med.— 2004.— Vol. 21.— P. 114—121.

В.О. ЯВОРСЬКА, Ю.В. ПЕРШИНА, О.П. ІВАННИЧУК,
О.Б. БОЇДАР, О.Н. МАШКИН, Т.Х. МИХАЕЛЯН

Вплив тіоктової кислоти на клінічний перебіг і структурні зміни периферичного нерва у хворих на цукровий діабет 2 типу

Мета — оцінити вплив тіоктової кислоти (Тіоктацид, MEDA) як антиоксиданта і метаболічного нейропротектора на клінічний перебіг та структурні зміни периферичного нерва у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Матеріали і методи. Проведено проспективне відкрите порівняльне дослідження, в яке залучено 52 пацієнтів з ЦД 2 типу. Критерії залучення в дослідження: тривалість ЦД 2 типу понад рік; вік від 25 до 70 років включно; підтвердження клінічного діагнозу диабетичної поліневропатії (ДПН). Пацієнтів розподілили на дві групи. Перша група — 30 пацієнтів, які отримували тіоктову кислоту (Тіоктацид Т) у дозі 600 мг/добу внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину впродовж 10 днів на тлі базисної терапії з подальшим переходом на таблетовану форму (Тіоктацид НР) у тій самій дозі; друга група (порівняння) — 22 пацієнти, яким не призначали Тіоктацид. Групи були порівнянні за середнім віком і співвідношенням статей. При оцінці ДПН ураховували скарги і анамнез пацієнтів, неврологічний статус, результати лабораторних тестів (клінічний і біохімічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, ліпідограма, глікозильований гемоглобін) та інструментальних методів дослідження (електрокардіографія, реовазографія, електроміографія) у першу добу після госпіталізації, на 10, 30 і 90-ту добу після виписки.

Проводили оцінку стану за опитувальником Вейна, шкалами TSS (Total Symptom Score) і NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of lower limbs). Функціональний стан периферичних нервів (правого і лівого малогомілкового та великогомілкового) оцінювали методом стимуляційної електроміографії. Аналізували Н-рефлекс, швидкість поширення збудження, амплітуду М-відповіді в дистальних і проксимальних відділах, дистальну та проксимальну латенцію. Для визначення рівня активності симпатичної і парасимпатичної вегетативної нервової системи використали варіаційну пульсометрію.

Результати. Відзначено високу ефективність і безпечність препарату тіоктової кислоти в лікуванні ДПН. Під впливом препарату нормалізувався симпто-парасимпатичний баланс організму, поліпшувалися електрофізіологічні показники нервової провідності (за даними електроміографії). Виявлено помірний гіполіпідемічний ефект.

Висновки. Основні переваги ін'єкційної форми трометамолової солі тіоктової кислоти — безболісність при введенні і можливість внутрішньовенного введення в нерозведеному вигляді. Пероральна форма препарату є формою HR (швидкого вивільнення), що забезпечує швидку та оптимальну абсорбцію і, відповідно, вираженіший вплив на симптоми нейропатії порівняно з іншими формами тіоктової кислоти. Препарат виявляє помірний гіполіпідемічний ефект у пацієнтів з початково підвищеними показниками ліпідного обміну. Цей препарат може бути рекомендований для застосування в усіх пацієнтів з ЦД.

Ключові слова: тіоктова кислота, периферичний нерв, цукровий діабет, діабетична полінейропатія.

V.A. YAVORSKAYA, Yu.V. PERSHYNA, O.P. IVANNYCHUK,
O.B. BONDAR, O.N. MASHKIN, T.Kh. MIKHAELIAN

The thioctic acid impact on the clinical course and structural changes of peripheral nerve in patients with II type diabetes mellitus

Objective – to assess the thioctic acid impact (Thioctacid, MEDA) as antioxidant and metabolic neuroprotection on the clinical course and structural changes of peripheral nerve in patients with II type diabetes mellitus.

Methods and subjects. 52 patients with II type diabetes mellitus were under the open comparative examination. Criteria of examination involvement are duration of II type DM more than a year; age from 25–70 years; evidenced diagnosis of diabetic polyneuropathy (DPN). Patients were distributed into 2 groups. The first group included 30 patients who got thioctic acid 600 mg daily intravenously with physiologic saline 200 mg during 10 days in combination with basic therapy following drugs administration (Thioctacid) in the same dosage; the second group included 22 patients without Thioctacid administration. Groups were compared according to their age and sex. While assessing DPH all complaints and anamnesis, neurological status, laboratory tests results (clinical and biochemical blood count, urine test, lipid test, glycated hemoglobin) and instrumental tests (ECG, renovasography, electromyography) were admitted during the first day after the hospitalization, on the 10-th day, 30 and 90-th days after discharge. The state assessment was carried out according to Wayne's questionnaire, TSS (Total Symptom Score) and NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of lower limbs). Peripheral nerve functional status (right and left peroneal and tibial nerves) was assessed by means of simulative electromyography. Velocity of excitement spread, reflexes, amplitude of m-response in distal and proximal segments, distal and proximal latency were analyzed. To determine the activity level of sympathetic and parasympathetic vegetative nervous system the variational pulsometry was used.

Results. The efficacy and safety of thioctic acid was proved for DPN treatment. The agent influenced the sympathetic and parasympathetic balance, electrophysiological data of nerves conduction improved. There was evidenced moderate hypolipidemic effect.

Conclusions. The main advantages of thioctic acid injections are painless introduction and possibility of undiluted injection. Preoral form of medication is HR (quick excretion) that allows quick and optimal absorption and influences the neuropathy symptoms in comparing with other forms of thioctic acid. The medication has moderate hypolipidemic effect. This agent can be recommended for the application for all patients with DPN.

Key words: thioctic acid, peripheral nerve, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy. □



Е.А. СТАТИНОВА, Ю.И. КОЦЕНКО

Донецкий национальный медицинский университет
им. Максима Горького

Нейровизуализационные особенности аномалий интрацеребральных и прецеребральных артерий по данным магнитно-резонансной томографии у больных с ишемическим инсультом

Цель — установить основные нейровизуализационные особенности аномалий интрацеребральных (ИЦА) и прецеребральных артерий (ПЦА) у пациентов с мозговым ишемическим инсультом (ИИ).

Материалы и методы. Обследовано 107 пациентов в возрасте от 34 до 59 лет с установленным диагнозом ИИ. Всем пациентам проведено клинико-неврологическое, клинико-лабораторное и клинико-инструментальное обследование.

Результаты. Аномалии развития церебральных артерий обнаружены у 72 % больных с ИИ. У всех пациентов выявлены аномалии ИЦА: полная задняя трифуркация правой и левой внутренней сонной артерии (ВСА), передняя трифуркация правой ВСА, гипоплазия правой задней мозговой артерии (ЗМА) и двусторонняя гипоплазия ЗМА, аплазия задней соединительной артерии и левой передней мозговой артерии, гипоплазия и аплазия передней соединительной артерии. При обследовании ПЦА установлено их поражение у 83,1 % больных: патологическая извитость ВСА (S-образная, петлеобразная, С-образная извитость, гипоплазия позвоночной артерии (ПА), аплазия правой ПА). Комбинация аномалий ИЦА и ПЦА выявлена у 45,5 % пациентов.

Выводы. Установлены основные варианты аномалий церебральных артерий. Выявлена значительная роль гипоплазий правой ЗМА, аплазий задней соединительной, левой передней мозговой и передней соединительной артерии, а также патологической S-образной извитости ВСА, гипоплазии ПА и их комбинаций в развитии острой недостаточности мозгового кровообращения у лиц преимущественно молодого возраста.

Ключевые слова: ишемический инсульт, магнитно-резонансная ангиография, аномалии интрацеребральных и прецеребральных артерий.

Достижения в развитии учения о сосудистых заболеваниях головного мозга во второй половине XX века столь значительны, что в процессе формирования новых представлений о механизмах возникновения отдельных форм цереброваскулярной патологии появилось направление, получившее название «ангионеврология» [6].

В последние годы во всем мире цереброваскулярные заболевания остаются главной причиной госпитализации, инвалидизации и смертности населения. Основное место в структуре цереброваскулярной патологии занимают мозговые инсульты,

ежегодно поражающие от 5,6 до 7,0 млн человек и уносящие 4,6 млн жизней. В Украине ежегодно у 110—130 тыс. лиц регистрируют острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), которые часто приводят к тяжелому неврологическому дефициту и стойкой утрате трудоспособности [1, 2, 4].

Внедрение в клиническую практику нейровизуализационных методов (магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МРА)) позволило выявлять аномалии интрацеребральных (ИЦА) и прецеребральных артерий (ПЦА), которые в последние годы рассматривают

как одну из ведущих причин ОНМК у взрослых [2, 7, 12] и как основную причину — у детей [3, 9—11].

Определенный интерес представляет выявление особенностей аномалий ИЦА и ПЦА у пациентов молодого возраста и определение их роли в развитии мозгового ишемического инсульта (ИИ).

Цель исследования — выявить основные нейровизуализационные особенности аномалий ИЦА и ПЦА у пациентов с мозговым ишемическим инсультом.

Материалы и методы

Обследовано 107 пациентов в возрасте от 34 до 59 лет (средний возраст — $47,2 \pm 2,6$ года) с установленным диагнозом ИИ. Среди них было 62 женщины.

Всем пациентам проведено клиничко-неврологическое обследование с учетом предъявляемых жалоб, анамнеза заболевания, неврологического статуса с использованием шкалы ком Глазго — (G. Teasdale, V. Jennet, 1974) и шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), а также клиничко-лабораторное (общеклинические анализы крови и мочи, коагулограмма, ревмопробы) и клиничко-инструментальное (МРТ и МРА головного мозга) исследование.

После обследования выделена группа из 77 (72 %) пациентов в возрасте от 34 до 46 лет (средний возраст $39,1 \pm 1,7$ года) с аномалиями ИЦА и ПЦА.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных методик оценки критериев и программ Excel 7.0, Statistica (StatSoft).

Результаты и обсуждение

При анализе жалоб пациентов выявлено преобладание цефалгии, которая локализовалась в правой половине головы (59,1 %), несистемное головокружение (76,4 %), шаткость при ходьбе (74,9 %), онемение и слабость в правых конечностях (32,7 %), слабость и ограничение движений в левых конечностях (68,5 %). Повышение артериального давления зарегистрировано у 59 (76,6 %) пациентов, из них у 25 (32,5 %) артериальная гипертензия выявлена впервые. Диагноз гипертонической болезни (ГБ) установлен 21 (27,3 %) пациенту: ГБ 1-й степени тяжести — у 4 (19 %), 2-й степени — у 9 (11,7 %) и 3-й степени — у 8 (38,1 %) пациентов. У всех больных течение ГБ осложнялось гипертоническими кризами, которые носили частый характер (до 3—5 раз в месяц).

Жалобы общемозгового характера (головная боль, головокружение) беспокоили 66,2 % пациентов за несколько лет до развития мозговой катастрофы. Кроме того, в анамнезе заболевания у 53 (68,8 %) пациентов имели место транзиторные ишемические атаки (ТИА) в каротидном и вертеб-

ально-базиллярном бассейнах в течение 5—8 лет до развития ИИ. Частота ТИА значительно варьировала — от одной атаки у 7,1 % пациентов до трех и более у 67,3 %.

Различные виды кардиальных аритмий выявлены у 17 (22,1 %) пациентов: мерцательная аритмия — у 1 (5,9 %) пациента, тахисистолическая аритмия — у 9 (52,9 %), брадисистолическая аритмия — у 3 (17,6 %), желудочковая экстрасистолия — у 4 (23,5 %) пациентов.

При анализе клинических и нейровизуализационных данных исследования головного мозга установлено, что клиническая симптоматика соответствовала локализации ишемического очага. Выявлены основные неврологические синдромы: центральный правосторонний гемипарез — у 32 (41,6 %), моторная афазия — у 26 (33,8 %), центральный левосторонний гемипарез — у 18 (23,4 %), центральный прозопарез справа — у 5 (6,5 %), центральный прозопарез слева — у 7 (9,1 %) пациентов, альтернирующий синдром Мийяра — Гублера — у 3 (3,9 %), синдром Джексона — у 4 (5,2 %), синдром Фовиля — у 4 (5,2 %), синдром Вебера — у 5 (6,5 %), вестибулоатактический синдром — у 29 (37,7 %), астено-невротический — у 31 (40,3 %) пациента.

При оценке неврологического статуса пациентов по шкале NIHSS установлены: легкая степень тяжести ИИ — у 17 (22,1 %), средняя — у 36 (46,8 %) и тяжелая степень — у 24 (31,1 %) пациентов.

При оценке нарушения уровня сознания (по шкале ком Глазго) выявлено: ясный уровень — у 27 (35,1 %), оглушение — у 31 (40,3 %) и сопор — у 19 (24,7 %) пациентов. Ни в одном случае тяжелых нарушений уровня сознания не наблюдали.

По данным МРТ головного мозга, ишемические (гиперинтенсивные) очаги локализовались в правом полушарии у 18 (23,4 %), в левом полушарии — у 26 (33,8 %), в левой лобной доле — у 5 (6,5 %), в стволе головного мозга — у 19 (24,7 %), в мозжечке (в правом полушарии) — у 9 (11,7 %) больных (рис. 1 и 2).

Аномалии развития церебральных артерий обнаружены у 72 % больных с ИИ. У всех пациентов выявлены аномалии ИЦА (разобщение виллизиевого круга) различной степени выраженности и локализации. Полная задняя трифуркация правой внутренней сонной артерии (ВСА) обнаружена у 13 (16,9 %) пациентов, полная задняя трифуркация левой ВСА — у 6 (7,8 %), передняя трифуркация правой ВСА — у 3 (3,9 %) пациентов. Гипоплазия правой задней мозговой артерии (ЗМА) выявлена у 14 (18,2 %) больных, двусторонняя гипоплазия ЗМА — у 13 (16,9 %), аплазия задней соединительной артерии (ЗСА) — у 7 (9,1 %), аплазия левой передней мозговой артерии — у 2 (2,6 %), гипоплазия передней соединительной артерии — у 12 (15,6 %), аплазия передней соединительной артерии — у 7 (9,1 %) пациентов (рис. 3).

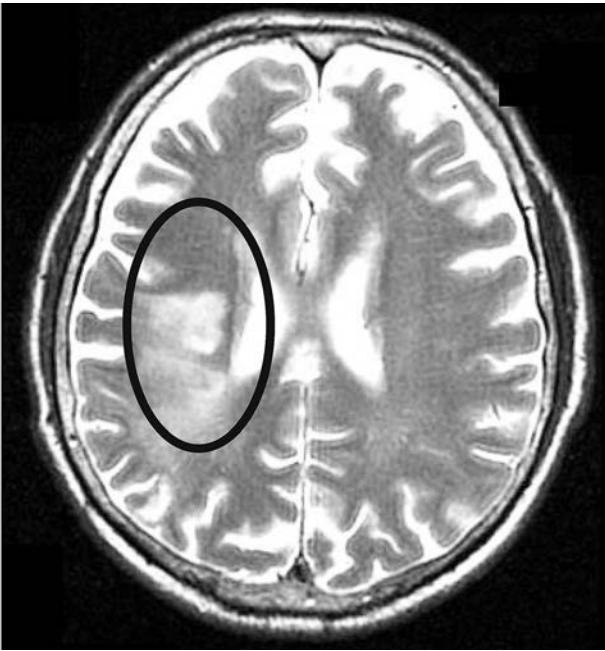


Рис. 1. Пациент Р., 42 года. Ишемический очаг в правой полушарии мозга

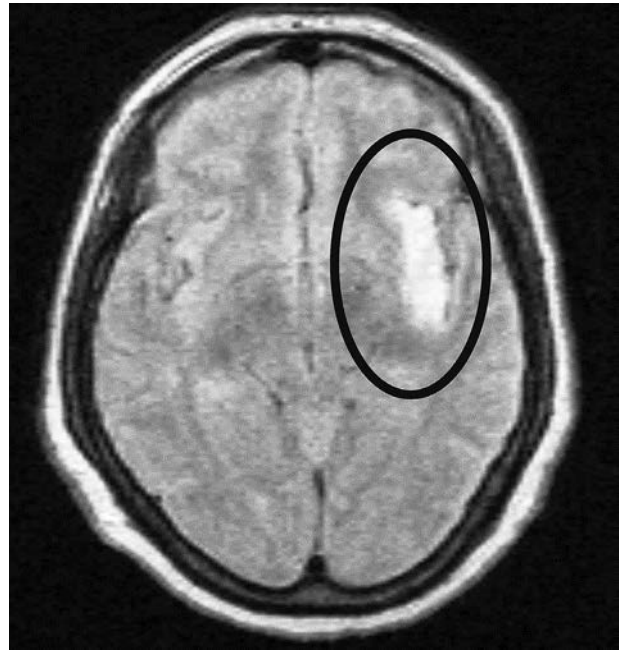


Рис. 2. Пациент С., 39 лет. Ишемический очаг в левом полушарии мозга

При обследовании ПЦА установлено их поражение у 83,1 % больных. Патологическая извитость внутренней сонной артерии (ПИ ВСА) установлена у 64 (83,1 %) пациентов: односторонняя — у 39 (60,9 %), двусторонняя — у 25 (39,1 %), S-образная извитость — у 49 (63,6 %) больных, петлеобразная извитость — у 12 (15,6 %). Редко наблюдали С-образную извитость — у 3 (3,9 %) пациентов. Гипоплазия позвоночной артерии (ПА) обнаружена у 27 (35,1 %) больных: двусторонняя — у 9 (11,7 %), односторонняя — у 18 (23,4 %) пациентов (правой

ПА — в 11 (61,1 %) и левой ПА — в 7 (38,9 %) случаях); аплазия правой ПА — у 5 (6,5 %) больных (рис. 4).

Комбинация аномалий ИЦА и ПЦА выявлена у 35 (45,5 %) пациентов. Полная задняя трифуркация правой ВСА и S-образная патологическая извитость правой ВСА выявлены у 11 (31,4 %) паци-

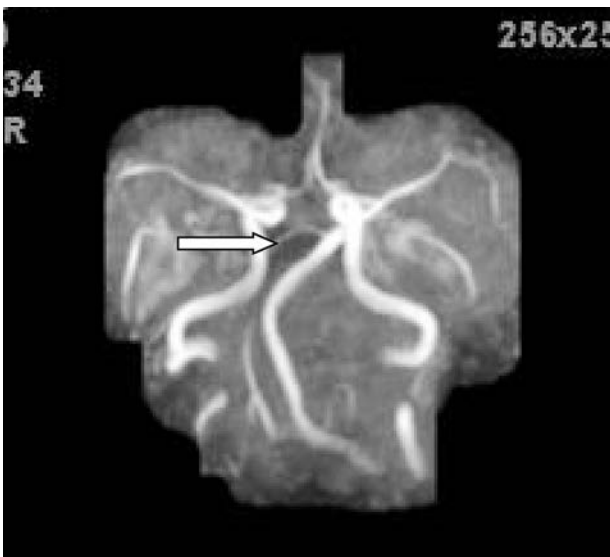


Рис. 3. Пациент Р., 42 года. Гипоплазия правой ЗМА, гипоплазия правой ПА



Рис. 4. Пациентка В., 32 года. Патологическая извитость с петлеобразованием правой ПА, аплазия левой ПА

ентов, полная задняя трифуркация левой ВСА и гипоплазия ЗСА — у 9 (25,7 %), полная задняя трифуркация левой ВСА и гипоплазия левой ЗМА — у 7 (20 %), гипоплазия правой ЗМА и гипоплазия правой ПА — у 8 (22,9 %) больных (рис. 5).

Выводы

В результате проведенного комплексного клиничко-неврологического и клиничко-инструментального обследования у 72 % пациентов с ишемическим мозговым инсультом выявлены аномалии ИЦА, ПЦА и их комбинации. Основные аномалии церебральных артерий: ПИ ВСА (83,1 %), гипоплазия ПА (35,1 %), разобщение виллизиевого круга в виде аплазии ЗСА (9,1 %) и передней соединительной артерии (9,1 %), а также гипоплазия правой ЗМА (18,2 %), гипоплазия передней соединительной артерии (15,6 %). Общемозговая симптоматика у 66,2 % пациентов предшествовала манифестации ОНМК. ТИА за 5—8 лет до развития ИИ имели место у 68,8 % пациентов. Клиническая картина ИИ характеризовалась полиморфизмом и соответствовала локализации ишемических очагов, обнаруженных при проведении МРТ головного мозга.



Рис. 5. Пациентка К., 35 лет. Гипоплазия левой ЗСА, аплазия правой ЗСА, S-образная извитость экстракраниального отдела левой ВСА

Для идентификации аномалий и определения тактики ведения пациентов молодого возраста необходимо использовать клиничко-инструментальные методы исследования (МРА) с визуализацией церебральных сосудов.

Литература

1. Горбась І.М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторингування // Практична ангіологія.— 2010.— № 9—10.— С. 6—10.
2. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у молодих пацієнтів // Здоров'я України.— 2009.— № 5.— С. 12—15.
3. Евтушенко С.К. Гетерогенный ишемический инсульт у детей и подростков // Тр. I Нац. конгр. «Кардионеврология».— М., 2008.— С. 98—100.
4. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // Нейро News.— 2008.— № 3.— С. 76—77.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга // Эпидемиология. Патогенетические механизмы Профилактика.— М.: МЕДпресс-информ, 2009.— С. 356.
6. Статинова Е.А., Коценко Ю.И. Аномалии интрацеребральных артерий как причина острых нарушений мозгового кровообращения // Вопросы здравоохранения Донбасса: Сб. науч.-пед. статей. Вып. 25.— Донецк, 2012.— С. 75—80.
7. Adams R.J. AHA/ASA science advisory: Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack // Stroke.— 2008.— Vol. 39 (5).— P. 1647—1652.
8. Drummond J.C., Englander R.N., Gallo C.J. Cerebral ischemia as an apparent complication of anterior cervical discectomy in a patient with an incomplete circle of Willis // Anesth. Analg.— 2006.— Vol. 102 (3).— P. 896—899.
9. Jones B.P., Ganesan V., Saunders D.E., Kling Chong W. Imaging in childhood arterial ischaemic stroke // Neuroradiology.— 2010.— Vol. 52, N 6.— P. 577—589.
10. Mekitarian Filho E., De Carvalho W.B. Stroke in children // J. Pediatría.— 2009.— Vol. 85, N 6.— P. 469—479.
11. Lopez-Vicente M., Ortega-Gutierrez S., Amlie-Lefond C., Torbey M.T. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke // Stroke Cerebrovasc. Dis.— 2010.— Vol. 19, N 3.— P. 175—183.
12. Williams L.S., Garg B.P., Cohen M. et al. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults // Neurologic Clinic.— 2005.— Vol. 12.— P. 972—976.

О.А. СТАТИНОВА, Ю.І. КОЦЕНКО

Нейровізуалізаційні особливості аномалій інтрацеребральних і прецеребральних артерій за даними магнітно-резонансної томографії у хворих з ішемічним інсультом

Мета — виявити основні нейровізуалізаційні особливості аномалій інтрацеребральних (ИЦА) і прецеребральних артерій (ПЦА) у пацієнтів з мозковим ішемічним інсультом (ІІ).

Матеріали і методи. Обстежено 107 пацієнтів віком від 34 до 59 років з установленим діагнозом ІІ. Усім пацієнтам проведено клініко-неврологічне, клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження.

Результати. Аномалії розвитку церебральних артерій виявлено у 72 % хворих з II. У всіх пацієнтів зареєстровано такі аномалії ІЦА: повна задня трифуркація правої і лівої внутрішньої сонної артерії (ВСА), передня трифуркація правої ВСА, гіпоплазія правої задньої мозкової артерії (ЗМА) і двостороння гіпоплазія ЗМА, аплазія задньої сполучної артерії і лівої передньої мозкової артерії, гіпоплазія і аплазія передньої сполучної артерії. При обстеженні ПЦА встановлено їх ураження у 83,1 % хворих: патологічна звивистість ВСА (S-подібна, петлюподібна, C-подібна звивистість, гіпоплазія хребетної артерії (ХА), аплазія правої ХА. Комбінацію аномалій ІЦА і ПЦА виявлено у 45,5 % пацієнтів.

Висновки. Встановлено основні варіанти аномалій церебральних артерій. Виявлено значну роль гіпоплазії правої ЗМА, аплазії задньої сполучної, лівої передньої мозкової і передньої сполучної артерії, а також патологічної S-подібної звивистості внутрішньої сонної, гіпоплазії ХА та їх комбінацій у розвитку гострої недостатності мозкового кровообігу в осіб переважно молодого віку.

Ключові слова: ішемічний інсульт, магнітно-резонансна ангіографія, аномалії інтрацеребральних і прецеребральних артерій.

Ye.A. STATINOVA, Yu.I. KOTSENKO

Neuroimaging features and anomalies of intracerebral and precerebral arteries in patients with ischemic stroke according to MRI data

Objective – to identify the main neuroimaging features anomalies of intracerebral (ICAr) and precerebral arteries (PCAr) in patients with cerebral ischemic stroke.

Methods and subjects. 107 patients with a diagnosis of ischemic stroke aged from 34 to 59 years were examined. 72 % of patients had abnormalities of cerebral arteries. All patients underwent a complete clinical neurological assessment and neuropsychological testing, instrumental examinations.

Results. Anomalies of the cerebral arteries were detected in 72 % of patients with ischemic stroke. All patients had anomalies of ICAr: full posterior trifurcation of left and right internal carotid artery (ICA), anterior trifurcation of right ICA, hypoplasia of the right posterior cerebral artery and bilateral aplasia of posterior cerebral artery, aplasia of the posterior communicating artery and left anterior cerebral artery, hypoplasia and aplasia of the anterior communicating artery. An examination of the PCAr found their defeat at the 83.1 % of patients: kinking of the ICA (S-shaped, loop-like, C-shaped), hypoplasia of the vertebral artery, aplasia of the right vertebral artery. Combination of anomalies of ICAr and PCAr were detected in 45.5 % patients.

Conclusions. The main option for the anomalies of cerebral arteries, including the significant role of hypoplasia of the right posterior cerebral artery, aplasia of the posterior communicating, the left anterior cerebral and anterior communicating artery, as well as S-shaped pathological tortuosity of the internal carotid, vertebral artery hypoplasia and their combinations in the development of ischemic stroke predominantly in young adults patients.

Key words: ischemic stroke, magnetic resonance angiography, anomalies of intracerebral and precerebral arteries.



Н.В. ПАШКОВСЬКА, В.М. ПАШКОВСЬКИЙ

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці

Динаміка показників когнітивних функцій та емоційно-особистісних реакцій у хворих на діабетичну енцефалопатію під впливом лікування Нейромідіном

Мета — оцінити ефективність застосування Нейромідину в комплексному лікуванні когнітивних та емоційно-особистісних порушень у хворих на діабетичну енцефалопатію (ДЕ).

Матеріали і методи. Обстежено 62 пацієнтів з ДЕ. Хворі 1-ї групи (27 осіб) отримували стандартне лікування ДЕ, 2-ї групи (35) — на тлі стандартного лікування отримували Нейромідин по 60 мг/добу впродовж 8 тиж. Для встановлення особливостей когнітивних функцій використовували тест MMSE (Mini-Mental State Examination), методики оцінки уваги за таблицею Шульце в модифікації Горбова та пам'яті — за допомогою тесту на запам'ятовування 10 слів, для оцінки особистісної та реактивної тривожності — шкалу Спілбергера—Ханіна, депресивних розладів — шкалу Бека.

Результати. У хворих обох груп після лікування вірогідно збільшувався загальний бал тесту MMSE, більше — у пацієнтів, яким призначали Нейромідин (на 11,2 %, $p < 0,001$). Найбільш статистично значущі зміни встановлено за субтестами дослідження уваги та пам'яті (збільшення досліджуваних показників на 21,7 та 29,9 % відповідно; $p < 0,05$). У 2-й групі відзначено збільшення швидкості сенсомоторних реакцій та показників як короткочасної, так і тривалої пам'яті. Призначення Нейромідину сприяло суттєвішому, ніж у групі порівняння, зниженню показників реактивної тривожності за шкалою Спілбергера—Ханіна (на 7,4 %, $p < 0,01$) та депресії за шкалою Бека (на 10,1 %, $p < 0,001$). Сприятливий вплив Нейромідину на когнітивні функції та емоційно-особистісні реакції хворих зумовлений, з одного боку, блокадою калієвої проникності мембран, з другого — зворотним інгібуванням холінергери.

Висновки. Застосування у комплексному лікуванні хворих на ДЕ Нейромідину сприяє усуненню когнітивного дефіциту з вірогідним зростанням загального бала тесту MMSE, поліпшенню когнітивних функцій за рахунок збільшення швидкості сенсомоторних реакцій, концентрації уваги, оптимізації показників як короткочасної, так і тривалої пам'яті, зменшенню ступеня емоційно-особистісних розладів за рахунок зниження показників реактивної тривожності та депресії.

Ключові слова: діабетична енцефалопатія, когнітивні функції, Нейромідин.

Енцефалопатії різного генезу становлять одну з найважливіших проблем сучасної медицини внаслідок неухильного зростання рівня захворюваності, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів. В Україні зареєстровано понад 3 млн осіб з цереброваскулярними захворюваннями, 40 % з них працездатного віку. Щорічно близько 20 тис. громадян стають інвалідами внаслідок цієї патології, що зумовлює медико-соціальну значущість проблеми [8].

Цукровий діабет (ЦД), який останнім часом набув ознак «неінфекційної епідемії», визнано незалежним чинником ризику цереброваскулярної патології. За даними експертів ВООЗ, у світі нараховується понад чверть мільярда хворих на це ендокринно-обмінне захворювання, а до 2030 р. очікується зростання показника в 1,5 разу. Кількість пацієнтів з ЦД в Україні ще у 2006 р. пододала мільйонну позначку, а станом на 01.01.2011 р. зареєстровано 1 221 300 хворих — 2667,6 на 100 тис.

населення. Водночас, за даними епідеміологічних досліджень, реальний показник принаймні утричі вищий за рахунок недіагностованих випадків захворювання [7].

Серед хронічних ускладнень ЦД важливе місце посідають діабетичні енцефалопатії (ДБЕ). Порушення когнітивної сфери та емоційно-особистісних реакцій — невід’ємна частина клінічної картини ДБЕ. Ще Парацельс у XVI столітті зазначав: незважаючи на те, що ЦД є захворюванням усього організму, він, насамперед, зачіпає психічну сферу. Ранніми нейропсихологічними ознаками енцефалопатії, яка поєднується з ЦД, вважають підвищену виснаженість психічних функцій, модально-неспецифічні порушення короточасної пам’яті, довільної уваги, селективності психічних процесів, емоційної сфери у вигляді лабільності, сенситивності, ригідності [2, 5, 6]. Все це перешкоджає адаптації хворого, негативно впливає на комплаєнс, погіршує виконання лікувальних рекомендацій, зокрема тих, які стосуються дотримання дієти, прийому пероральних гіпоглікемізуювальних препаратів, інсулінотерапії, проведення самоконтролю тощо [1, 10].

З огляду на те, що ЦД спричиняє ураження не лише центральної, а й периферичної нервової системи, актуальним є пошук засобів, які б володіли поліфункціональною позитивною дією, одночасно впливаючи як на перебіг діабетичної енцефалопатії, так і полінейропатії. Такі якості, на нашу думку, має препарат Нейромідин, в основі фармакологічної активності якого лежить вигідна комбінація двох молекулярних ефектів — блокада проникності мембрани для калію та інгібування холінергаси, що призводить до безпосереднього стимулювального впливу на проведення імпульсу в нервово-м’язовому синапсі та ЦНС [9].

Мета роботи — оцінити ефективність застосування Нейромідину в комплексному лікуванні когнітивних та емоційно-особистісних порушень у хворих на діабетичну енцефалопатію.

Матеріали і методи

Обстежено 62 пацієнти з ДБЕ, середній вік — (51,7 ± 8,25) року, з них 48,4 % чоловіків, які перебували на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного ендокринологічного центру та неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні.

Критерієм залучення у дослідження була діагностована ДБЕ I—II стадії у хворих на ЦД 1 і 2 типу, верифікована за допомогою клінічних та інструментальних досліджень. Критерії вилучення: наявність протипоказань до застосування Нейромідину (епілепсія, екстрапірамідні розлади, стенокардія, виражена брадикардія, бронхіальна астма, тиреотоксикоз, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, сечокам’яна хвороба), кетоз, діабетична нефропатія IV—V стадії та інші ураження нирок з виявами ниркової недостатності, суб- і декомпенсовані захворювання печінки, хронічна серцева недостатність вище II функціонального класу, психічні розлади.

Діагноз енцефалопатії встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, об’єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп’ютерної рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик.

З метою оцінки динаміки когнітивних функцій та емоційно-особистісних реакцій у хворих на ДБЕ за використання Нейромідину створено дві групи пацієнтів. Хворі 1-ї групи (27 осіб) отримували стандартне лікування ДБЕ, яке включало, крім адекватної гіпоглікемізуювальної терапії, вазоактивні препарати та нейропротектори, за необхідності — гіпотензивну терапію. Пацієнти 2-ї групи (35 хворих) на тлі стандартного лікування отримували антихолінергасний препарат Нейромідин (Олайнфарм) по 20 мг (1 таблетка) тричі на добу впродовж 8 тижнів.

Для встановлення особливостей когнітивних функцій використовували тест MMSE (Mini Mental

Т а б л и ц я 1

Показники (медіана) когнітивних функцій хворих на діабетичну енцефалопатію за даними MMSE на тлі застосування Нейромідину до та після лікування, бали

Показник	Базисне лікування (n = 27)			Базисне лікування + Нейромідин (n = 35)		
	До лікування	Після лікування	W; p	До лікування	Після лікування	W; p
Орієнтація	9,72	9,84	W = -3,0; p > 0,05	9,85	10	W = -5,0; p > 0,05
Сприйняття	2,89	2,92	W = -10,0; p > 0,05	2,73	2,95	W = -15,0; p > 0,05
Увага	2,77	2,93	W = -14,0; p > 0,05	2,72	3,31	W = -120,0; p < 0,05
Пам’ять	2,05	2,27	W = -15,0; p > 0,05	2,04	2,65	W = -120,0; p < 0,05
Мова, читання, письмо	7,09	7,59	W = -36,0; p < 0,05	6,98	8,24	W = -325,0; p < 0,01
Загальний бал	24,52	25,55	W = -120,0; p < 0,05	24,42	27,15	W = -406,0; p < 0,001

W — парний критерій Вілкосона; p — рівень значущості для різниці щодо показників до лікування.

State Examination — міні-тест оцінки психічного статусу), методики оцінки уваги за таблицею Шульте в модифікації Ф.Д. Горбова та пам'яті у тесті «Запам'ятовування 10 слів» (за А.Р. Лурія). Для оцінки особистісної та реактивної тривожності використовували шкалу Спілбергера—Ханіна, ступеня депресивних розладів — шкалу Бека [2, 3].

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стьюдента) та непараметричних (ранговий критерій Манна—Уїтні, парний T-критерій Вілкоксона) методів варіаційної статистики, які порівнювали із адекватними групами контролю. Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Primer of Biostatistics, SPSS, Excel.

Результати та обговорення

Перший етап нашого дослідження полягав у вивченні ефективності Нейромідину в лікуванні інтелектуально-мнестичних розладів хворих на ДБЕ.

Динаміку показників когнітивного забезпечення хворих на ДБЕ за даними MMSE на тлі призначеного лікування наведено в табл. 1.

У хворих обох груп вірогідно зростає загальний бал тесту MMSE, проте більше — у пацієнтів, яким

додатково призначали Нейромідин (на 11,2 порівняно з 4,1 % у хворих, які отримували лише базисну терапію). Найбільш статистично значущі зміни встановлено за субтестами дослідження уваги та пам'яті зі збільшенням досліджуваних показників на 21,7 та 29,9 % відповідно, тоді як у групі порівняння спостерігали лише невірогідні тенденції до їх зростання. Показник перцептивно-гносичної сфери після базисної терапії незначно (на 7,0 %), але вірогідно збільшувався. Застосування на тлі загальноприйнятої терапії Нейромідину сприяло помітнішому його зростанню (на 18,1 %).

Для глибшого аналізу динаміки когнітивного забезпечення на тлі запропонованого лікування нами проведено дослідження швидкості сенсомоторних реакцій та обсягу уваги хворих на ДБЕ із застосуванням методики відшукування чисел за таблицями Шульте у модифікації Горбова (табл. 2).

В обох групах спостереження під час першого етапу дослідження (відшукування червоних чисел у прямому порядку) встановлено вірогідне зменшення швидкості сенсомоторних реакцій, яке було більшим при застосуванні на тлі базисної терапії Нейромідину (на 12,9 порівняно з 6,7 % в групі порівняння). На другому етапі дослідження (відшукування чорних чисел у зворотному порядку) у групі

Т а б л и ц я 2

Показники (медіана) швидкості сенсомоторних реакцій у хворих на діабетичну енцефалопатію до та після лікування, секунди

Етап	Базисне лікування (n = 27)			Базисне лікування + Нейромідин (n = 35)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
1-й	71,2 ± 1,59	66,40 ± 1,37	p < 0,05	73,5 ± 1,55	64,0 ± 1,17	p < 0,001; p ₁ > 0,05
2-й	81,5 ± 1,72	78,8 ± 1,35	p > 0,05	82,7 ± 1,51	71,1 ± 1,07	p < 0,001; p ₁ < 0,05
3-й	231,6 ± 5,37	219,0 ± 3,22	p > 0,05	235,2 ± 4,75	202,5 ± 2,40	p < 0,001; p ₁ < 0,05

p — рівень значущості для різниці щодо показників до лікування; p₁ — рівень значущості для різниці щодо показників у групі порівняння.

Т а б л и ц я 3

Показники (медіана) короткочасної та довготривалої пам'яті у хворих на діабетичну енцефалопатію до та після лікування, кількість слів

Спроба	Базисне лікування (n = 27)			Базисне лікування + Нейромідин (n = 35)		
	До лікування	Після лікування	W; p	До лікування	Після лікування	W; p
1-ша	3,46	4,35	W = -171,0; p < 0,05	3,43	4,79	W = -780,0; p < 0,001
2-га	4,14	4,8	W = -105,0; p < 0,05	3,95	5,42	W = -780,0; p < 0,001
3-тя	5,11	5,73	W = -136,0; p < 0,05	5,1	6,25	W = -705,0; p < 0,001
4-та	5,69	6,35	W = -105,0; p < 0,05	5,6	6,73	W = -463,0; p < 0,001
5-та	6,26	6,95	W = -91,0; p < 0,05	6,2	7,16	W = -435,0; p < 0,001
6-та	4,43	4,8	W = -44,0; p > 0,05	4,27	5,26	W = -435,0; p < 0,001

W — парний критерій Вілкоксона; p — рівень значущості для різниці щодо показників до лікування.

Т а б л и ц я 4

Показники (медіана) тривожності та депресії у хворих на діабетичну енцефалопатію до та після лікування, бали

Показник	Базисне лікування (n = 27)			Базисне лікування + Нейромідин (n = 35)		
	До лікування	Після лікування	W; p	До лікування	Після лікування	W; p
Особистісна тривожність	48,95	47,35	W = 66,0; p > 0,05	47,89	45,95	W = 300,0; Z = 4,321; p > 0,05
Реактивна тривожність	42,97	41,25	W = 136,0; p < 0,05	42,01	38,92	W = 592,0; Z = 5,118; p < 0,01
Депресія, бали	17,98	17,03	W = 120,0; p < 0,05	18	16,19	W = 716,0; Z = 5,122; p < 0,001

W — парний критерій Вілкоксона; p — рівень значущості для різниці щодо показників до лікування.

хворих, які отримували винятково базисну терапію, встановлено невірогідну тенденцію до скорочення часу, витраченого на завдання. У пацієнтів, які додатково отримували Нейромідин, кількість часу, витраченого на виконання тесту, вірогідно зменшилася на 14,0 % із вірогідною різницею при міжгруповому порівнянні. Аналогічні закономірності відзначено при проведенні третього етапу (почергове відшукування чорних та червоних чисел) із статистично значущим зменшенням (на 13,9 %) часу на виконання тесту у хворих, яким додатково призначали Нейромідин, чого не спостерігали в групі порівняння.

Отже, у хворих, які отримували базисну терапію, незважаючи на поліпшення показників концентрації уваги, зберігалися її нестійкість та схильність до виснаження, тоді як призначення Нейромідину сприяло суттєвому поліпшенню швидкості сенсорних реакцій за всіма параметрами.

Для з'ясування динаміки показників короткочасної та тривалої пам'яті у хворих на ДБЕ в динаміці лікування застосовували методику «Запам'ятовування 10 слів» (табл. 3).

У пацієнтів, яким проводили базисне лікування, відзначено вірогідне зростання кількості згаданих слів під час 1—5-ї спроби на 25,7; 15,9; 12,1; 11,0 та 8,3 % відповідно. На етапі відтворення запропонованих слів через годину не встановлено статистично значущих змін. Отримані результати вказують на оптимізацію короткочасного запам'ятовування без суттєвих змін з боку тривалої пам'яті. У групі хворих, які у терапевтичній схемі додатково отримували Нейромідин, встановлено вірогідне збільшення кількості відтворених слів на всіх етапах дослідження: на 40,0 % — при першій спробі, на 37,2 % — при другій, на 22,5 % — третій, на 20,2 % — четвертій, на 15,5 % — п'ятій та на 23,2 % — через годину, що свідчить про суттєве поліпшення показників як короткочасної, так і тривалої пам'яті.

Отже, можна дійти висновку, що антихолінергічний препарат Нейромідин ефективно поліпшує когнітивні функції у хворих на ДБЕ.

Наступний етап нашої роботи полягав у вивченні динаміки показників емоційно-особистісних розладів у хворих на ДБЕ на тлі проведеного лікування.

Дослідження реактивної тривожності за шкалою Спілбергера—Ханіна (табл. 4) виявило незначне, але вірогідне зменшення кількості балів в обох групах спостереження, більше — у пацієнтів, які на тлі базисної терапії отримували Нейромідин (на 7,4 порівняно з 4,0 % в групі порівняння). Показник особистісної тривожності мав тенденцію до зниження у представників обох груп без статистично значущих змін.

Ступінь вияву депресивних розладів в основній групі зменшувався помітніше: на 10,1 порівняно з 5,2 % у групі порівняння.

Отже, застосування у комплексному лікуванні Нейромідину не лише поліпшує когнітивне забезпечення пацієнтів, оптимізує сенсорну реактивність та мнестичні процеси, а й зменшує ступінь вияву емоційно-особистісних розладів, зокрема тривожності та депресії.

Сприятливий вплив Нейромідину на когнітивні функції та емоційно-особистісні реакції у хворих на ДБЕ пов'язаний, з одного боку, з блокадою проникності мембрани для калію, з другого — із зворотним інгібуванням холінергічної системи. При цьому вирішальну роль відіграє блокада проникності мембрани для калію, що спричиняє подовження фази реполяризації потенціалу дії мембрани і підвищення активності пресинаптичного аксону. Це супроводжується збільшенням потрапляння іонів кальцію до пресинаптичної терміналі і внаслідок цього — посиленням викиду медіатора до синаптичної щілини в усіх синапсах. Підвищення концентрації медіатора в синаптичній щілині сприяє посиленню стимуляції постсинаптичної клітини внаслідок медіатор-рецепторної взаємодії. У холінергічних синапсах інгібування холінергічної системи спричиняє подальше накопичення нейромедіатора в синаптичній щілині і посилення функціональної активності постсинаптичної клітини. Таким чином, Нейромідин діє на всі ланки ланцюга процесів, які забезпечують проведення збудження.

Висновки

Застосування у комплексному лікуванні хворих на діабетичну енцефалопатію Нейромідину впродовж 8 тижнів сприяє ефективному усуненню когнітивного дефіциту з вірогідним зростанням показника MMSE-тесту (Mini Mental State Examination) на 11,2 %.

Поліпшення когнітивних функцій у хворих на діабетичну енцефалопатію на тлі призначення Нейромідину відбувається за рахунок зростання швид-

кості сенсомоторних реакцій, концентрації уваги, оптимізації показників як короткочасної, так і тривалої пам'яті.

Використання на тлі базисної терапії Нейромідину в пацієнтів з діабетичною енцефалопатією сприяє зменшенню ступеня вияву емоційно-особистісних розладів за рахунок зниження показників реактивної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна (на 7,4 %) та депресії за шкалою Бека (на 10,1 %).

Література

1. Безбах В.Н. Стратегия лечения и особенности клиники психических расстройств и психосоциальных проблем у больных сахарным диабетом // Міжнар. ендокринолог. журн.— 2005.— № 1.— С. 92—98.
2. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А., Щекова О.Ю. Эмоционально-личностные факторы формирования отношения к болезни у больных сахарным диабетом 1 типа // Пробл. эндокр.— 2006.— Т. 52, № 1.— С. 6—10.
3. Величковский Б.М. Когнитивная наука. Основы психологии познания: В 2 томах.— М.: Академия, 2006.— Т. 1.— 448 с.
4. Величковский Б.М. Когнитивная наука. Основы психологии познания: В 2 томах.— М.: Смысл: Издательский центр «Академия», 2006.— Т. 2.— 432 с.
5. Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Депрессии у больных сахарным диабетом: (обзор литературы) Ч. 1 // Міжнар. ендокринолог. журн.— 2006.— № 4.— С. 41—46.
6. Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Депрессия у больных сахарным диабетом (обзор литературы). Ч. 2 // Міжнар. ендокринолог. журн.— 2007.— № 1.— С. 87—92.
7. Ларін О.С., Паньків В.І., Селіваненко М.І. та ін. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією // Міжнар. ендокр. журн.— 2011.— Т. 3, № 35.— С. 10—18.
8. Міщенко Т.С. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя // Здоров'я України.— 2010.— № 3 (14).— С. 3—4.
9. Ромейко Д.И., Билодид И.К., Пукита И.С. и др. Эффективность применения Нейромидина® в терапии диабетической дистальной полинейропатии // Мед. новости.— 2009.— № 6.— С. 82—85.
10. Collins M.M., Corcoran P., Perry I.J. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes // Diabet. Med.— 2009.— Vol. 26, N 2.— P. 153—161.

Н.В. ПАШКОВСКАЯ, В.М. ПАШКОВСКИЙ

Динамика показателей когнитивных функций и эмоционально-личностных реакций у больных диабетической энцефалопатией под влиянием лечения Нейромидином

Цель — оценить эффективность применения Нейромидина в комплексном лечении когнитивных и эмоционально-личностных нарушений у больных диабетической энцефалопатией (ДЭ).

Материалы и методы. Обследовано 62 пациента с ДЭ. Больные 1-й группы (27 лиц) получали стандартное лечение ДЭ, 2-й группы (35) — на фоне стандартного лечения получали Нейромидин по 60 мг/сут в течение 8 нед. Для установления особенностей когнитивных функций использовали тест MMSE (Mini-Mental State Examination), методики оценки внимания по таблице Шульце в модификации Горбова и памяти с помощью теста на запоминание 10 слов, для оценки личностной и реактивной тревожности — шкалу Спилбергера—Ханина, депрессивных расстройств — шкалу Бека.

Результаты. У больных обеих групп после лечения достоверно увеличивался общий балл теста MMSE, больше — у пациентов, которым назначали Нейромидин (на 11,2 %, $p < 0,001$). Наиболее статистически значимые изменения установлены по субтестам исследования внимания и памяти (увеличение исследуемых показателей на 21,7 и 29,9 % соответственно; $p < 0,05$). Во 2-й группе отмечено заметное увеличение скорости сенсомоторных реакций и показателей как кратковременной, так и долговременной памяти. Назначение Нейромидина способствовало более существенному, чем в группе сравнения, снижению показателей реактивной тревожности по шкале Спилбергера—Ханина (на 7,4 %, $p < 0,01$) и депрессии по шкале Бека (на 10,1 %, $p < 0,001$). Благоприятное влияние Нейромидина на когнитивные функции и эмоционально-личностные реакции больных обусловлено, с одной стороны, блокадой калиевой проницаемости мембран, с другой — обратным ингибированием холинэстеразы.

Выводы. Применение в комплексном лечении больных ДЭ Нейромидина способствует эффективному усуненню когнитивного дефіциту з достовірним збільшенням загального балла теста MMSE, удосконаленню когнітивних функцій за рахунок збільшення швидкості сенсомоторних реакцій, концентрації уваги, оптимізації показників як кратковременной, так и долговременной памяти, уменьшению степени эмоционально-личностных расстройств за счет снижения показателей реактивной тревожности и депрессии.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, когнитивные функции, Нейромидин.

N.V. PASHKOVSKA, V.M. PASHKOVSKYI

Dynamics of cognitive functions and personal-emotional reactions of patients with diabetic encephalopathy under influence of treatment with Neiromidinum

Objective – to establish efficacy of Neuromidine administration in complex treatment of cognitive and emotional-personal disorders in patients with diabetic encephalopathy.

Methods and subjects. There were investigated 62 patients with diabetic encephalopathy. Patients of the first group (27 persons) received standard treatment for diabetic encephalopathy. Patients of the second group (35 persons) received Neuromidine 60 mg per day during 8 weeks on the ground of standard treatment. There were used test MMSE (Mini Mental State Examination) for establishment of peculiarities of cognitive functions, methods of attention evaluation by the table of Shulte in modification by Gorbov and memory in the test «Remembering 10 words». For evaluation of personal and reactive anxiety there was used the scale of Spielberger–Chanine, depressive disorders – the scale of Beck.

Results. In patients of both groups after treatment the general point of test MMSE reliably increased, in the same time noticeably in patients treated additionally with Neuromidine (11.2 %, $p < 0.001$). The most statistic important changes were established by subtests of attention and memory investigation with increase of investigated data on 21.7 % and 29.9 % responsibly ($p < 0.05$). In the basic group the remarkable improvement of speed of sensor-motor reactions and data of short and long memory were notified. Additional administration of Neuromidine assisted essential decrease of data of reactive anxiety by table Spielberger–Chanine (on 7.4 %, $p < 0.01$) and depression by Beck table (on 10.1 %, $p < 0.001$), than in comparative group. Favourable influence of Neuromidine on cognitive functions and emotional personal reactions of patients is connected on the one hand with blockage of Potassium membrane penetration, on the other hand – reversible inhibition cholinesterase.

Conclusions. The usage of Neuromidine in complex treatment of patients with diabetic encephalopathy assists effective elimination of cognitive deficit with reliable increase of data MMSE-test. The improvement of cognitive functions in patients with diabetic encephalopathy on the ground of administration of Neuromidine takes place by the mean of speed increase of sensor-motor reactions, attention concentration, optimization of data short and long memory. The usage on the ground of basic treatment Neuromidine in patients with diabetic encephalopathy contributes to decrease of manifestation of emotional personal disorders due to reduce of indices of reactive anxiety and depression.

Key words: diabetic encephalopathy, cognitive functions, Neiromidinum. □



С.Г. ПОЛШКОВА

Український НДІ соціальної і судової психіатрії
та наркології МОЗ України, Київ

Клініко-психопатологічні чинники, які впливають на рівень якості життя в осіб небезпечних професій

Мета — вивчити рівень якості життя (ЯЖ) осіб небезпечних професій, визначити клініко-психопатологічні чинники, які впливають на ЯЖ у них, створити систему допомоги цій категорії осіб у межах біопсихосоціальної парадигми.

Матеріали і методи. Обстежено 534 працівників небезпечних видів професій, з них 354 пацієнтів було відібрано в наше дослідження за критеріями залучення (278 гірників і 76 машиністів та їхніх помічників). Усі обстежені були чоловічої статі, середній вік — $(37,3 \pm 1,7)$ року. Усім пацієнтам проводили клініко-психопатологічне, психодіагностичне, клініко-анамнестичне обстеження, оцінювали рівень ЯЖ за допомогою шкал, збирали інформацію за допомогою «Карти обстеження пацієнта із підвищеним ризиком саморуйнівної поведінки».

Результати. В осіб небезпечних видів професій визначено переважно низький рівень ЯЖ. Нами виділено статичні та динамічні складові ЯЖ, впливаючи на які вдавалося досягти поліпшення ЯЖ. Визначено клініко-психопатологічні чинники, які впливали на ЯЖ осіб небезпечних видів професій. Пацієнтам проводили комплексну терапію: фармакотерапію в гострий період та індивідуальну і групову психотерапію в подальшому, що поліпшувало рівень ЯЖ пацієнтів.

Висновки. Встановлено, що рівень ЯЖ осіб небезпечних видів професій низький. У структурі ЯЖ виділено динамічні та статичні складові. Істотних змін рівня ЯЖ за короткий проміжок часу досягнуто за рахунок впливу на динамічні складові ЯЖ, а подальша робота над статичними складовими ЯЖ сприяла більш тривалому та стабільному поліпшенню стану пацієнтів. Виділено клініко-психопатологічні чинники, які впливали на ЯЖ (благополуччя, настрої, самообслуговування і незалежність у діях, працездатність і загальне сприйняття ЯЖ, соціоемоційна, громадська і службова підтримка, самореалізація і духовна реалізація), впливаючи на які, можна поліпшувати ЯЖ зазначеної категорії пацієнтів.

Ключові слова: особи небезпечних видів професій, якість життя, чинники, які впливають на якість життя.

Останніми роками у світі захворювання людини оцінюють не лише як фізичний збиток, а й як комплекс проблем, що стосуються емоційного, соціального та фінансового благополуччя людини [3]. Саме тому важливим етапом у розвитку сучасної системи охорони здоров'я стало визнання необхідності доповнення природно-наукової парадигми хвороби та здоров'я парадигмою гуманітарною. Звідси закономірна цікавість до психологічних і соціальних аспектів клініки внутрішніх хвороб, емоційних чинників етіології та характеру перебігу захворювання. Пацієнта розглядають не лише як «власника» хворого органа, а й як особистість, котра функціонує у визначеному, часто патогенному середовищі.

Гуманізація медицини та її результат — впровадження в широку клінічну практику ідей і методів медичної психології та психотерапії, а також реалізація загальномедичної концепції реабілітації орієнтує лікарів різного профілю на особистісний підхід до пацієнта, тобто його розглядають не лише як об'єкт, а й як суб'єкт лікування [7].

Вектор сучасного підходу до розуміння патогенезу захворювання зміщується в бік психосоматичного, який розрізняє схильність та чинники, які сприяють або затримують розвиток захворювання [1]. Схильність (диспозиція) — це вроджена (наприклад, генетично зумовлена), а за певних умов — набута готовність, яка виливається у форму можли-

вого органічного або невротичного захворювання. Поштовхом до розвитку такого захворювання є переважно тяжкі життєві ситуації.

Сучасна медицина зміщує акцент із проблеми виживання при багатьох хронічних захворюваннях на проблему повноцінного соматичного та психосоціального функціонування хворих, тобто на проблему поліпшення та підтримки на належному рівні якості життя (ЯЖ) пацієнтів [2, 5, 6].

Особливої актуальності проблема поліпшення ЯЖ набуває при станах, пов'язаних зі стресом (посттравматичні стресові розлади, порушення адаптації), а також у разі гострих реакцій на стрес. Це, насамперед, стосується осіб небезпечних видів професій у зв'язку з частими стресовими ситуаціями на роботі та необхідністю повертатися до роботи після перенесеного стресу. Значне збільшення кількості екстремальних ситуацій на виробництві, а також швидка інвалідизація осіб небезпечних видів професій працездатного віку зумовлює посилення уваги до проблеми надання допомоги цій категорії населення. Враховуючи фруструючий характер екстремальних подій, дуже важливо вивчати механізми адаптації до них, які дають змогу мінімізувати негативний вплив цих подій на ЯЖ.

Мета дослідження — вивчити рівень ЯЖ в осіб небезпечних професій, визначити клініко-психопатологічні чинники, які впливають на ЯЖ у них, створити систему допомоги цій категорії осіб у межах біопсихосоціальної парадигми.

Матеріали і методи

Як осіб небезпечних видів професій ми досліджували гірників, котрі постраждали внаслідок аварій на вугільних шахтах (на базі Донецької обласної клінічної лікарні профзахворювань), а також машиністів і помічників машиністів, які працюють на залізниці та у метрополітені і потрапляли в аварії під час виконання рейсу (на базі Дорожньої клінічної лікарні № 1 ст. Київ). Усього нами обстежено 534 працівників, з них 354 (278 гірників, 76 машиністів і помічників машиністів) відібрали в наше дослідження за критеріями залучення. Всі обстежені пацієнти були чоловічої статі, середній вік — $(37,3 \pm 1,7)$ року, тобто працездатного віку. Всі вони не відзначали наявності суїцидальних думок чи суїцидальних спроб в анамнезі, тобто не мали явних автоагресивних тенденцій.

Використано такі методи дослідження: клініко-психопатологічний, психодіагностичний, клініко-анамнестичний, інформаційно-аналітичний, статистичний.

З метою вдосконалення процедури обстеження ми розробили та використали карту обстеження пацієнта з підвищеним ризиком саморуйнівної поведінки, яка містить 5 розділів (загальна інформація, сімейний та соціальний стан, опис існуючих

проблем, модальний аналіз існуючих проблем, біологічні чинники), та додатково психодіагностичні методики.

При дослідженні ЯЖ, на відміну від традиційних клінічних та інструментальних методів, які застосовують у медицині, оцінка стану хворого ґрунтується на його особистому сприйнятті, що не завжди збігається (або навіть зовсім не збігається) з думкою лікарів. Тому в наведеному дослідженні використано шкали самооцінки, які пацієнти заповнювали самостійно, а саме шкалу Q-Les-Q [9] (опитувальник якості та задоволення від життя) і шкалу оцінки рівня ЯЖ О.С. Чабана [8]. Обидві шкали пацієнти заповнювали самостійно.

Шкала Q-Les-Q включає такі сфери: «Фізична сфера», «Психологічна сфера», «Рівень незалежності», «Соціальні відносини», «Навколишнє середовище» і «Духовна сфера», сума значень за якими становить загальну підсумкову оцінку ЯЖ.

Шкала оцінки рівня ЯЖ містить 10 запитань: оцінка пацієнтом власного здоров'я; реалізованість; любов; гедонія (задоволення); друзі; соціальна активність; фінансове благополуччя; спільне проведення часу в сім'ї, з друзями; задоволення від роботи; соціальний статус (тобто є коротшою за Q-Les-Q).

Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0 з використанням параметричних та непараметричних критеріїв вірогідності отриманих даних, кореляційного аналізу. Розраховували також коефіцієнт детермінації («квадрат коефіцієнта кореляції»), який дає змогу оцінити, якою мірою мінливість однієї перемінної зумовлена впливом іншої [4].

Результати та обговорення

Оцінку за опитувальником Q-Les-Q проводили за 5-бальною системою, де 1 бал — дуже погано, 2 бали — погано, 3 бали — задовільно, 4 бали — добре, 5 балів — дуже добре. Результати оцінки за шкалою Q-Les-Q наведено на рис. 1.

ЯЖ обстежених здебільшого оцінено 2 та 3 балами, рідко — 1 балом, що свідчить про значні порушення якості життя в осіб небезпечних професій. 15-й пункт (ставлення до терапії і медикаментів) не оцінювали до призначення терапії. Найнижчі оцінки за цією шкалою отримано за пунктами 6 (1,5 бала) та 3 (1,7 бала).

Рівень ЯЖ за шкалою О.С. Чабана оцінювали від 0 до 3 балів, де 0 — дуже погано, 1 — погано, 2 — добре, 3 — дуже добре. Результати за шкалою оцінки рівня ЯЖ корелюють з такими за шкалою Q-Les-Q. При цьому використання шкали оцінки рівня якості життя О.С. Чабана є більш зручним завдяки меншому обсягу порівняно із Q-Les-Q (рис. 2).

У цілому результати проведеного дослідження демонструють не лише низький рівень ЯЖ за

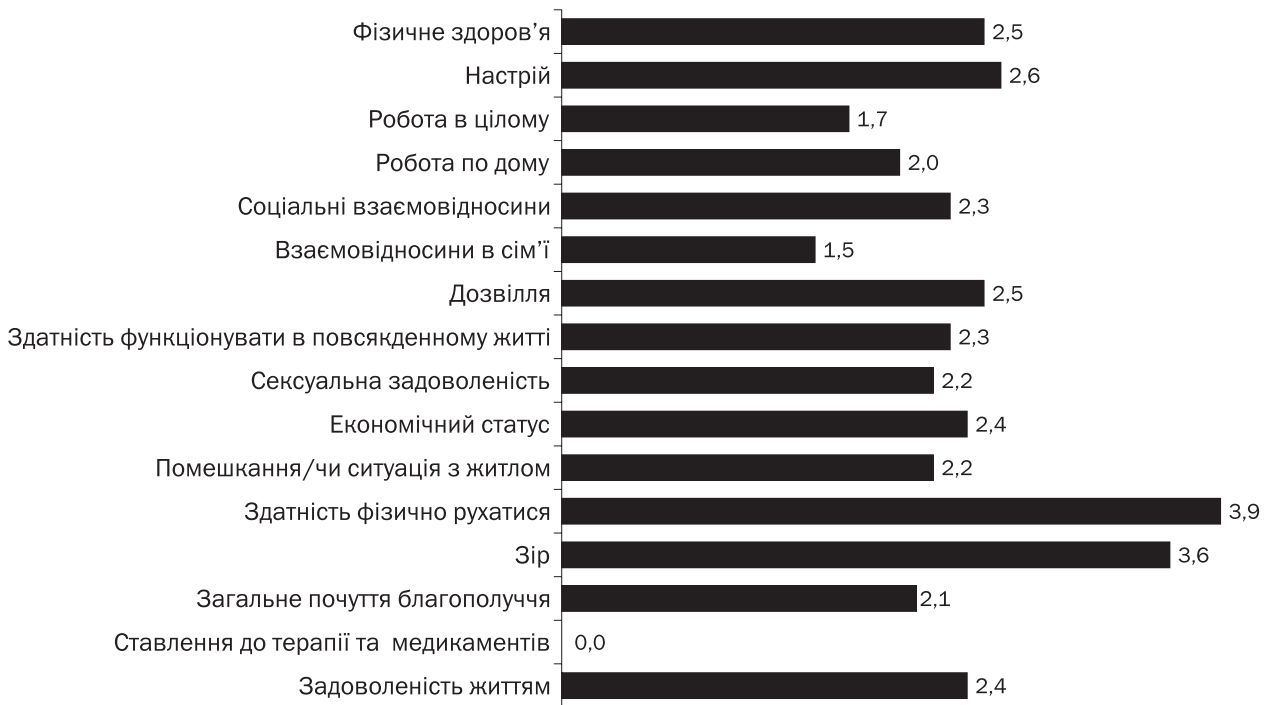


Рис. 1. Якість життя обстежених за шкалою Q-Les-Q



Рис. 2. Якість життя обстежених за шкалою О.С. Чабана

суб'єктивними оцінками пацієнтів, а й становище цієї категорії пацієнтів у соціумі.

Якщо розглянути структуру показника ЯЖ, то можна виділити статичні та динамічні його складові. До динамічних відносять фізичне благополуччя, настрій, самообслуговування (здатність фізично рухатися), незалежність у діях, працездатність (робота в цілому та робота по дому) і загальне сприйняття ЯЖ (задоволеність життям), до статичних — соціоемоційну підтримку (соціальні взаємовідносини та взаємовідносини в сім'ї), громадську і службову підтримку, самореалізацію, духовну реалізацію, які детерміновані соціальними, особистісними та соціокультурними чинниками (громад-

ська та службова підтримка, самореалізація, а тим більше духовна реалізація).

Поліпшення одних складових може впливати не лише на підвищення загального рівня ЯЖ, а й на поліпшення інших складових, тобто впливаючи на динамічні складові ЯЖ, можна поліпшити ЯЖ, а також вплинути на статичні складові, тобто ці складові взаємно впливають один на одного.

Істотних змін рівня ЯЖ за короткий проміжок часу досягнуто за рахунок впливу на динамічні складові ЯЖ, а подальша робота над статичними складовими ЯЖ сприяла більш тривалому та стабільному поліпшенню стану пацієнтів. Це допомогло в складанні плану терапії та виборі методів. Також враховува-

ли взаємний вплив одних складових на інші, тобто компенсаторний вплив. Наприклад, неможливість достатньо компенсувати фізичну активність може погіршувати соціальні взаємовідносини та взаємовідносини в сім'ї, і навпаки — позитивний вплив поліпшує соціальні та сімейні взаємовідносини.

Усвідомлення факту взаємовпливу складових ЯЖ допомогло нам при визначенні тактики лікування цих пацієнтів. Очевидно, що терапія осіб небезпечних професій складалася з психофармакологічних і психотерапевтичних методів, а за можливості — і з фізіотерапевтичних. У гострий період терапії перевагу віддавали психофармакотерапії, а в подальшому акцент зміщувався в бік психотерапії та фізіотерапії. Ми проводили індивідуальну та групову психотерапію. Лікування призначали залежно від провідних симптомів.

У період ремісії пацієнти потребували підтримувальної терапії, спрямованої на ліквідацію залишкових виявів постстресових розладів, тобто терапії, яка сприяє поліпшення ЯЖ. Щодо психотерапевтичних заходів, то на початкових етапах вони були орієнтовані на динамічні складові ЯЖ з поступовою роботою над поліпшенням статичних складових для «закріплення» ефекту терапії.

З урахуванням наведеного вище вибір методів психотерапії залежав від періоду лікування, а саме на початковому етапі перевагу віддавали когнітивно-поведінковим методам (для швидшого досягнення ефекту), а в подальшому використовували психодинамічні методи психотерапії (тривалі).

У розробленій нами «Карті обстеження пацієнта з високим ризиком саморуйнівної поведінки» один з розділів передбачає аналіз існуючих проблем. Пацієнти могли визначити сферу та характер проблем, що допомагало спланувати напрям психотерапевтичної роботи з пацієнтом під час проведення індивідуальної психотерапії, а також розподілити пацієнтів у «тематичні» за проблематикою групи для проведення групової психотерапії (рис. 3).

Усі обстежені відзначали таку проблему, як «переживання стихійного лиха», тобто майже кожен з них потрапляв у ситуацію, яка становила загрозу для життя, а деякі з них два рази чи більше були в таких ситуаціях. При цьому гірники потрапляли в аварії на вугільних шахтах, які виникали нібито самі собою, незалежно від дій гірників чи когось іншого, а машиністи — в аварії, в яких частіше були винні інші особи (люди, які потрапляли під потяг).



Рис. 3. Частота проблем, на які скаржилися обстежені

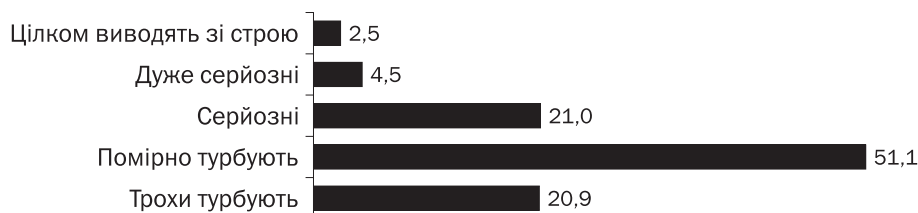


Рис. 4. Розподіл обстежених за інтенсивністю впливу проблем

Друге місце посіли дві побутові проблеми. Перша — це «незадовільне матеріальне становище», причому серед коментарів траплялися такі: «Зарплата мене не задовольняє, але що я можу зробити?», «В нас немає інших варіантів роботи, зараз багато людей звільняють, і я маю триматися за ту роботу, яка є», тобто незадоволення матеріальним становищем підкріплювалося пасивним ставленням до цього. Зазначені проблеми погіршували самооцінку обстежених та негативно впливали на ЯЖ. Той факт, що обстежені відповідали на запитання стосовно проблем, допомагало їм усвідомити наявність цих проблем і мотивувало їх на подальшу психотерапевтичну роботу.

Ми також запропонували обстеженим оцінити інтенсивність впливу проблем та ступінь дискомфорту, який вони спричиняють (рис. 4).

Половина обстежених оцінюють дискомфорт від існуючих проблем як помірний, а 20 % — як серйозний, це спричиняє дистрес і негативні емоції.

Висновки

Результати нашого дослідження продемонстрували не лише низький рівень ЯЖ за суб'єктивними оцінками пацієнтів, а й положення цієї категорії пацієнтів у соціумі.

У структурі показника ЯЖ виділено відносно статичні та динамічні його складові. Істотних змін рівня ЯЖ за короткий проміжок часу можна досягнути за рахунок впливу на динамічні складові ЯЖ, а подальша робота над статичними складовими ЯЖ сприяє більш тривалому та стабільному поліпшенню стану пацієнтів. Деякі складові ЯЖ можуть взаємно впливати один на одного.

До клініко-психопатологічних чинників, які впливають на ЯЖ осіб небезпечних професій, можна віднести благополуччя, настрої, самообслуговування і незалежність у діях, працездатність і загальне сприйняття ЯЖ, соціоемоційну, громадську і службову підтримку, самореалізацію і духовну реалізацію. Впливаючи на ці чинники, можна змінювати ЯЖ цієї категорії пацієнтів.

Література

- Гиндикин В.Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства. — М.: Трида-Х, 2000. — 256 с.
- Діхтяр О.Я. Профілактика саморуйнівної поведінки // Актуальні проблеми психіатрії. — 2010. — Т. 7, вип. 20, ч. 1. — С. 108—111.
- Критерії діагностики і психотерапії розладів психіки та поведінки [Електронний ресурс] / За ред. Б.В. Михайлова, С.І. Табачнікова, О.К. Напреснка, В.В. Домбровської // Новини української психіатрії. — Харків, 2003. — Режим доступу: <http://www.psychiatry.ua/books/criteria>.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
- Марута Н.А., Панько Т.В., Явдак И.А. и др. Критерий качества жизни в психиатрической практике / Под общ ред. Н.А. Маруты. — Харьков: РИФ Арсис ЛТД, 2004. — 240 с.
- Сальникова Л.И., Кирьянова Е.М. Социальное функционирование и качество жизни психически больных — важнейший показатель эффективности психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. — 2010. — Т. 20, № 3. — С. 73—75.
- Чабан О.С., Кутько І.І., Хаустова О.О. Психосоматичні розлади // Семейна медицина. — 2009. — № 1. — С. 15—18.
- Чабан О.С., Хаустова О.О., Жабенко О.Ю. Психосоматичні аспекти в практиці лікаря-інтерніста на прикладі метаболічного синдрому (діагностика, клініка, лікування, профілактика): Метод. рекомендації — К., 2009 — С. 40.
- Grobot D., Martin C., Auriacombe M., Tignol J. Assisted evaluation scale of quality of life // Encephale. — 1996. — Vol. 22, N 3. — P. 181—185.

С.Г. ПОЛШКОВА

Клинико-психопатологические факторы, влияющие на уровень качества жизни у лиц опасных профессий

Цель — изучить уровень качества жизни (КЖ) лиц опасных видов профессий, определить клинико-психопатологические факторы, влияющие на КЖ у них, создать систему помощи данной категории лиц в рамках биопсихосоциальной парадигмы.

Материалы и методы. Обследовано 534 работника опасных видов профессий, из них 354 пациента были отобраны в наше исследование по критериям включения (278 горняков и 76 машинистов и их помощников).

Все обстежені були чоловічого статі, середній вік — $(37,3 \pm 1,7)$ років. Всім пацієнтам проводили клініко-психопатологічне, психодіагностичне, клініко-анамнестичне обстеження, оцінювали рівень якості життя з допомогою шкал, збирали інформацію з допомогою «Карты обстеження пацієнта з підвищеним ризиком саморазрушительного поведіння».

Результати. У осіб небезпечних професій визначено низький рівень КЖ. Нами виділені статичні та динамічні складові КЖ, впливаючи на які, вдалося досягти покращення КЖ. Визначено клініко-психопатологічні фактори, які впливають на КЖ осіб небезпечних професій. Пацієнтам проводили комплексну терапію: фармакотерапію в гострий період та індивідуальну та групову психотерапію в подальшому, що покращувало рівень КЖ пацієнтів.

Висновки. Встановлено, що рівень КЖ осіб небезпечних професій є низьким. В структурі КЖ виділені динамічні та статичні його складові. Суттєві зміни рівня КЖ за короткий проміжок часу були досягнуті завдяки впливу на динамічні складові КЖ, а подальша робота над статичними складовими КЖ сприяла більш тривалому та стабільному покращенню стану пацієнтів. Виділені клініко-психопатологічні фактори, які впливають на КЖ (благополуччя, настрій, самообслуговування та незалежність в діях, здатність до роботи та загальне сприйняття КЖ, соціо-емоційна, суспільна та службова підтримка, самореалізація та духовна реалізація), впливаючи на які, можна покращувати КЖ згаданої категорії пацієнтів.

Ключові слова: особи небезпечних професій, якість життя, фактори, які впливають на якість життя.

S.G. POLSHKOVA

Clinical and psychopathological factors affecting the quality of life in those hazardous occupations

Objective – to study the level of the quality of life (QoL) of persons of dangerous professions, the definition of clinical and psychopathological factors affecting the level of QoL among them, creating a system with this category of persons within the biopsychosocial paradigm.

Methods and subjects. We examined 534 workers of hazardous occupations – 354 patients were selected in our study by inclusion criteria (278 miners and 76 drivers and assistants). All subjects were male, mean age was 37.3 ± 1.7 . All patients underwent clinical, psychopathological, psychodiagnostic, clinical survey collected information using the «Questionnaire of a patient with increased risk of self-destructive behavior» and assessed the quality of life using the scales.

Results. Individuals of dangerous professions identified low levels of QoL, most of ratings were 2 and 3, that is «bad» and «fair». We have identified static and dynamic components of QoL, influencing who managed to reach a better QoL. Defined clinical and psychopathological factors that affect the quality of life dangerous professions. Patients underwent combined therapy, namely pharmacotherapy in the acute period, and individual and group psychotherapy in the future, which improved the quality of life of patients.

Conclusions. It was determined that the level of quality of life of hazardous occupations is low. The structure of QoL highlighted its dynamic and static components. Significant changes in the level of quality of life for a short interval were achieved due to the influence on the dynamic components of QoL, and further work on the static components of QoL contributed to a more prolonged and sustained improvement in patients. Marked clinical and psychopathological factors that influence the QoL (well-being, mood, self-care and independence in the actions, performance, and overall perception of QoL, socio-emotional support, and social service support, self-fulfillment and spiritual realization), working on that you can improve the QoL of these individuals.

Key words: persons of dangerous professions, quality of life, factors that affect the quality of life.



Е.А. ХАУСТОВА

Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии
и наркологии МЗ Украины, Киев

Тревожные расстройства: причины, симптомы, диагностика, лечение

Освещены вопросы диагностики и лечения тревожных расстройств. Дана подробная характеристика групп лекарственных средств, применяемых при их лечении. Обоснован рациональный выбор препаратов в зависимости от вида тревожного расстройства.

Ключевые слова: тревожные расстройства, симптомы, лечение.

Тревога — как отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределенности, ожидание негативных событий, трудноопределимые предчувствия, предназначена для мобилизации основных резервов организма через активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с целью наиболее быстрого реагирования на изменившиеся условия внешней среды и избегания опасности. Она является универсальной адаптационной реакцией организма на стимулы, которые потенциально несут в себе угрозу или являются новыми для субъекта. В отличие от причин страха, причины тревоги обычно не осознаются, но она предотвращает участие человека в потенциально вредном поведении или побуждает его к действиям по повышению вероятности благополучного исхода событий.

Существуют разные теоретические подходы к пониманию тревоги. Она является, с одной стороны, выученной разновидностью страха на все угрожающие жизни стимулы [15], с другой — только на определенные стимулы, которые ассоциированы с наказанием и фрустрацией [18]. Поэтому и была сформулирована гипотеза о двух вариантах тревоги.

Тревога может быть как нормальной (физиологической), так и патологической реакцией организма на изменяющиеся условия внешней среды. В первом случае тревога является временным ощущением и зависит от продолжительности травмирующей ситуации. При этом интенсивность тре-

воги коррелирует с субъективной значимостью события (стимула). В отличие от физиологической, патологическая тревога характеризуется беспочвенным беспокойством, которое может принимать вид чувства надвигающейся опасности, внутреннего напряжения, ожидания непредвиденных событий. В этом случае возможно появление тревоги в ответ на стрессовые события, однако эта реакция гипертрофирована и дезадаптивна. В первую очередь, речь идет о тревожных переживаниях (патологической тревоге), которые характеризуются негативными ожиданиями по отношению к будущему и имеют выраженный когнитивный компонент, и активной тревоге, для которой характерно возникновение интенсивной немедленной реакции страха, паники с соответствующими соматическими проявлениями (учащенное сердцебиение и дыхание, усиленное потоотделение, усиленная перистальтика кишечника и пр.).

Существует экспериментальное подтверждение влияния длительных конфликтных ситуаций на формирование психосоматических заболеваний. В связи с этим ученые выделили в отдельную группу органические заболевания, в развитии которых главную роль играют особенности психического реагирования на стрессогенные стимулы. К этим психосоматозам, в первую очередь, относят бронхиальную астму, ишемическую болезнь сердца, язвенную болезнь, неспецифический язвенный колит, гипертензию, нейродермит, склеродермию и псориаз.

Проблема тревожных расстройств усугубляется также фактом их высокой коморбидности с другими психическими и поведенческими расстройствами. В первую очередь, речь идет о депрессии, которая в более чем половине случаев сопровождается патологической тревогой [25]. Так, в эпидемиологических исследованиях показано, что депрессия встречается у 55,6 % пациентов с паническим расстройством (ПР), у 62 % — с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и у 48 % — с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [24]. При этом сочетанное возникновение депрессивного и тревожного расстройства приводит к более тяжелому течению болезни, резистентности к стандартному лечению и значительно увеличивает уровень суицидальности.

Эпидемиологические данные

Тревожные расстройства наиболее часто встречаются среди психических расстройств. Большинство пациентов с этим диагнозом получают амбулаторную помощь, и врачи уделяют им значительно меньше внимания, чем лицам с более «тяжелыми» заболеваниями, такими как шизофрения или биполярное аффективное расстройство. Страдающие тревожными расстройствами часто вообще не обращаются за медицинской помощью, что не позволяет в полной мере оценить распространенность этого заболевания.

По данным исследования NCS-R (National Comorbidity Survey Replication), проведенного в США, ежегодная распространенность тревожных расстройств среди общей популяции составляет 18,1 %, а пожизненная — 28,2 %, что значительно больше, чем распространенность любого другого психического расстройства [26]. В другом масштабном исследовании показатель ежегодной распространенности был еще более внушительным — 25,5 % [23].

В Украине, по данным исследований, ежегодная распространенность тревожных расстройств составляет около 4 %, а пожизненная — 6—8 %. При этом факторами риска указанных расстройств являются женский пол, проживание в восточном регионе страны, работа на дому, а также то, что человек не состоит в браке [2, 9]. Огромная разница между показателями в Украине и других странах может свидетельствовать как о культуральных особенностях украинцев, например обращении за помощью к специалистам, практикующим нетрадиционные методы лечения, так и о гиподиагностике тревожных расстройств.

Среди мужчин в Украине наиболее распространено ГТР, а среди женщин — ПР. Показатели пожизненной и годичной распространенности этих патологий составляют соответственно 1,32 и 0,68 % (ГТР у мужчин), и 2,91 и 1,94 % (ПР у женщин) [2]. Согласно мировой статистике, соотношение полов (женщины : мужчины) при ПР составля-

ет 2—4 : 1 [45]. Интересно, что повышение активности такого фермента, как моноаминоксидаза А, в основном наблюдают у лиц женского пола, страдающих ПР. Это может объяснить повышенную частоту возникновения данного заболевания у женщин [12].

Пожизненная распространенность ГТР в мире составляет от 4 до 10 %, а в Европе — около 8,5 % от общей популяции [30]. У женщин пик распространенности этого расстройства наблюдают в 35-летнем, а у мужчин — в 45-летнем возрасте. В 90 % случаев ГТР — это коморбидное состояние, которое часто встречается вместе с другими аффективными расстройствами и алкогольной зависимостью [46]. В последнее время в связи с этими данными в научном медицинском сообществе продолжается дискуссия о том, является ли ГТР самостоятельной нозологической единицей.

Достаточно распространенной группой тревожных расстройств признаны специфические фобии. Так, по данным исследования, проведенного R.C. Bland и соавт. (1988), пожизненная распространенность специфической фобии среди общей популяции составляет 7,2 % при общей распространенности тревожных расстройств 11,2 %. Согласно другим данным, эти показатели составляют соответственно 13,3 и 24,9 % [7, 27]. Наиболее часто встречаемыми фобиями являются зоофобии (среди женщин) и акрофобия (среди мужчин). Пациенты с этими заболеваниями редко обращаются за профессиональной медицинской помощью из-за того, что специфические фобии не ассоциированы со значительным ухудшением качества жизни, как, например, при ГТР или ПР.

В последнее время увеличивается частота возникновения такого тревожного расстройства, как социальная фобия. Пожизненная распространенность этой фобии составляет 0,5 % в странах азиатского региона и 14,4 % во Франции [22, 44]. Такая высокая распространенность социальной фобии в Европе может быть связана как с культуральными особенностями, быстрым темпом развития компьютерных и кибертехнологий и, как следствие, — с уменьшением количества и интенсивности социальных контактов, так и с гипердиагностикой этого состояния среди врачей общей практики [44].

В эпидемиологических исследованиях распространенности ПТСР установлено, что этот показатель составляет 1,0—1,3 % от общей популяции. Такая невысокая встречаемость данного заболевания отражает тот факт, что только у небольшой доли лиц, подвергшихся травмирующему событию, впоследствии развивается ПТСР. Наиболее часто это расстройство возникает после перенесенного сексуального и физического насилия (14 и 13 % соответственно), дорожно-транспортных происшествий (12 %), а также у мужчин, побывавших в зоне боевых действий (15 %) [36].

Этиопатогенез

На сегодняшний день существует несколько основных подходов к объяснению причин возникновения тревожных расстройств. Их условно можно объединить в три большие группы: психологические, нейробиологические и генетические теории формирования патологической тревоги.

Так, в основе психоаналитического подхода лежат работы З. Фрейда о природе невротической тревоги, которую противопоставляли реалистической. Под реалистической тревогой он рассматривал рациональную и понятную реакцию на опасность, которая выполняла адаптивную функцию. Невротическая тревога возникает вследствие аккумуляции либидо, «не выпущенного» в виде сексуальной энергии во время оргазма, и приводит к нарушению адаптации. Также З. Фрейд предполагал, что невротическая тревога исходит из эго, являясь сигналом избегания либидозных потребностей. В этом случае индивид пытается избежать внутренних побуждений, как будто они являются внешними [15].

Согласно понятиям когнитивно-бихевиоральной терапии, патологическая тревога возникает вследствие дезадаптивных и дисфункциональных когнитивных схем, которые либо присущи индивиду с рождения (А. Эллис), либо возникают в процессе развития (А.Т. Бек). Наиболее частыми дезадаптивными убеждениями, способствующими возникновению тревожных расстройств, являются катастрофизация («это ужасно», «я этого не переживу») и увековечивание («так будет всегда») (табл. 1). Фундаментом теории когнитивной терапии является формула АВС, в которой А — это активирующее событие, В — оценка, взгляды на это активирующее событие, С — следствие (эмоция либо поведение). Любое активирующее событие по своей сути эмоционально нейтрально, определенное значение ему придает индивид согласно своим убеждениям.

В случае наличия у индивида дисфункциональных убеждений любое событие или стимул могут рассматриваться как угрожающие жизни либо личной свободе, что запускает реакцию тревоги. Однако такая тревога не способствует адаптации и впоследствии приводит к еще более сильному закреплению дисфункциональных когнитивных схем и тревоги.

В нейробиологическом субстрате тревожных расстройств основную роль играет нарушение функционирования гиппокампа и миндалины. Согласно данным нейровизуализационных методов исследования, у лиц с тревожными расстройствами наблюдают повышенную активацию миндалины в ответ на угрожающие стимулы по сравнению с контролем [29]. Гиппокамп, как показывают исследования на животных, участвует в формировании реакции страха и избегания опасности. В случае долговременной экспозиции экспериментального животного к угрожающим стимулам возникает уменьшение объема гиппокампа и изменение поведения в сторону избегания любых новых неугрожающих стимулов [19].

Сегодня существует несколько основных моделей формирования патологической тревоги. Одной из наиболее влиятельных теорий в научном мире является модель J.A. Gray. Согласно ей нейрональные структуры, такие как гиппокамп, миндалина и префронтальная кора, объединены в три функциональные системы: поведенческую активационную систему (Behavior Activation System, BAS), поведенческую угнетающую систему (Behavior Inhibition System, BIS) и систему борьбы или бегства (Fight Flight System, FFS) [20, 48].

BAS мотивирует поведение, направленное на приближение к объекту, включая социальное взаимодействие и ощущение позитивных эмоций. BAS также связана с субъективными ощущениями уверенности, наслаждения и гнева, с системой воз-

Т а б л и ц а 1

Наиболее распространенные дисфункциональные убеждения, которые могут привести к развитию тревожных и депрессивных расстройств (5, 33)

Сверхобобщение	Общие выводы на основе единичных данных, без анализа всей информации о факте, событии или явлении
Персонализация	Безосновательное отнесение всех событий на свой счет
Выборочное абстрагирование	Построение заключений из одного фрагмента ситуации, без предшествующего разбора всей картины
Абсолютизм	Мышление крайностями: все или ничего, хороший или плохой
Перфекционизм	Подбор для себя или других высших теоретически возможных стандартов
Поиск виновного	Поиск того, кого можно обвинить в неудачах (себя или других)
Неэкономичные рассуждения	Преимущественное использование сложных объяснений определенных событий при наличии простых причинно-следственных связей
Увековечивание	Превращение кратковременных явлений, событий, эмоциональных переживаний в долговременные
Катастрофизация	Превращение любого, даже малозначимого события в катастрофу

награждения, задействованной в формировании аддиктивного поведения [20, 32].

Система BIS ответственна за избегающее поведение, в том числе избегание социальных контактов и боли. Она также ориентирована на ответ угрожающим сигналам и угнетение поведения при наличии незнакомых стимулов и в ситуациях, которые не приводят к получению вознаграждения и не являются карающими. На нейрофизиологическом уровне в системе BIS задействованы серотонинергические и норадренергические пути. По своей сути BIS и BAS являются отдельными антагонистическими системами [20, 32].

Исследования по изучению взаимодействий между BIS, BAS, эмоциональным опытом и личностными чертами демонстрируют, что высокий уровень активности BAS прямо коррелирует с высокими показателями экстравертированности, умением социально взаимодействовать и поведением, направленным на поиск позитивных эмоций. Кроме того, BAS ассоциирована с высоким уровнем осознания эмоциональных переживаний. В то же время BIS показала сильную корреляцию с чертами невротизма, негативным аффектом и показателями тревоги [19].

По мнению J.A. Gray, главную роль в развитии тревожных и депрессивных расстройств играет элевация активности BIS и снижение активности BAS. Это приводит к повышению негативного аффекта, возникновению постоянного напряжения и тревоги, психомоторной ажитации, недостаточной мотивации к совершению социальных взаимодействий, высокой потребности в вознаграждении, преследованию кратковременных целей и пренебрежению значением своих действий в отдаленной перспективе [19].

Диагностика

Два основных подхода к классификации психических и поведенческих расстройств отображены в DSM-IV и МКБ-10. Причем в категории тревожных расстройств значимых отличий в критериях для постановки диагноза между этими классификациями не существует.

Для всех тревожных состояний характерны как общие тревожные симптомы, так и специфические. Вегетативные симптомы, преимущественно связанные с повышением симпатического тонуса, рассматривают среди общих тревожных симптомов. Специфические симптомы тревоги, касающиеся типа формирования и течения тревоги, определяют конкретный тип тревожного расстройства.

Согласно МКБ-10, выделяют следующие типы тревожных расстройств (табл. 2):

- **фобические** (агорафобия, специфические и социальные фобии), при которых тревога связана с определенными ситуациями или предметами, которых пациент старается избегать;

- **другие тревожные состояния** (ПР, ГТР, смешанное тревожно-депрессивное расстройство). Наиболее часто в клинической практике встречается постоянная тревога, которую квалифицируют как ГТР. Оно формируется независимо от конкретного жизненного события. Его основное проявление — неоправданное беспокойство по различным поводам, которое пациент не в состоянии сдерживать. Общие психические и соматические симптомы тревоги наблюдают ежедневно в течение 6 мес и более;

- **паническое расстройство** в настоящее время является достаточно изученной в мировой психиатрии и пока относительно редко используемой диагностической категорией. До 1980 г. ПР и ГТР рассматривали как единое заболевание, называемое «невроз тревоги». Выделение DSM-III ПР в отдельную диагностическую категорию обусловлено рядом причин, а именно: повторяемостью приступов тревоги (паники); появлением тревоги ожидания в межприступный период и частым развитием агорафобии; повышенным наследственно-генетическим риском развития этого заболевания;

Т а б л и ц а 2
Классификация тревожных расстройств согласно МКБ-10 (47)

F40	Фобические тревожные расстройства
F40.0	Агорафобия
F40.00	Без панического расстройства
F40.01	С паническим расстройством
F40.1	Социальная фобия
F40.2	Специфические фобии
F41	Другие тревожные расстройства
F41.0	Паническое расстройство
F41.1	Генерализованное тревожное расстройство
F41.2	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство
F41.3	Другие смешанные тревожные расстройства
F42	Обсессивно-компульсивное расстройство
F42.0	С преимуществом обсессивных мыслей и размышлений
F42.1	С преимуществом компульсивных действий
F42.2	Смешанные обсессивные мысли и компульсивные действия
F43	Реакция на тяжелый стресс и расстройство адаптации
F43.0	Острая реакция на стресс
F43.1	Посттравматическое стрессовое расстройство
F43.2	Расстройство адаптации

выраженной связью с депрессией и алкоголизмом; частым наличием пролапса митрального клапана; провокацией приступов паники лактатом натрия и углекислым газом; высокой эффективностью антидепрессантов по сравнению с другими препаратами и психотерапией;

- **обсессивно-компульсивные** расстройства (прежнее название — невроз навязчивых состояний). Включают навязчивый (обсессивный) и вынужденный (компульсивный) компонент. Клинически проявляются в виде назойливых повторяющихся мыслей, которые больной сам не в состоянии подавить, и повторных стереотипных действий, выполняемых в ответ на навязчивую идею;

- **нарушение адаптации и реакции на тяжелый стресс.** Это чрезмерная болезненная реакция на какое-либо жизненное событие, проявляющаяся в виде субъективного страдания и эмоционального расстройства, которые нарушают социальную адаптацию. Симптоматика появляется обычно в течение месяца после стрессового события или изменения в жизни и длится не более 6 мес.

Следует отметить, что клинически патологическая тревога имеет проявления в виде психических, поведенческих и соматических (вегетативных) нарушений. К психическим и поведенческим симптомам тревоги относят: беспокойство по мелочам, ощущение напряженности и скованности, неспособность расслабиться, раздражительность и нетерпеливость, ощущение взвинченности и пребывания на грани срыва, невозможность сконцентрироваться, ухудшение памяти, трудности засыпания и нарушения ночного сна, быструю утомляемость, страхи. Больные с тревожными расстройствами часто жалуются на подавленное настроение, но на вопрос, как это состояние влияет на их повседневную жизнь, отвечают, что стали более раздражительными, беспокойными или даже чрезмерно активными. Обычно такие больные крайне неусидчивы и для самоуспокоения должны постоянно что-то делать.

Соматические проявления тревоги широко представлены, имеют витальную значимость для больного и проявляются в виде вегетативной полиморфной гиперактивации и моторных нарушений. Обязательной особенностью соматических проявлений тревоги является их полисистемный характер.

Заинтересованность различных систем организма обусловлена вегетативной дисрегуляцией с последующим нарушением адаптации к условиям внешней среды и формированием психовегетативного синдрома [1, 31].

Среди соматических проявлений тревоги выделяют:

- **сердечно-сосудистые** — учащенное сердцебиение, тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения или боли в груди, колебания артериального давления, предобморочные состояния, при-

ливы жара или холода, потливость, холодные и влажные ладони;

- **дыхательные** — ощущение кома в горле или непрохождения воздуха, чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания, неудовлетворенность вдохом;

- **неврологические** — головокружение, головные боли, предобморочное состояние, тремор, мышечные подергивания, вздрагивания, парестезии, напряжение и боль в мышцах, нарушения сна;

- **желудочно-кишечные** — тошнота, сухость во рту, диспепсия, понос или запоры, боли в животе, метеоризм, нарушения аппетита;

- **мочеполовые** — учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенция;

- **терморегуляторные** — беспричинные субфебрилитеты и ознобы.

Фармакотерапия

В терапии тревожных расстройств используют ряд медицинских препаратов различных фармакологических классов, многие из которых стали доступны в последние три десятилетия. Кроме того, данные контролируемых рандомизированных исследований и контент-анализов, расширили наше понимание клинических особенностей применения и профиля безопасности уже известных препаратов, используемых с этой целью.

Лечение тревожных расстройств подразумевает на несколько этапов: терапию острой фазы, стабилизацию, поддерживающую и профилактическую терапию. Основной задачей на первом этапе является достижение быстрого контроля над возникшими симптомами тревожного расстройства. Следующая фаза характеризуется достижением достаточных и продолжительных изменений в состоянии пациента для создания благоприятных условий для выздоровления, а также предупреждения возможных осложнений. На этом этапе проводят коррекцию дозы препарата, например уменьшение дозы при появлении нежелательных побочных эффектов или увеличение — при появлении субсиндромальных симптомов. Лечение в фазе поддерживающей терапии направлено на полное восстановление психологического, социального и трудового функционирования, поддержание стабильного аффективного состояния и предотвращение рецидива. На этом этапе обычно отпадает необходимость в приеме препаратов дополнительной терапии и постепенно снижают дозу. Лечение в последней фазе направлено на предотвращение рецидива. Рассмотрим отдельные группы препаратов с протриво-тревожным действием с акцентом на их эффективность и безопасности для пациента.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Согласно современным руководствам, эту группу препаратов можно использовать при лечении всех видов тревожных рас-

стройств. Так, около 60 % пациентов с ПР, принимающих эти препараты, избавляются от панических атак после непродолжительного курса лечения. В одном из контролируемых рандомизированных исследований, в которых изучали эффективность циталопрама при ПР, было продемонстрировано, что 8-недельный курс приема этого препарата в дозе 10—15 мг/сут по эффективности не отличался от плацебо. Однако использование препарата в более высоких дозах было ассоциировано со значительным уменьшением частоты возникновения панических атак, а также других симптомов данного тревожного расстройства. Сходные результаты получены относительно длительного приема циталопрама [28, 43]. Эффективность упомянутого препарата при других тревожных расстройствах не доказана, поскольку на сегодняшний день не опубликованы исследования, направленные на ее изучение.

Флуоксетин является широко применяемым препаратом из группы СИОЗС, эффективность которого доказана как при депрессивных, так и при тревожных расстройствах. В клиническом испытании по изучению его эффективности в терапии острой фазы панического расстройства показано, что прием флуоксетина в суточной дозе 10 или 20 мг на протяжении 10 нед ассоциирован со значительным снижением частоты возникновения панических атак, симптомов фобии и улучшением социального и трудового функционирования. Эти изменения прямо пропорционально коррелировали с дозой препарата. Однако редукция симптомов панических атак в группе флуоксетина в дозе 10 мг/сут хоть и была статистически значимой, но не отличалась от плацебо [34]. Что касается эффективности этого препарата при социальной и специфических фобиях, то существуют данные лишь о его использовании у детей с элективным мутизмом (избирательным отказом от коммуникативных взаимодействий), при котором эффективность флуоксетина была сопоставима с таковой плацебо [6]. Также существует мало данных по использованию этого препарата при ГТР. Следует особо отметить одно из исследований эффективности флуоксетина при ПТСР. В нем принимали участие 64 пациента с симптомами этого расстройства, из них 31 обследуемый был участником боевых действий. После 5-недельного курса лечения флуоксетином в дозе 60 мг/сут отмечено значительное уменьшение симптомов расстройства, за исключением гиперактивности и враждебности. При этом наибольшее улучшение наблюдали у пациентов, не принимавших участия в боевых действиях [14].

Эффективность применения флувоксамина изучали в нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях. В одном из них, в котором принимали участие пациенты с ПР, проведено сравнение терапии флувоксамином и кломипрамином. В конце исследовательского периода

полностью избавились от панических атак 15 из 26 обследуемых из группы кломипрамина и 14 из 24 — из группы флувоксамина [13]. В другом клиническом испытании сравнение с мапротилином показало отсутствие панических атак у 50 % пациентов из группы флувоксамина и только у 20 % лиц, принимавших мапротилин [39]. При этом флувоксамин во всех исследованиях снижал симптомы ПР в большей степени, чем плацебо. Согласно данным небольшого открытого клинического испытания, этот препарат также эффективен относительно снижения симптомов тревоги и депрессии у лиц с ГТР с коморбидным депрессивным эпизодом, однако этих данных недостаточно для точной оценки эффективности флувоксамина у лиц с ГТР [42].

Сертралин часто применяют в лечении тревожных расстройств, таких как социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство и ПТСР. Так, в крупном плацебоконтролируемом клиническом испытании было продемонстрировано, что терапия сертралином в дозе 50—200 мг/сут способствовала значительному уменьшению тревоги при социальных контактах и фобического избегания коммуникативных социальных взаимодействий у пациентов с социальной фобией. При этом клинического ответа достигли 52 % пациента из группы сертралина и 29 % — из группы плацебо [41]. 12-недельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности сертралина у лиц с ПТСР показало значительно большую действенность этого препарата по сравнению с плацебо, оцененную с помощью шкал CAPS-2 (Clinician-Administered PTSD Scale), CGI-S (Clinical Global Impression — Severity of Illness) и CGI-I (Clinical Global Impression — Global improvement) [8].

Бензодиазепины. В течение длительного времени препаратами первого выбора при развернутом тревожном расстройстве были анксиолитики бензодиазепинового ряда. Они до сих пор являются лучшим средством кратковременной терапии тревоги. Высокая противотревожная активность транквилизаторов бензодиазепинового ряда основана на их механизме действия. Большинство этих средств формируют необратимую связь между своими молекулами и ГАМК-бензодиазепиновым рецептором. Однако из-за жесткого влияния на мембранно-рецепторный комплекс бензодиазепины вызывают выраженные побочные эффекты, связанные с избыточным торможением проведения нервных импульсов.

Бензодиазепины следует назначать короткими курсами (2—4 нед) для купирования тревоги. При более длительном использовании и злоупотреблении весьма вероятно развитие бензодиазепиновой зависимости и формирование синдрома отмены. Поскольку эти побочные эффекты главным образом зависят от дозы и длительности приема, в последнее время наметилась отчетливая тенден-

ция к использованию низких дозировок и коротких курсов терапии, которые обычно не превышают 4 нед. Через некоторое время после прекращения приема препаратов у пациентов могут появиться тревожность, депрессия, бессонница, тошнота, снижение аппетита, тремор, оглушенность, фото- и фонофобии, зрительные галлюцинации, эпилептические припадки. В таких случаях бензодиазепины необходимо отменять постепенно, с использованием психологической поддержки.

Результаты многих исследований доказывают эффективность бензодиазепинов в лечении практически всех групп тревожных расстройств. Так, использование алпразолама в дозе 6—10 мг/сут на протяжении 8 нед способствовало исчезновению панических атак у 55 % пациентов с ПР и у 32 % — в группе плацебо. Алпразолам был особенно эффективен в уменьшении такого симптома, как антиципаторная тревога, и связанного с ней нарушения трудового и социального функционирования [4]. В другом клиническом исследовании он оказался более эффективным в терапии ПР, чем любой другой анксиолитик бензодиазепинового ряда. В частности, это касается снижения частоты возникновения панических атак, улучшения по шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale) и увеличения доли пациентов, полностью избавившихся от панических атак [35].

Эффективность бензодиазепинов изучали также в отношении социальной фобии. Так, в рамках кратковременного плацебоконтролируемого клинического исследования проведена оценка действенности алпразолама у пациентов с указанным расстройством, которая показала только умеренный клинический ответ на проводимую терапию. В группах применения алпразолама и плацебо этот показатель составил 38 и 20 % соответственно [17]. В другом исследовании, в котором изучали эффективность клоназепам, согласно оценке по шкале CGI после 10-недельного курса лечения показатель клинического ответа на проводимую терапию в экспериментальной группе составил 78 %, а в контрольной — 20 % [11].

Бензодиазепины являются эффективным средством терапии ГТР, с их помощью можно достичь быстрого клинического ответа, однако они обладают рядом побочных эффектов, таких как выраженная седация, нарушения памяти, психомоторные нарушения. Их прием ассоциирован с возрастанием частоты дорожно-транспортных происшествий, что ограничивает их использование водителями.

Согласно данным современных руководств, бензодиазепины следует применять у пациентов, не ответивших на лечение другими препаратами. Эту группу лекарственных средств не рекомендуют назначать пациентам с коморбидной алкогольной зависимостью.

Антагонисты серотониновых рецепторов и ингибиторы обратного захвата серотонина. Одним из представителей этой группы, который используют в лечении тревожных расстройств, является тразодон (Триттико). В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании показана эффективность и хорошая переносимость тразодона при ГТР. В этом исследовании эффективность данного препарата сравнивали с таковой при применении имипрамина гидрохлорида и диазепам. После 8-недельного курса лечения умеренное или существенное улучшение своего состояния отметили 73 % пациентов из группы имипрамина, 69 % — из группы тразодона, 66 % — из группы диазепам и только 47 % принимавших плацебо. При этом тразодон обладал значительно лучшей переносимостью по сравнению с другими препаратами [37].

Также существуют данные об эффективности тразодона в отношении ПТСР. Среди пациентов с ПТСР, прошедших лечение тразодоном, наблюдали снижение показателей по шкале CAPS-2 в среднем на 11 баллов, а по шкале DTS (Davidson Trauma Scale) — на 14 баллов. Согласно оценке по шкале CGI, у 2/3 пациентов имело место существенное улучшение состояния. При этом исследователи отметили, что тразодон эффективен в уменьшении всех трех кластеров симптомов ПТСР [21].

Тразодон — один из наиболее назначаемых антидепрессантов в Европе, он является препаратом выбора при устранении нарушений сна, которые часто встречаются при ПТСР.

Эффективность тразодона обусловлена сильным антагонизмом с 5-HT₂-рецепторами и более слабым торможением обратного захвата серотонина. Блокада 5-HT₂-рецепторов приводит к усилению антидепрессивного эффекта серотонина посредством воздействия на 5-HT_{1A}-рецепторы и предотвращает развитие других побочных эффектов, таких как бессонница, сексуальные нарушения и ажитация, которые обусловлены стимуляцией серотонинергических 5-HT₂-рецепторов. В клинических исследованиях доказано анксиолитическое действие тразодона при депрессии, деменции и болезни Паркинсона.

Согласно данным, полученным в клинических испытаниях, рекомендуется начинать лечение тразодоном с низкой дозы (50 мг) на протяжении не менее 3 дней, затем дозу увеличивают на 50 мг каждые 3 дня (до 150 мг). Рекомендуемая суточная доза — 150—300 мг, в условиях стационара — 600 мг.

Агомелатин. Агомелатин — это первый антидепрессант, обладающий антагонистическим воздействием не только на 5-HT_{2C}-рецепторы, которые связаны с тревогой и депрессией, но и на MT₁- и MT₂-рецепторы. Первоначально это был препарат, восстанавливающий циркадные ритмы, такие как сон — бодрствование, которые у пациентов с депрессией в значительной мере нарушены. В

2006 г. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) отказало в выводе препарата на европейский рынок ввиду недостаточности данных относительно эффективности препарата. Несмотря на то, что регистрация в странах Евросоюза была получена только в 2009 г., продвижение агомелатина в некоторых странах (Австрия) было приостановлено в 2011 г. Остались нереализованными попытки вывода агомелатина на фармацевтический рынок США. Об этом было объявлено после 6 лет клинических исследований, результаты которых остаются неопубликованными, как и причины того, почему эти попытки оказались неудачными. В одном из недавних исследований показана эффективность терапии агомелатином в отношении влияния на симптомы тревоги, но достоверная разница с плацебо установлена только после 6 нед терапии [40]. Подобное время появления противотревожного эффекта существенно снижает практическую значимость препарата в лечении ГТР. Отдельных исследований его эффективности при специфических вариантах тревожных расстройств не проводили.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Как показано в исследованиях, препараты этой группы (венлафаксин, дулоксетин) можно с успехом применять в терапии ГТР. Так, при сравнении бупирона и венлафаксина в терапии пациентов с ГТР венлафаксин продемонстрировал большую эффективность в снижении симптомов тревоги и при этом имел более короткий интервал

между началом приема и клиническим ответом [10]. Использование венлафаксина пролонгированного действия в низких дозах на протяжении 6 мес, согласно результатам другого исследования, оказалось не эффективнее, чем плацебо. Однако повышение дозы было ассоциировано с увеличением клинического ответа [3].

Эффективность дулоксетина наглядно демонстрирует рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 327 пациентов с ГТР. 10-недельный курс лечения этим препаратом в дозе 60—120 мг/сут способствовал значительному уменьшению симптомов ГТР, которые оценивали с помощью шкалы НАМА, а также улучшению социального и трудового функционирования. При этом наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, сонливость и тошнота [38].

Таким образом, выбор того или иного лекарственного средства при лечении тревожных расстройств следует проводить на основе данных доказательной медицины с учетом эффективности и переносимости препарата, наличия сопутствующей патологии и индивидуальных особенностей пациента. Помимо медикаментозных средств, следует обязательно использовать психологические методы лечения, это не только будет способствовать снижению интенсивности симптомов расстройства, но и улучшит качество жизни, социальное и трудовое функционирование и комплаенс пациента.

Литература

- Карвасарский Б.Д. Неврозы.— М.: Медицина, 1990.— 573 с.
- Пинчук И.Я. Распространенность психических расстройств в Украине // Журн. АМН України.— Т. 16, № 1.— С. 168—176.
- Allgulander C., Hackett D., Salinas E. Venlafaxine extended release in the treatment of generalized anxiety disorder: twenty-four week placebo-controlled dose-ranging study // Br. J. Psychiatry.— 2001.— Vol. 179.— P. 15—22.
- Ballenger J.C., Burrows G.D., DuPont R.L. et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial // Arch. Gen. Psychiatry.— 1988.— Vol. 45.— P. 413—422.
- Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F., Emery G. Cognitive Therapy of Depression.— N.Y.: The Guildford Press, 1987.— 425 p.
- Black B., Uhde T.W. Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo controlled study // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.— 1994.— Vol. 33.— P. 701—703.
- Bland R.C., Orn H., Newman S.C. et al. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton // Acta Psychiatr. Scand. Suppl.— 1988.— Vol. 338.— P. 24—32.
- Brady K., Pearlstein T., Asnis G.M. et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial // JAMA.— 2000.— Vol. 283.— P. 1837—1844.
- Bromet E.J., Gluzman S.F., Panioitto V.I. et al. Epidemiology of psychiatric and alcohol disorders in Ukraine: findings from the Ukraine World Mental Health survey // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.— 2005.— Vol. 40.— P. 681—690.
- Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D. et al. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry.— 1999.— Vol. 60.— P. 528—530.
- Davidson J.R.T., Potts N., Richichi E. et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo // J. Clin. Psychopharmacol.— 1993.— Vol. 13.— P. 423—428.
- Deckert J., Catalano M., Syagailo Y.V. et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder // Hum. Mol. Genet.— 1999.— Vol. 8.— P. 621—624.
- Den Boer J.A., Westenberg H.G. Effect of a serotonin and norepinephrine uptake inhibitor in panic disorder: a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline // Int. Clin. Psychopharmacol.— 1988.— Vol. 3.— P. 59—74.
- Den Boer J.A., Westenberg H.G., Kamerbeek W.D. et al. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders: a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine // Int. Clin. Psychopharmacol.— 1987.— Vol. 2.— P. 21—32.
- Eysenck H.J. Neuroticism, anxiety, and depression // Psychological Inquiry.— 1991.— Vol. 2.— P. 75—76.
- Freud S. Inhibitions, Symptoms and Anxiety.— London: Hogarth Press, 1926.— 322 p.
- Gelerner C.S., Uhde T.W., Cimbalic P. et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia: a controlled study // Arch. Gen. Psychiatry.— 1991.— Vol. 48.— P. 938—945.
- Gray J.A. The Neurophysiology of Anxiety.— N. Y.: Oxford University Press, 1982.— 452 p.
- Gray J.A. The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into Function of the Septo-Hippocampal System.— New York: Oxford University Press, 2000.— 443 p.
- Gray J.A., McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: Reprise // Hope A.D. Perspectives in anxiety, panic and fear.— Lincoln: University of Nebraska Press, 1996.— 532 p.
- Hertzberg M., Feldman M., Beckham J. et al. Trial of Trazodone for Posttraumatic Stress Disorder Using a Multiple Baseline Group

- Design // J. Clin. Psychopharmacol.— 1996.— Vol. 16.— P. 294—298.
22. Hwu H.G., Yeh E.K., Chang L.Y. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan Defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule // Acta Psychiatr. Scand.— 1989.— Vol. 79.— P. 136—147.
 23. Kadri N., Agoub M., Gnaoui S. et al. Prevalence of anxiety disorders: a population-based epidemiological study in metropolitan area of Casablanca, Morocco // Ann. Gen. Psychiatry.— 2007.— Vol. 6, N 6 (epub.)
 24. Kalinin V.V. Anxiety disorders.— Rijeka: InTech, 2011.— 323 p.
 25. Kaufman J., Charley D. Comorbidity of mood and anxiety disorders // *Depress. Anxiety.*— 2000.— Vol. 12.— P. 69—76.
 26. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Arch. Gen. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 62.— P. 617—627.
 27. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey // *Arch. Gen. Psychiatry.*— 1994.— Vol. 51.— P. 8—19.
 28. Lepola U.M., Wade A.G., Leinonen E.V. et al. A controlled, prospective 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder // *J. Clin. Psychiatry.*— 1998.— Vol. 59.— P. 528—553.
 29. Liberzon I., Sripada C.S. The functional neuroanatomy of PTSD: A critical review // *Prog. Brain Res.*— 2007.— Vol. 167.— P. 151—169.
 30. Linden M., Maier W., Archberger M. et al. Psychische Erkrankungen und ihre Behandlung in Allgemeinärztpaxen in Deutschland [Psychiatric diseases and their treatment in general practice in Germany. Results of a World Health Organization (WHO) study] // *Nervenarzt.*— 1996.— Vol. 67.— P. 205.— 215.
 31. Marks I.E. Cure and care of neurosis.— N.Y.: J.V. Scott. Med. Found., 2001.— 429 p.
 32. Matthews G., Gilliland K. The personality theories of H.J. Eysenck and J.A. Gray: A comparative review // *Personality and Individual Differences.*— 1999.— Vol. 26.— P. 583—626.
 33. McMullin R.E. The New Handbook of Cognitive Therapy Techniques.— N.Y.: W.W. Norton & Company, 2000.— 480 p.
 34. Michelson D., Pollack M., Lydiard R.B. et al. Tollefson and the Fluoxetine Panic Disorder Study Group. Continuing treatment of panic disorder after acute response: randomized, placebo-controlled trial with fluoxetine // *Br. J. Psychiatry.*— 1999.— Vol. 174.— P. 231—218.
 35. Moylan S., Staples J., Ward S.A. et al. The efficacy and safety of alprazolam versus other benzodiazepines in the treatment of panic disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 2011.— Vol. 31.— P. 647—652.
 36. Norris F.H. Epidemiology of trauma: frequency and impact of different potentially traumatic events on different demographic groups // *J. Consult. Clin. Psychol.*— 1992.— Vol. 60.— P. 409—418.
 37. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled comparison of Imipramin, Trazodone, and Diazepam // *Arch. Gen. Psychiatry.*— 1993.— Vol. 50.— P. 884—895.
 38. Rynn M., Russel J., Erickson J. et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial // *Depression and Anxiety.*— 2008.— Vol. 25.— P. 182—189.
 39. Sonawalla S.B., Spillmann M.K., Kolsky A.R. et al. Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders // *J. Clin. Psychiatry.*— 1999.— Vol. 60.— P. 580—583.
 40. Stein D.J., Ahokas A.A., de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 2008.— Vol. 28.— P. 561—566.
 41. Van Ameringen M.A., Swinson R., Walker J.R. et al. A placebo-controlled study of sertraline in generalized social phobia // *Eur. Neuropsychopharmacol.*— 2000.— Vol. 10.— P. 335.
 42. Van der Kolk B.A., Dreyfus D., Michaels M. et al. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder // *J. Clin. Psychiatry.*— 1994.— Vol. 55.— P. 517—522.
 43. Wade A.G., Lepola U., Koponen H.J. et al. The effect of citalopram in panic disorder // *Br. J. Psychiatry.*— 1997.— Vol. 179.— P. 549—553.
 44. Weiller E., Bisslerbe J.C., Boyer P. et al. Social phobia in general health care: an unrecognized undertreated disabling disorder // *Br. J. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 168.— P. 169—174.
 45. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et al. The crossnational epidemiology of panic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.*— 1997.— Vol. 54.— P. 305—309.
 46. Wittchen H.U., Zhao S., Kessler R.C., Eaton W.W. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey // *Arch. Gen. Psychiatry.*— 1994.— Vol. 51.— P. 355—364.
 47. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research.— WHO: Geneva, 1993.— 263 p.
 48. Zuckerman M., Joireman J., Kraft M., Kuhlman D.M. Where do motivational and emotional traits fit within three factor models of personality? // *Personality and Individual Differences.*— 1999.— Vol. 26.— P. 487—504.

О.О. ХАУСТОВА

Тривожні розлади: причини, симптоми, діагностика, лікування

Висвітлено питання діагностики і лікування тривожних розладів. Подано детальну характеристику груп лікарських препаратів, які застосовують при їх лікуванні. Обґрунтовано раціональний вибір препаратів залежно від виду тривожного розладу.

Ключові слова: тривожні розлади, симптоми, лікування.

Ye.A. KHAUSTOVA

Anxiety disorders: causes, symptoms, diagnosis, treatment

The article deals with diagnosis and treatment of anxiety disorders. Detailed description of drug groups used of treatment of anxiety disorders is given, rational choice of drugs depending on type of anxiety disorders is substantiated.

Key words: anxiety disorders, symptoms, treatment.



Е.И. СЛЫНЬКО, А.М. ЗОЛОТОВЕРХ, А.И. ТКАЧ

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

Хирургическое лечение спинальных дуральных ликворных фистул

Приведен собственный опыт лечения 10 больных со спинальной ликворной фистулой, расположенной в дуральном вывороте сегментарного корешка в грудном и поясничном отделах позвоночника. Больным выполнено открытое микрохирургическое вмешательство, место фистулы ушито и заклеено. После операции отмечено значительное улучшение: исчезновение головной боли, полный регресс неврологической симптоматики у всех больных. Спонтанные ликворные фистулы могут быть причиной внутричерепной гипотензии. Оптимальным методом лечения для таких больных является открытое микрохирургическое выключение фистулы.

Ключевые слова: ликворная гипотензия, фистула, хирургическое лечение.

Дуральные ликворные фистулы представляют собой редкую патологию, характеризующуюся нарушением целостности арахноидальной и дуральной оболочек с просачиванием спинномозговой жидкости за пределы дуральной оболочки [1]. Это приводит к хроническому снижению ликворного давления и появлению разнообразной неврологической симптоматики. Диагностика такого вида фистул крайне сложна, требует специального подхода, но самое главное — клинического предположения о дуральной фистуле [2].

Эта патология описана совсем недавно, и до настоящего времени не определены ни алгоритм ее диагностики, ни хирургическая тактика. Полностью отсутствуют работы, касающиеся изучения отдаленных результатов лечения дуральных ликворных фистул [3].

Цель исследования — разработать тактику лечения больных с такой редкой патологией, как спонтанные ликворные фистулы.

Материалы и методы

Изучены данные, полученные при анализе результатов обследования, хирургического лечения, клинических результатов у 10 больных со спонтанными ликворными фистулами, оперированными в Институте нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова в период с 2001 по 2011 г. У 5 из них фистулы

выявлены в верхнегрудном отделе (Th1—Th6), у остальных — в нижнегрудном и поясничном (Th7—L5) отделах. Всем больным выполнена пластика и герметизация фистулы. На контрольных снимках оценивали радикальность проведенного оперативного вмешательства.

Результаты

Всем больным проведено открытое микрохирургическое вмешательство, место фистулы ушито и заклеено. После операции у всех больных отмечено значительное улучшение: исчезновение головной боли, полный регресс неврологической симптоматики.

Приводим пример хирургического лечения спонтанной дуральной фистулы. Больная, 36 лет, жаловалась на головные боли, общую слабость, умеренную слабость нижних конечностей, боли в грудной клетке. Данная симптоматика сохранялась около 12 лет, с непродолжительными ремиссиями. Консервативное лечение результатов не приносило.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы, шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника, убедительной нейрохирургической патологии не было. При функциональной рентгенографии всех отделов позвоночника нестабильности не выявлено. У нас возникло клиничес-

кое предположение о хронической ликворной гипотензии и дуральной ликворной фистуле. В связи с этим больной проведена люмбальная пункция, введен Омнипак в дозе 10 мл и через 40 мин проведена компьютерная томография (КТ) головы, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника.

На уровне Th11 слева выявлена дуральная ликворная фистула (рис. 1).

Ликвор просачивался сквозь дуральный выворот корешка Th11 слева и накапливался возле корешка Th11, очевидно, в дальнейшем всасываясь в эпидуральные и паравертебральные пространства. Данная патология была причиной ликворной гипотензии.

Больной проведено открытое микрохирургическое оперативное вмешательство. Выполнена гемиламинэктомия Th11—Th12 слева, фасетэктомия Th11—Th12. Обнаружено место, где ликвор проникал сквозь дуральный выворот корешка Th11 (рис. 2).

На дуральный выворот корешка наложено 4 микрохирургических шва, и таким образом место фистулы ушито. Затем швы герметизированы клеем и укрыты гемостатической губкой (рис. 3).

Клинически на 2-е—3-и сутки после операции больная отметила улучшение: исчезли головные боли, восстановилась сила в нижних конечностях, исчезли боли в грудной клетке. Через 12 суток пос-

ле оперативного вмешательства больной проведена контрольная КТ-миелография. Выполнена люмбальная пункция, введен Омнипак в дозе 10 мл и через 40 мин проведена КТ грудного отдела позвоночника. Следов выхода Омнипака с ликвором не выявлено (рис. 4), что позволило констатировать полное выключение дуральной ликворной фистулы.

Через 4 мес, при повторном клиническом осмотре, состояние больной было стабильным, отмечен полный регресс головных болей, общей слабости, слабости нижних конечностей, боли в грудной клетке.

Обсуждение

Истинная частота дуральных ликворных фистул не известна, так как во многих случаях они протекают практически бессимптомно. Частоту этих фистул не исследовали, поскольку описаны они сравнительно недавно, в начале этого тысячеле-

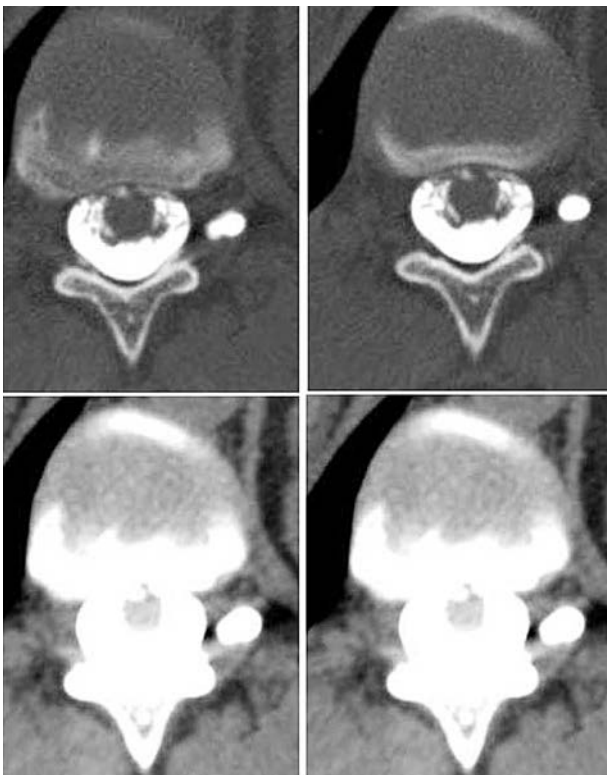


Рис. 1. КТ-миелография. Уровень Th11—Th12. Ликвор просачивается сквозь дуральный выворот корешка Th11 слева и накапливается возле корешка Th11

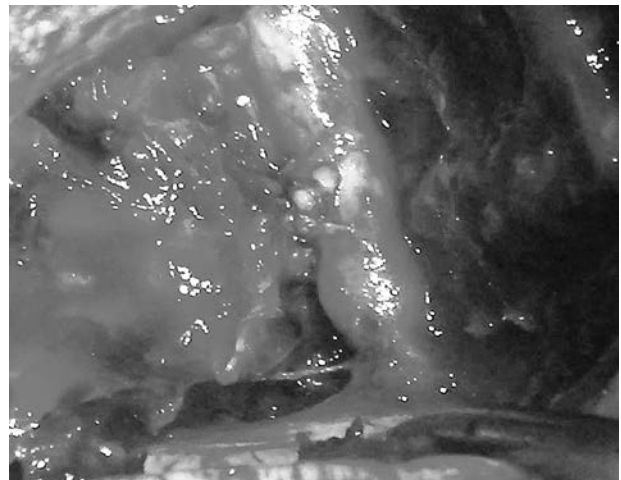


Рис. 2. Интраоперационный снимок. Выполнена гемиламинэктомия Th11—Th12 слева, фасетэктомия Th11—Th12. Видно место, где ликвор проникает сквозь дуральный выворот корешка Th11

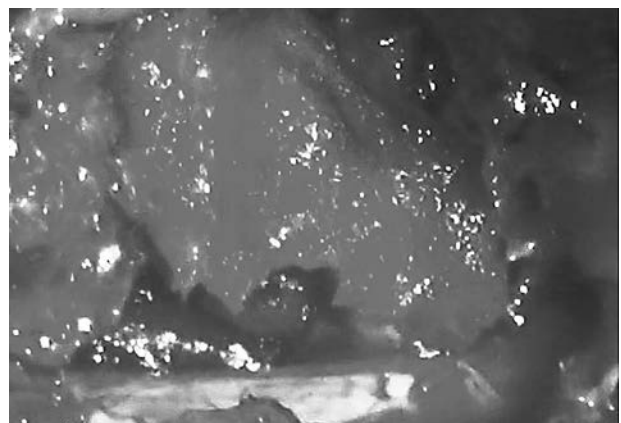


Рис. 3. Интраоперационный снимок. На дуральный выворот корешка наложено 4 микрохирургических шва. Затем швы герметизированы клеем и укрыты гемостатической губкой



Рис. 4. Контрольна КТ-миелографія. Уровень Th11—Th12. Следов выхода Омнипака с ликвором не выявлено

тия. По различным примерным оценкам, их частота составляет от 1 до 3 случаев на 1 000 000 населения [4].

До настоящего времени истинная природа ликворных фистул остается дискуссионной. Некоторые авторы сообщают о травматической природе ликворных фистул, однако в анамнезе у многих больных нет убедительных данных о травматических повреждениях. Ряд теорий связывают их с нарушением структуры соединительной ткани, вследствие чего пульсационная ликворная волна растягивается и в конечном итоге прорывает твердую мозговую оболочку, что приводит к просачиванию ликвора за ее пределы [5].

Существуют также теории нарушения эмбрионального развития, связывающие эту патологию со спинальным дизрафизмом [5].

Диагностика упомянутых фистул крайне сложна. Клиническое предположение о фистуле может возникнуть только при наличии симптоматики хронической ликворной гипотензии. Однако ликвор-

ные фистулы не визуализируются при стандартном МРТ-исследовании и обычном КТ. Предположить наличие дуральной ликворной фистулы помогают МРТ-снимки головы, характерные для хронической ликворной гипотензии (диффузное накопление Магневиста в твердой мозговой оболочке, дислокация каудально ствола головного мозга, «щелевидные» боковые желудочки). Учитывая, что МРТ-исследование с Магневистом проводится нечасто при первичном МРТ-исследовании, такие фистулы зачастую пропускают [1, 2, 6].

Недавно описана методика с введением фибринового клея интратекально. Однако ее эффективность до настоящего времени остается низкой. Эффективность такого метода заклеивания зависит от многих факторов, включая интенсивность ликворного тока через фистулу, количества и качества введенного клея и т. д. [4, 7].

Открытое микрохирургическое лечение фистул сложное. Требуется точная идентификация места фистулы. Зачастую не удается перевязать твердую мозговую оболочку в месте истечения ликвора, необходимо накладывать швы на твердую мозговую оболочку, клеить место, где наложены швы, или проводить пластику твердой мозговой оболочки [2, 3, 6, 8].

В случае полного хирургического выключения фистулы у больных наступает полное выздоровление. Однако эффективность хирургического выключения составляет от 50 до 80 %, что требует послеоперационного контроля в виде КТ-миелографии [1, 4, 5, 9].

Выводы

Спинальные дуральные ликворные фистулы являются редкой, малоизвестной патологией. Часто они протекают бессимптомно, однако могут проявляться целым рядом симптомов, включая головную боль, боль в спине, симптомами радикулопатии и миелопатии. Обычная магнитно-резонансная томография малоинформативна в их диагностике, однако КТ-миелография диагностически значима. Эффективность применения фибринового клея в лечении дуральных ликворных фистул до настоящего времени не доказана. В то же время тщательное хирургическое выключение фистулы приносит полное клиническое излечение.

Литература

1. Dillo W., Hollenhorst J., Brassel F. et al. Successful treatment of a spontaneous cervical cerebrospinal fluid leak with a CT guided epidural blood patch // *J. Neurol.*— 2002.— Vol. 249, N 2.— P. 224—225.
2. Franzini A., Zekaj E., Messina G. et al. Intracranial spontaneous hypotension associated with CSF cervical leakage successfully treated by lumbar epidural blood patch // *Acta Neurochir. (Wien).*— 2010.— Vol. 152, N 11.— P. 997—999.
3. Fujimaki H., Saito N., Tosaka M. et al. Cerebrospinal fluid leak demonstrated by three-dimensional computed tomographic myelography in patients with spontaneous intracranial hypotension // *Surg. Neurol.*— 2002.— Vol. 58, N 3—4.— P. 280—284.
4. Inamasu J., Nakatsukasa M. Blood patch for spontaneous intracranial hypotension caused by cerebrospinal fluid leak at C1—2 // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2007.— Vol. 109, N 8.— P. 716—719.
5. Liu F.C., Fuh J.L., Wang Y.F., Wang S.J. Connective tissue disorders in patients with spontaneous intracranial hypotension // *Cephalalgia.*— 2011.— Vol. 31, N 6.— P. 691—695.

6. Morgan J.T., Scumpia A.J., Johnson A.A., Schneider S.J. Case report: spontaneous intracranial hypotension in association with the presence of a false localizing C1-C2 cerebrospinal fluid leak // *Surg. Neurol.*— 2008.— Vol. 70, N 5.— P. 539—543.
7. Schievink W.I., Jacques L. Recurrent spontaneous spinal cerebrospinal fluid leak associated with «nude nerve root» syndrome: case report // *Neurosurgery.*— 2003.— Vol. 53, N 5.— P. 1216—1218.
8. Trentman T.L., Chan C.E., Patel N.P. et al. Refractory headaches due to multilevel thoracic cerebrospinal fluid leaks // *Pain Pract.*— 2008.— Vol. 8, N 5.— P. 394—398.
9. Watanabe K., Hashizume K., Kawaguchi M. et al. Fluoroscopically guided epidural blood patch with subsequent spinal CT scans in the treatment of spontaneous cerebrospinal fluid hypovolemia // *J. Neurosurg.*— 2011.— Vol. 114, N 6.— P. 1731—1735.

Є.І. СЛИНЬКО, А.М. ЗОЛОТОВЕРХ, А.І. ТКАЧ

Хірургічне лікування спонтанних спінальних дуральних лікворних фістул

Наведено власний досвід лікування 10 хворих зі спінальною лікворною фістулою, розташованою на дуральному вивороті сегментарного корінця в грудному і поперековому відділах хребта. Хворим виконано відкрите мікрохірургічне втручання, місце фістули ушито і заклеєно. Після операції спостерігали значне поліпшення: зникнення головного болю, повний регрес неврологічної симптоматики у всіх хворих. Спонтанні лікворні фістули можуть бути причиною внутрішньочерепної гіпотензії. Оптимальний метод лікування для таких хворих — відкрите мікрохірургічне виключення фістули.

Ключові слова: лікворна гіпотензія, фістула, хірургічне лікування.

Ye.I. SLYNKO, A.M. ZOLOTOVERKH, A.I. TKACH

Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid fistula

We present our own experience in treating patients with spinal cerebrospinal fluid fistula located in the dural inversion of segmental spinal roots in the thoracic and lumbar spine. Patients underwent open microsurgical intervention, sutured fistula site and glued. After surgery, an improvement was observed in all 10 patients: the disappearance of headaches, complete regression of neurological symptoms. Spontaneous cerebrospinal fluid fistula may be the cause of intracranial hypotension. The optimal treatment for these patients is an open microsurgical cut off the fistula.

Key words: cerebrospinal fluid hypotension, fistula, surgical treatment.



П.А. ХАЙТОВ¹, И.Т. ТРУБАЧЁВА²,
И.В. СЫСЕНКО¹, Н.И. КОПТЕЛОВ¹

¹ Днепропетровская областная клиническая
больница им. И.И. Мечникова

² КУ «Днепропетровский областной клинический центр
кардиологии и кардиохирургии» Днепропетровского
областного совета

Опыт применения Нейровитана в комплексном лечении вертеброгенных радикулопатий пояснично-крестцового отдела позвоночника

Цель — оценить эффективность перорального и парентерального способов введения витаминов группы В в комплексном лечении больных с вертеброгенным болевым синдромом пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Материалы и методы. Проведено клиничко-неврологическое обследование 99 больных (60 женщин, 39 мужчин) в возрасте от 29 до 63 лет с дискогенными радикулопатиями пояснично-крестцового отдела позвоночника на фоне остеохондроза. Больные распределены методом случайного отбора на три группы. Пациенты 1-й группы с лечебной целью получали Нейровитан по 1 таблетке 4 раза в сутки в комплексе с другими патогенетически обоснованными препаратами (анальгетики, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные, противоотечные, антигистаминные). Пациентам 2-й группы вместе с традиционной терапией назначали парентерально витамины группы В (В₁ — 50 мг, В₆ — 50 мг, В₁₂ — 1 мг). Больные 3-й группы вместе со стандартной терапией получали комплексный инъекционный препарат, содержащий витамины В₁ (100 мг), В₆ (100 мг), В₁₂ (100 мкг), внутримышечно 1 раз в сутки в течение 6 дней с последующим назначением таблетированного препарата по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Результаты. Установлена эффективность применения комплексного поливитаминового препарата Нейровитан в лечении дискогенных радикулопатий, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями поясничного отдела позвоночника. Показано отсутствие достоверных преимуществ введения парентеральных форм витаминов группы В по сравнению с таблетированными.

Выводы. Количественный и качественный состав препарата Нейровитан, неинвазивный пероральный способ применения обосновывают предпочтительность использования данного препарата в комплексном лечении вертеброгенных радикулопатий при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника.

Ключевые слова: вертеброгенные радикулопатии пояснично-крестцового отдела позвоночника, Нейровитан, витамины группы В.

Большая распространенность заболеваний периферической нервной системы в мире и в частности в Украине, а также расширение знаний об этиологии и патогенезе вертеброневрологических расстройств обусловили формирование нового направления в медицине — вертеброневрологии, развивающейся на стыке ортопедии, неврологии, нейрохирургии [4]. Каждый второй житель Украины периодически испытывает боли в спине. По частоте обращаемости за помощью вертеброгенная патология, вызывающая временную потерю

трудоспособности, уступает только респираторным инфекциям. В 2010 г. завершилась декада костно-суставной патологии, провозглашенная ВОЗ. Акцент был сделан на исследованиях, изучающих этиологию и патогенез вертеброгенной нозологии, внедрении комплексного подхода к терапии. Известно, что основной этиологический фактор развития вертеброгенной патологии в поясничном отделе позвоночника — это остеохондроз. За последние десятилетия прослеживается четкая тенденция к омоложению данного состояния, которое

по суті являється дегенеративно-дистрофічним процесом, первично виникаючим в міжпозвоночному диску з наступним вовлеченням позвоночно-двигательних сегментів, зв'язочного апарату тел позвонків. Виникають структурні змінення як пульпозного ядра диска, так і фіброзного кільця. Диск втрачає жидкість, знижується його тургор, щільність, відбувається зменшення висоти і збільшення діаметра диска, виникають протрузії, а при руйнуванні фіброзного кільця — грижі міжпозвоночних дисків. Раздраження синіввертебрального нерва Льюїса і рецепторів зв'язочного апарату позвонка, вторинний артроз позвонкових суглобів стають джерелом хронічного болю і інших рефлексорних синдромів. При переважно задній локалізації випячування дисків створюються умови для компресії, натягнення спинномозгових нервів і судин, кровопостачаючих їх. Як наслідок — виникає набряк оболонки нерва, часто — його ішемія з явищами сегментарної демієлінізації і періаксональних змін. При компресійних синдромах виникають явища неврологічного дефіциту внаслідок впадіння функцій спинномозгового корешка. Процеси дисциркуляції посилюються при розвитку ексудативної і периваскулярної набряку в з'єднательній тканині, оточуючій спинномозгові корешки. Крім того, подразнення, розтягнення або здавлення корешка призводить до асептичного запалення, впливу медіаторів запалення на рецептори з'єднательної тканини периневральних і твердої мозкової оболонки.

Серед етіологічних факторів розвитку остеохондрозу як дегенеративно-дистрофічного процесу найбільш актуальними є локальні і загальні перевантаження позвоночно-двигательних сегментів, гіподинамія. Сприяють або є сприятливою ґрунтою для розвитку дегенеративно-дистрофічних змін можуть супроводжувати захворювання — травми. Особливу роль грає спадковий фактор, особливості формування опорно-двигательного апарату, особливості локомоторного стереотипу функціонування м'язів. Визначену роль в клінічній картині неврологічних проявів остеохондрозу як джерела болю в спині грають міофасціальні синдроми, остеоартроз (патологія дугоотростчатих, так званих фасеточних суглобів з розвитком в них явищ сублюксації) [11, 14, 15].

В своїй роботі ми користуємося клінічною класифікацією патології периферическої нервової системи (в тому числі вертеброгенного генезу) Всесоюзної проблемної комісії по захворюванням периферическої нервової системи (1982—1984), яка залишається прийнятною до цих пор, а також міжнародною класифікацією хвороби.

При встановленні діагнозу неврологічних ускладнень патології позвонка необхідна диференціація інших причин болю і неврологічної симптоматики (специфічні і неспецифічні ураження новоутворень (як первинні, так і метастатичні процеси, травми, компресійні переломи при остеопорозі, порушення спинного кровообігу)) [14, 15].

Хворі поступають в відділення вертеброневрології як терміново (при наявності показань), так і в плановому порядку після проходження стандартних досліджень і рентгенографії відповідного відділу позвонка. По показанням проводять спіральну і магнітно-резонансну томографію, електроміографію.

Як відомо, найбільш частим ускладненням остеохондрозу позвонка є радикулопатія переважно попереково-крестцової і шийної відділів. Тому основна маса пацієнтів відділення вертеброневрології і периферическої нервової системи — це хворі з вертеброгенними корешковими ураженнями. Згідно з стандартами лікувального процесу ми використовуємо анальгетики, неспецифічні протизапальні препарати, дегідротанти, міорелаксанти, ферментативні засоби, хондропротектори, судинні препарати, засоби, покращують метаболізм і проведення імпульсів по нервовим стовбам, антидепресанти, а також використовуємо вітамінотерапію для впливу на обмінні процеси в периферическій нервовій системі, активізації репаративно-відновительних процесів. Особливо актуальним при призначенні вітамінотерапії є використання препаратів групи В в силу їх нейротрофічного впливу, антиоксидантного і імуномодулюючого ефекту, їх участя в обміні нейромедіаторів [5, 9, 10, 12]. Крім того, вітаміни групи В застосовують як в гостру фазу захворювання для боротьби з вираженим болем синдромом, так і в хронічну, при розвиваючійся міофасціальних проявах. Їх терапевтична цінність підтверджується клінічними даними і результатами електроміографії [3, 9].

В нашій лікувальній практиці велику ефективність показали препарати, в яких оптимально сбалансований комплекс вітамінів групи В. Одним з таких лікувальних засобів є препарат Нейровітан, в склад якого входять вітаміни В₁, В₂, В₆, В₁₂ в оптимальних терапевтичних дозах. Додавання ліпоєвої кислоти в вигляді жирорастворимого комплексу з вітаміном В₁, з збереженням їх властивостей, є одним з переваг Нейровітану. Так, одна таблетка Нейровітану містить: октотіаміна (вітамін В₁) — 25 мг, рибофлавіна (вітамін В₂) — 2,5 мг, піридоксина (вітамін В₆) — 40 мг, ціанокобаламіна (вітамін В₁₂) — 250 мкг. Нейровітан посилює дію

антидепрессантов, актуальних при хроническом течении заболевания, повышает резерв организма при физических и эмоциональных перегрузках, препятствует развитию астенического синдрома. Препарат высокоактивен вследствие влияния на метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, белков, ферментов, медиаторов. Имеет существенное влияние на нейротрофические процессы, является антиоксидантом, нейромодулятором, оптимизирует нейромышечную передачу. Подобные свойства препарата трудно переоценить при лечении полинейропатий различного генеза, особенно диабетической и токсической.

В последнее время опубликовано большое количество методических рекомендаций по использованию Нейровитана для лечения других неврологических и эндокринных заболеваний [2, 6, 8, 18, 23]. В нашей клинике имеется большой опыт по применению Нейровитана, начиная с 1998 г. В специализированном областном центре третичного уровня оказания медицинской помощи большая доля больных с выраженными проявлениями неврологического дефицита, болевым синдромом, в лечении которых применяют в основном инъекционные формы и инфузии. В этих условиях очень важна возможность применения эффективного комплексного препарата группы В в таблетированном виде.

Цель исследования — оценить эффективность перорального и парентерального способов введения витаминов группы В в комплексном лечении больных с вертеброгенным болевым синдромом пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Материалы и методы

Проведено клиничко-неврологическое обследование 99 больных (60 женщин, 39 мужчин) в возрасте от 29 до 63 лет с дискогенными радикулопатиями поясничного отдела позвоночника на фоне остеохондроза. Больные были распределены методом случайного отбора на три группы. 1-ю группу составили 20 женщин и 13 мужчин в возрасте от 30 до 52 лет, 2-ю группу — 18 женщин и 15 мужчин в возрасте от 29 до 63 лет, 3-ю группу — 22 женщины и 11 мужчин в возрасте от 30 до 58 лет. С целью лечения больных 1-й группы был назначен Нейровитан по 1 таблетке 4 раза в сутки в комплексе с другими патогенетически обоснованными препаратами (анальгетики, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные, противоотечные, антигистаминные). Пациентам 2-й группы наряду с традиционной терапией назначали парентерально витамины группы В: В₁ (50 мг) — в первый день лечения, В₆ (50 мг), В₁₂ (1 мг) — на следующий день. Такое чередование введения витаминов продолжали на протяжении всего курса лечения. Больные 3-й группы совместно со стандартной терапией получали комплексный инъекционный препарат,

содержащий витамины В₁ (100 мг), В₆ (100 мг), В₁₂ (100 мкг) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 6 дней с последующим назначением таблетированного препарата по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Пациенты в группах были подобраны по выраженности клинических проявлений патологий спинномозговых корешков. Длительность стационарного лечения во всех группах составила 11—13 суток.

Больным проведены спиральная (60 %) и магнитно-резонансная (40 %) томография. На догоспитальном этапе все пациенты прошли общие лабораторные исследования. Клиничко-неврологическое обследование выполнено до и во время госпитализации. При необходимости больные были осмотрены другими специалистами, по показаниям проведена функциональная рентгенография. Исключены другие этиологические факторы.

Для объективизации болевого синдрома и эффективности применяемого лечения использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), шкалу вербальных оценок (ШВО), опросник боли Мак-Гилла и опросник Роланда — Морриса [20—22].

ВАШ представляет собой отрезок длиной 10 см, который градуирован по 2 см, где 0 — точка отсутствия боли, 2 см — слабая боль, 4 см — умеренная, 6 см — выраженная, 8 см — резко выраженная, 10 см — невыносимая. У пациентов всех групп боль оценена по ВАШ не менее 4 см.

Ограничения двигательной активности оценивали по опроснику Роланда — Морриса, состоящему из 18 вопросов, определяющих степень нарушения жизнедеятельности больных в связи с болевым синдромом. По субъективной оценке больного определяют его состояние на момент проведения обследования по таким градациям: утвердительные ответы на 7 вопросов свидетельствовали об умеренном изменении качества жизни, на 8—12 вопросов — о выраженном нарушении жизнедеятельности, на 13—18 — о резко выраженном.

Опросник Мак-Гилла позволяет дать качественную характеристику боли [22]. Вербальные определения качества боли разделены на 20 субшкал, которые образуют 3 главные шкалы: 1-я шкала (1—13) характеризует боль на сенсорном уровне, 2-я (14—18) — на эмоциональном, 3-я шкала (19—20) регистрирует выраженность боли. Больной должен уточнить, какая характеристика боли соответствует его ощущениям. Эта шкала позволяет определить сенсорную, эмоциональную и количественную составляющую болевого синдрома.

С помощью ШВО оценивали интенсивность боли в баллах: 0 баллов — боль отсутствует; 1 балл — слабая боль при движениях; 2 балла — слабая боль в состоянии покоя и умеренная боль при движениях; 3 балла — умеренная боль в состоянии покоя и сильная боль при движениях; 4 балла — невыносимая боль.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ неврологического статуса пациентов всех клинических групп с острой дискогенной радикулопатией на фоне остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника показал, что у больных возникают жалобы в основном на боль в пояснице с иррадиацией по соответствующему дерматому нижней конечности, усиливающуюся при движениях, ходьбе, осевой нагрузке, кашле, чихании (вследствие повышения внутрибрюшного давления). Как правило, это сопровождается ощущением онемения ноги. Объективно выявляли той или иной степени мышечно-тонический синдром, ограничение объема движения в поясничном отделе из-за болей, симптомы натяжения, рефлекторные нарушения. Имели место вегето-сосудистые проявления. В 80 % случаев отмечено поражение корешков L5, S1, в остальных случаях — корешка L4. Болевой синдром зачастую был акцентирован в ночное время. При поражении корешка L5 имела место сохранность рефлексов на конечности, с возникновением слабости разгибателей стопы и большого пальца. Зачастую у больных формировался анталгический гомолатеральный или гетеролатеральный сколеоз.

Анализ результатов обследования пациентов до лечения (таблица) показал, что у больных всех клинических групп характер и выраженность боли, ограничение жизнедеятельности были сопоставимы, боль характеризовалась как выраженная или значительно выраженная (по ВАШ и ШВО). По данным опросника Мак-Гилла, большинство больных отмечали пекущую, стреляющую боль, значительно усиливающуюся при ходьбе, что сопровождалось двигательными ограничениями.

После проведения лечения у больных всех трех клинических групп отмечено улучшение состояния, существенное уменьшение болевого синдрома, регресс мышечно-тонической симптоматики, ос-

лабление нарушений чувствительности. Изменения показателей болевого синдрома (согласно опроснику Мак-Гилла, ВАШ и ШВО) позволили пациентам увеличить двигательную активность, улучшить жизнедеятельность (по данным опросника Роланда — Морриса).

Таким образом, у больных с вертеброгенными поражениями спинномозговых корешков при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника установлен существенный терапевтический эффект препарата Нейровитан в составе комплексного лечения. Положительный результат имела также терапия инъекционными формами витаминов группы В и комплексным инъекционным препаратом. Большей эффективности парентерального введения препаратов витаминов группы В по сравнению с комплексным инъекционным препаратом не выявлено.

Несмотря на достаточно высокую эффективность применения разных форм витаминов группы В, преимуществом Нейровитана является то, что составляющие поливитаминового комплекса заключены в микрокапсулы (что не позволяет им вступать во взаимодействие друг с другом), которые хорошо всасываются слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. Важным также является наличие в препарате соединения тиамин и тиоктовой кислоты — октотиамин [16]. Препарат Нейровитан хорошо переносился больными. Аллергических реакций и побочных эффектов не наблюдали. Кроме того, отсутствовал риск постинъекционных осложнений у пациентов.

Выводы

Применение комплексного поливитаминового препарата Нейровитан показано в лечении дискогенных радикулопатий, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями поясничного отдела позвоночника, что способствует регрес-

Т а б л и ц а

Показатели болей и их динамика у пациентов с острой дискогенной радикулопатией на фоне остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника до и после лечения

Метод исследования	Нейровитан + традиционная терапия		Витамины группы В + традиционная терапия		Комплексный инъекционный препарат, содержащий витамины В ₁ , В ₆ , В ₁₂ , + традиционная терапия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ВАШ, см	7,34 ± 0,13	2,43 ± 0,16*	7,54 ± 0,21	3,33 ± 0,11*	7,29 ± 0,23	2,13 ± 0,15*
ШВО, баллы	3,96 ± 0,09	2,11 ± 0,07*	3,81 ± 0,11	2,15 ± 0,06*	3,87 ± 0,11	2,33 ± 0,09*
Опросник Мак-Гилла, баллы	19,72 ± 0,46	5,14 ± 0,53*	19,38 ± 0,41	7,12 ± 0,35*	19,46 ± 0,57	6,23 ± 0,27*
Опросник Роланда — Морриса, баллы	11,75 ± 0,24	7,33 ± 0,32*	11,56 ± 0,28	7,22 ± 0,19*	11,97 ± 0,45	7,24 ± 0,33*

* Достоверность различий по критерию Стьюдента до и после лечения ($p < 0,001$).

су болевого синдрому, зменшенню неврологічного дефіциту, удосконаленню двигальних функцій та оптимізації життєдіяльності пацієнта (по даним ВАШ, ШВО, опросників Маг-Гілла та Роланда — Морріса).

Отсутствуют достоверные преимущества введения парентеральных форм витаминов группы В по сравнению с таблетированными.

Особенности молекулярной структуры Нейровитана и отсутствие постинъекционного риска его применения делают его более предпочтительным в комплексном лечении вертеброгенных радикулопатий при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. Применение препарата не сопровождалось аллергическими реакциями и побочными эффектами.

Література

1. Витамины группы В. Экспертное заключение по токсикологическим исследованиям / Международный Центр фармакологических исследований (МЦФИ).— Амман, Иордания.
2. Волошина Н.П., Григорова И.А., Богданова И.В. Использование препарата Нейровитан в современных схемах лечения неврологических заболеваний: Метод. рекомендации.— К., 2003.— 20 с.
3. Головченко Ю.И., Калишук-Слободин Т.М., Клименко О.В. и др. Новые подходы к применению витаминов группы В в комплексном лечении заболеваний периферической нервной системы // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 1.— С. 17—20.
4. Жданова М.П., Голубчиков М.В., Мищенко Т.С. Состояние неврологической службы в Украине в 2006 г. и перспективы развития.— Харьков, 2007.— 24 с.
5. Киричек Л.Т. Фармакология витаминов // Междунар. мед. журн.— 2001.— № 4.— С. 97—104.
6. Кравчук Н.О., Земляничина О.В., Козаков О.В. Использование препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринных заболеваниях: Метод. рекомендации.— К.; Харьков, 2004.— 16 с.
7. Кушнир Г.М., Могильников В.В., Корсунская Л.Л., Микляев А.А. Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике: Метод. рекомендации.— Симферополь, 2004.— 34 с.
8. Лукаш Н.В., Крючкова О.Н. Опыт лечения Нейровитаном диабетических полинейропатий // МЭЖ.— 2004.— № 4.— С. 43—44.
9. Луцкий И.С. Витамины группы В в клинической практике // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 2.— С. 113—122.
10. Луцкий И.С., Гончарова Я.А., Евтушенко С.К. и др. Сравнение эффективности инъекционных и таблетированных форм витаминов группы В при лечении полинейропатий // Междунар. неврол. журн.— 2009.— № 1 (23).— С. 35—38.
11. Мендель О.И., Никифоров А.С. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение // Рус. мед. журн.— 2006.— Т. 14, № 4.— С. 34—39.
12. Особенности фармакологии жирорастворимого соединения витамина В₁ октотиамина (обзор литературы) // Здоровье Украины.— 2009.— № 1—2.— С. 56—57.
13. Поворознюк В.В., Слюсаренко О.М. Нейрорубин при лечении острого и хронического болевого синдрома в нижнем участке спины // Укр. мед. журн.— 2006.— № 1.— С. 96—99.
14. Подчуфарова Е.В. Хронические боли в спине: патогенез, диагностика, лечение // Рус. мед. журн.— 2003.— Т. 11, № 25.— С. 1395—1401.
15. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология).— М.: МЕДпресс-информ, 2003.— 673 с.
16. Романенко А.В. Нейромодуляторная роль тиамин и его производных.— К.: Фитосоциоцентр, 1999.— 151 с.
17. Романовский В.Е., Синькова Е.А. Витамины и витаминотерапия.— Р-на-Д.: Феникс, 2000.— 318 с.
18. Фадеенко Г.Д. Эффективность нового комплексного витаминного препарата Нейровитан // Фармакол. вестн.— 1997.— № 4.— С. 44—46.
19. Хабитов Ф.А. Клиническая неврология позвоночника.— Казань, 2001.— 472 с.
20. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: Руководство для врачей и научных работников / Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой.— М.: Антидор, 2002.— 439 с.
21. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods // Pain.— 1975.— P. 277—279.
22. Melzack R. The short — form McGill Pain Questionnaire // Pain.— 1987.— N 30.— P. 191—197.
23. Nacano M. Clinical Experience with Neurovitan // Нейровитан (информация для специалистов).— 2001.— Т. 11, ч. 2.— С. 3.

П.О. ХАЇТОВ, І.Т. ТРУБАЧОВА, І.В. СИСЕНКО, Н.І. КОПТЕЛОВ

Досвід застосування Нейровітану в комплексному лікуванні вертеброгенних радикулопатій попереково-крижового відділу хребта

Мета — оцінити ефективність перорального і парентерального способів введення вітамінів групи В у комплексному лікуванні хворих з вертеброгенним больовим синдромом попереково-крижового відділу хребта.

Матеріали і методи. Проведено клініко-неврологічне обстеження 99 хворих (60 жінок, 39 чоловіків) віком від 29 до 63 років з дискогенними радикулопатіями попереково-крижового відділу хребта на тлі остеохондрозу. Хворих методом випадкового відбору розподілено на три групи. Пацієнти 1-ї групи з лікувальною метою отримували Нейровітан по 1 таблетці 4 рази на добу в комплексі з іншими патогенетично обґрунтованими препаратами (анальгетики, міорелаксанти, нестероїдні протизапальні, протинабрякові, антигістамінні). Пацієнтам 2-ї групи разом з традиційною терапією застосовували парентерально вітамінні групи В (В₁ — 50 мг, В₆ — 50 мг, В₁₂ — 1 мг). Хворі 3-ї групи разом зі стандартною терапією отримували комплексний ін'єкційний препарат, який містив вітамінні В₁ (100 мг), В₆ (100 мг), В₁₂ (100 мкг) внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 6 днів з подальшим призначенням таблетованого препарату по 1 таблетці 2 рази на добу.

Результати. Встановлено ефективність застосування комплексного полівітамінного препарату Нейровітану в лікуванні дискогенних радикулопатій, зумовлених дегенеративно-дистрофічними змінами поперекового відділу хребта. Показано відсутність достовірних переваг введення парентеральних форм вітамінів групи В порівняно з таблетованими.

Висновки. Кількісний та якісний склад препарату Нейровітан, неінвазивний пероральний спосіб застосування роблять його привабливим для комплексного лікування вертеброгенних радикулопатій при остеохондрозі поперекового відділу хребта.

Ключові слова: вертеброгенні радикулопатії попереково-крижового відділу хребта, Нейровітан, вітаміни групи В.

P.A. KHAITOV, I.T. TRUBACHIOVA, I.V. SYSENKO, N.I. KOPELOV

The experience of Neurovitan application for complex treatment of vertebral radiculopathy in sacral segment of the vertebral column

Objective – to assess the efficacy of enteral and parenteral introduction of vitamins B in complex treatment for patients with vertebral painful syndrome in sacral segment of the vertebral column.

Methods and subjects. The neurological examination of 99 patients (60 females and 39 males) aged 29–63 years was carried out. They presented with discogenic radiculopathy of sacral segment against the background of osteochondrosis. Patients were randomly distributed into three groups. Patients of the first group were treated with Neurovitan: 1 pill 4 times a day in a complex with other pathogenically mediated medications (analgesic, neuromuscular relaxant, nonsteroid anti-inflammatory drugs, antihistamines). Patients of the second group were introduced vitamins B parenteral (B₁ – 50 mg, B₆ – 50 mg, B₁₂ – 1 mg) in complex with traditional therapy. Patients of the third group were given standard therapy with complex injections containing B₁ (100 mg), B₆ (100 mg), B₁₂ (100 mkg) intramuscular once a day during 6 days following pills administration: 1 pill twice a day.

Results. The efficacy of complex multivitamin preparation Neurovitan application for discogenic radiculopathy of sacral segment was proved. There was absence of evidenced advantages parenteral introduction of vitamin B in comparison with tablets.

Conclusions. Quantitative and qualitative composition of Neurovitan, non invasive enteral introduction evidence its advantages of application for complex treatment of vertebral radiculopathy of sacral segment against the background of osteochondrosis.

Key words: vertebral radiculopathy in sacral segment of the vertebral column, Neurovitan, vitamin B. □

Холинергический дефицит и возможности его коррекции в клинической неврологии

Тезисы докладов, прозвучавших в рамках сателлитного симпозиума компании CSC
«Роль холинергических систем в терапии заболеваний ЦНС» на XIV Международной конференции
«Возрастные аспекты неврологии» (18—20 апреля, Судак)

Применение холина альфосцерата на восстановительном этапе лечения ишемического инсульта

Профессор Т.С. Мищенко

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

Перенесенный мозговой инсульт повышает риск развития деменции в 4—12 раз. Немаловажную роль в развитии постинсультных когнитивных расстройств играет холинергическая недостаточность, которая развивается вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. Снижение концентрации ацетилхолина в структурах ЦНС приводит к ремоделированию синапсов, уменьшению плотности рецепторов, усилению нейродегенеративных процессов и прогрессированию когнитивной дисфункции.

Эффектом активации синтеза и высвобождения ацетилхолина обладает холина альфосцерат (Глиатилин) — нейропротектор, местом действия которого являются пресинаптические мембраны холинергических нейронов. Усиление синтеза ацетил- и фосфатидилхолина под действием холина альфосцерата приводит к восстановлению функциональной активности нейрональных мембран и увеличению их плотности, что создает оптимальные условия для синаптической передачи.

За рубежом накоплена солидная доказательная база эффективности холина альфосцерата при когнитивных расстройствах различного генеза — нейродегенеративного (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), сосудистого, смешанного, а также при постинсультной деменции. Общий вывод 14 исследований с участием более 4300 пациентов сводится к тому, что в лечении когнитивных нарушений Глиатилин не уступает по эффективности антихолинэстеразным препаратам и превосходит их по переносимости (F. Amenta и соавт., 2010).

Для изучения влияния Глиатилина на выраженность неврологического дефицита, повседневную

активность и когнитивные функции у пациентов в восстановительный период ишемического инсульта (ИИ) в Украине было спланировано и проведено исследование ЭПОХА (многоцентровое открытое исследование эффективности и переносимости холина альфосцерата). В исследование включили мужчин и женщин в возрасте 45—75 лет в период от суток до 12 мес после дебюта ИИ, подтвержденного с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томограммы головного мозга. Обязательные критерии включения — наличие умеренных когнитивных нарушений, оценка по шкале Rankin не ниже 1,5 балла и получение письменного информированного согласия на участие в исследовании. Всего было включено 255 пациентов, которые находились под наблюдением врачей-неврологов в клиниках Украины. Глиатилин назначали в дозе 1000 мг 1 раз в сутки внутримышечно в течение первых 14 суток, а затем по 400 мг (1 капсула) 2 раза в сутки курсом 2 мес как дополнение к базисной терапии инсульта. Оценка эффективности терапии в отношении функциональных исходов ИИ (восстановление или инвалидизация) проводили по индексу Barthel и шкале Rankin. Динамику когнитивных функций оценивали по краткому опроснику психического статуса (MMSE). Кроме того, оценивали влияние терапии на качество жизни больных с учетом степени выраженности субъективных и объективных клинико-неврологических проявлений по шкале общего клинического впечатления пациента, визуальной аналоговой шкале и опроснику SF-36.

В результате проведенной терапии по многим из оцениваемых параметров были получены ста-

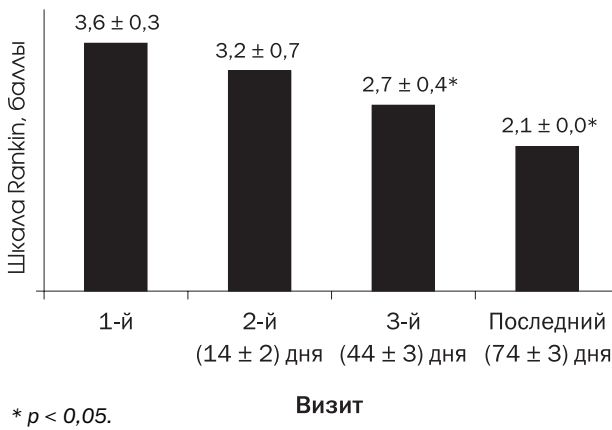


Рисунок. Уменьшение степени инвалидизации у пациентов с ИИ на фоне применения Глиатилина

статистически достоверные различия, которые подтвердили эффективность Глиатилина в отношении функциональных и когнитивных исходов ИИ.

На основании результатов исследования ЭПОХА сделаны следующие выводы:

1. Препарат Глиатилин, назначаемый в дозе 1000 мг внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 14 суток, затем по 400 мг (одна капсула) 2 ра-

за в сутки в течение 2 мес больным в восстановительный период ИИ, способствует ускорению восстановления неврологических функций и уменьшению степени выраженности объективной и субъективной неврологической симптоматики.

2. Терапевтические эффекты Глиатилина направлены на коррекцию нарушений высших корковых функций. Эти эффекты включают восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния больных и когнитивных функций, что повышает эффективность реабилитационных мероприятий.

3. Эффективность и безопасность препарата позволяют рекомендовать Глиатилин в дозе 1000 мг внутримышечно или внутривенно 1 раз в сутки на протяжении 14 суток, а затем по 400 мг (одна капсула) 2 раза в сутки в течение 2 мес для использования на этапе реабилитации после ИИ.

4. Курсовое применение Глиатилина у пациентов с ИИ позволяет восстановить способность к самообслуживанию, уменьшить степень инвалидизации пациентов, что положительно сказывается на качестве их жизни. Уменьшение степени инвалидизации у пациентов с ишемическим инсультом представлено на рисунке.

Опыт применения Глиатилина в клинической неврологии

Академик РАМН, профессор А.А. Скоромец

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Глиатилин — пресинаптический холинергический нейротропик, который проникает через гематоэнцефалический барьер и расщепляется в ткани головного мозга на холин и глицерофосфат. Свободный холин устраняет дефицит ацетилхолина, сопутствующий любой критической ситуации — инсульту, травме или деменции. Глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина — ключевого компонента мембраны нейронов.

Благодаря свойствам этих двух молекул Глиатилин восстанавливает связь между нейронами, нормализует их функцию и структуру, улучшает холинергическую нейротрансмиссию, защищает мозг от повреждения и улучшает состояние при когнитивных, сенситивных и двигательных расстройствах. Глиатилин не имеет себе равных по способности восстанавливать физиологический уровень ацетилхолина в головном мозге, при этом не оказывая побочных холинергических эффектов, так как не связывается с рецепторами ацетилхолина и не влияет на холинэстеразу.

Клинические эффекты Глиатилина в острый и восстановительный период инсульта хорошо изучены методами доказательной медицины. В многоцентровое плацебоконтролируемое исследование эффективности Глиатилина при остром инсульте GLIA, проведенное на базе 5 клинических центров России (2006—2010), были включены пациенты с острым инсультом и оценкой по шкале NIHSS 6—21 балл на момент госпитализации в стационар. Пациенты основной группы получали в дополнение к базисной терапии инсульта Глиатилин по следующей схеме:

1—15-е сутки — 2000 мг/сут парентерально,
16—30-е сутки — 1000 мг/сут парентерально,
31—90-е сутки — 800 мг/сут перорально.

Повторную клиническую оценку с использованием шкал NIHSS, Rankin, индекса Barthel, MMSE проводили на 30-е и 90-е сутки, диффузионно-взвешенную МРТ или КТ головного мозга — на 30-е сутки.

Основные результаты исследования представлены на рис. 1.

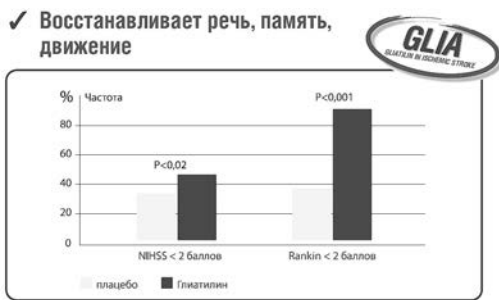


Рис. 1. Неврологический дефицит и способность к самообслуживанию на 90-е сутки лечения Глиатилином в исследовании GLIA (М.М. Одинак, И.А. Вознюк, М.Ф. Пирадов и др. // *Анналы неврологии.* — 2010. — Т. 4, № 1)



Рис. 2. Динамика объема ишемического повреждения мозга на фоне терапии Глиатилином в исследовании GLIA (М.М. Одинак, 2010)

Применение Глиатилина для лечения пациентов с ишемическим инсультом способствовало уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию. Кроме того, продемонстрирована способность препарата достоверно ограничивать размер очага ишемического повреждения мозга в первые 30 суток после дебюта инсульта (рис. 2).

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований позволяют обобщить эффекты Глиатилина. Препарат оказывает пробуждающее действие на больных, находящихся в сопоре и коме (В.Г. Амчславский и соавт., 1993; Д.А. Вшивков и соавт., 2001), повышает толерантность нейронов к ишемии (М.М. Одинак, И.А. Вознюк, 2001), усиливает репаративные процессы в очаге ишемии или травмы (С.Н. Янишевский, 2001), позитивно влияет на темп и степень восстановления речи, памяти, внимания, а также регресса двигательных нарушений у больных, перенесших инсульт (А.Б. Гехт, 2001).

Упомянутые эффекты Глиатилина нашли применение в следующих сферах:

- защита головного мозга от прогрессирующего повреждения в острый период инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ);

- восстановление движения и высших корковых функций (речь, память и др.) у пациентов, перенесших инсульт или ЧМТ;
- повышение уровня сознания пациента в анестезиологии и интенсивной терапии (в том числе на догоспитальном этапе);
- активизация сознания и когнитивных функций у пациентов с сосудистой и нейродегенеративной деменцией.

В докладе А.А. Скоромца прозвучали конкретные рекомендации по режимам терапии Глиатилином в разных клинических ситуациях. Для ограничения объема поражения мозга при инсульте или ЧМТ рекомендовано внутримышечное введение Глиатилина в дозе 1000 мг/сут. Для повышения уровня сознания пациента при сопоре и коме (пробуждающий эффект) Глиатилин следует вводить внутривенно медленно в дозе до 4000 мг/сут за 2—4 инъекции. Для восстановительного лечения пациентов, перенесших инсульт, ЧМТ, а также у больных дисциркуляторной энцефалопатией Глиатилин рекомендовано назначать перорально по 400 мг 2—3 раза в сутки в первой половине дня курсами по 3—6 мес (не менее 2 мес).

Коррекция холинергической недостаточности у пациентов с когнитивными нарушениями

Профессор Е.А. Статинова

Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького

Причины, вызывающие нарушения когнитивных функций, разнообразны: нейродегенеративные заболевания головного мозга, хроническая и острая цереброваскулярная недостаточность, тяжелые соматические и нейроинфекционные заболевания, травмы и

опухоли головного мозга, хронический алкоголизм и др. Однако механизм развития когнитивных нарушений всегда связан с холинергической недостаточностью. Холинергическая система принимает участие в поддержании уровня сознания, обеспечивает спон-

танную двигательную активность, регулирует эмоциональное поведение, память и волевые акты. Выраженность холинергических нарушений коррелирует со степенью деменции, гибелью нейронов, количеством сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков — морфологического субстрата деменции.

В настоящее время для лечения пациентов с когнитивными нарушениями применяют четыре группы препаратов.

1. Действующие на нейромедиаторные системы:
 - холиномиметики;
 - ингибиторы холинэстеразы;
 - предшественники ацетилхолина;
 - дофаминергические средства.
2. Нейрометаболического действия.
3. Влияющие на нейропластичность мозга.
4. С вазоактивным действием.

Холина альфосцерат (Глиатилин) обладает свойствами активатора холинергической нейротрансмиссии в ЦНС и рядом дополнительных нейрометаболических эффектов, что позволяет применять его при всех вариантах нарушений когнитивных функций.

На кафедре неврологии и медицинской генетики Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького проведено исследование влияния препарата Глиатилин на умеренные (легкие) когнитивные нарушения, обусловленные хронической церебральной ишемией. Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст 45—80 лет;
- исходная оценка по шкале MMSE не менее 24 баллов;
- диагноз хронической ишемии мозга I—II стадии с умеренными когнитивными нарушениями.

В исследование не включали пациентов с когнитивным дефицитом вследствие другого подтвержденного неврологического или психиатрического заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.).

Оценку когнитивных функций и неврологического дефицита в динамике проводили по MMSE, фрагменту шкалы деменции Матисса, шкалам

А.И. Федина, Векслера, таблицам Шульте на 1, 30 и 60-е сутки от начала терапии.

Глиатилин назначали с 1-х по 15-е сутки в дозе 1000 мг/сут парентерально, с 16-х по 60-е сутки — по 800 мг/сут перорально.

В исследование включено 46 мужчин и 30 женщин, средний возраст — $(61,1 \pm 4,5)$ года. В анамнезе у 28 % больных был ИИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА), у 9 % — инфаркт миокарда, у 11 % — сахарный диабет, у 7 % — мерцательная аритмия, у 79 % — артериальная гипертензия.

На фоне терапии Глиатилином отмечены клинически значимый регресс таких симптомов, как головная боль и головокружение, расширение двигательной активности больных, возврат инициативности и интереса к окружению. По сравнению с контрольной группой достоверно регрессировали такие проявления, как дезориентация, нарушение плавности и беглости речи, чтения и письма, высших корковых функций, а также очаговые неврологические расстройства по шкале А.И. Федина.

Общее время выполнения заданий по таблицам Шульте уменьшилось с 279 до 249 с (на 14 %; $p < 0,05$).

После 2 мес терапии отмечено достоверное улучшение когнитивных функций на 21,2 % по шкале MMSE ($p < 0,05$).

При оценке функции памяти по шкале Векслера обнаружено, что Глиатилин по сравнению с контрольной группой улучшает как непосредственное запоминание, так и долговременную память ($p < 0,05$).

Замеченные побочные эффекты не требовали отмены препарата.

Таким образом, Глиатилин — это безопасный препарат с хорошим профилем переносимости, что позволяет применять его в амбулаторной практике. Глиатилин оказывает модулирующее действие на когнитивную сферу, в частности улучшает функции памяти и внимания, что позволяет его рекомендовать пациентам с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Дисфункция центральных холинергических систем при старении и инсульте

Член-корреспондент НАМН Украины, профессор С.М. Кузнецова
 ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

При старении нарушения нейромедиаторных процессов в ЦНС, в частности холинергической трансмиссии, создают фундамент для развития цереб-

роваскулярной, нейродегенеративной и психической патологии, а направленное фармакологическое воздействие на нейромедиаторные системы

мозга является важнейшим направлением фармакотерапии в гериатрической неврологии. По мере старения происходит дегенерация мембран холинэргических нейронов, уменьшается количество холинэргических нейронов в гиппокампе, снижаются активность ферментов синтеза ацетилхолина и содержание холина в ЦНС. Эти изменения лежат в основе возрастзависимой когнитивной дисфункции, поведенческих (раздражительность, агрессия, нарушение цикла «сон — бодрствование») и эмоциональных (депрессия, тревожность) нарушений. Подобные процессы, только в ускоренном варианте, происходят при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Препарат Глиатилин открывает новые возможности коррекции холинэргического дефицита. В отечественной и зарубежной научной литературе описано множество механизмов его действия и клинических эффектов. Глиатилин стабилизирует мембраны холинэргических нейронов, повышая содержание в них фосфатидилхолина и снижая активность фермента лизофосфолипазы (K.J. D'Orlando, 1998). В гиппокампе и стриатуме Глиатилин повышает содержание ацетилхолина, фермента холинацетилазы и плотность М-холинорецепторов. Показано свойство препарата подавлять апоптоз (G. Muccioli и соавт., 1999). Кроме того, он обладает свойством снижать уровень арахидоновой кислоты и медиаторов воспаления (G. Barbagallo, 1997), нормализует процессы энергообразования в митохондриях, повышает содержание в клетках АТФ (M. Wartmann, 1995), восстанавливает функционирование натрий-калиевой АТФазы (P. Delwaide, 1999).

Клинические исследования Глиатилина у больных с ИИ, проведенные за рубежом и в Украине (G. Barbagallo, 1995; L. Parnetti, 2001; исследование GLIA — 5 центров в России, 2010; Т.С. Мищенко, 2011; М.М. Одинак, 2010; F. Amenta, 2010) продемонстрировали способность данного препарата ограничивать рост объема инфаркта мозга в острый период и ускорять восстановление пациентов.

В нашем исследовании Глиатилин назначали пожилым пациентам в восстановительный период ишемического инсульта по схеме: 1000 мг внутривенно капельно в течение 10 дней, затем по 1 капсуле (400 мг) 2 раза в сутки в течение 20 дней. На фоне лечения отмечена положительная динамика функционального состояния больных по шкале Rankin и индексу Barthel. При изучении влияния Глиатилина на церебральную гемодинамику получены следующие результаты: увеличение линейной скорости кровотока по артериям каротидного и вертебробазиллярного бассейнов обоих полушарий головного мозга, а также снижение индекса периферического сопротивления позвоночной и задней мозговой артерий интактного полушария и средней мозговой артерии на стороне поражения. Кроме того, Глиатилин статистически достоверно улучшал венозное кровообращение в позвоночных венах. Механизм этого эффекта еще не раскрыт.

Динамика интенсивности основных ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) под влиянием терапии Глиатилином была различной в пораженном и интактном полушариях мозга. Но в целом по результатам ЭЭГ-исследования можно заключить, что Глиатилин гармонизирует соотношение быстроволновой (альфа- и бета-ритм) и медленноволновой (тета- и дельта-ритм) активности у больных пожилого возраста, перенесших ИИ. Кроме того, отмечено свойство Глиатилина повышать частоту альфа-ритма в обоих полушариях. Более ранние исследования, выполненные в нашем НИИ, продемонстрировали, что высокая частота альфа-ритма является независимым предиктором хорошего восстановления больных, перенесших инсульт.

В настоящее время мы начинаем применять Глиатилин у лиц пожилого возраста для улучшения мнестической функции. Препарат назначают по 400 мг 2 раза в сутки курсами по 2 мес. Планируется проводить 2 курса терапии Глиатилином в год. Результаты наблюдения этих пациентов мы планируем представить на следующей конференции в Судаче.

□

22-й конгрес Європейського неврологічного товариства (9—12 червня 2012 року, Прага, Чехія)

Прага з її багатою історією, величними старовинними палацами та соборами також є діловим містом. Щорічно десятки наукових конференцій, які проводять у Празі, збирають вчених та дослідників з усього світу.

Черговий конгрес Європейського неврологічного товариства (ENS) відбувся у Празі 9—12 червня 2012 р. Загальна кількість учасників — 2958 (найбільшою кількістю учасників була представлена Німеччина — 521). З 805 доповідей 129 були присвячені цереброваскулярним захворюванням, 126 — клінічним аспектам розсіяного склерозу, 51 — нейровізуалізації, 45 — деменції/розладам вищих мозкових функцій.

Новим президентом ENS обрано професора Heinz Reichmann, завідувача кафедри неврології та декана медичного факультету Медичного університету Дрездена (Німеччина).

Тема президентського симпозіуму — «Синдром паркінсонізму — нерозв'язана проблема». На симпозіумі з доповідями виступили проф. Anthony Scharira (Лондон), проф. Heinz Reichmann, проф. Werner Roesche (Інсбрук, Австрія), проф. Paolo Barone (Салерно, Італія).

Проф. Anthony Scharira висвітлив етіопатогенез хвороби Паркінсона (ХП). Згідно з концепцією

Braak та співавт. (2003), на початкових стадіях захворювання спостерігається поступове збільшення кількості тілець Леві. Нейродегенеративний процес має висхідний характер: від каудальних відділів стовбура головного мозку до кори півкуль. Доповідач згадав три відомих етіологічних чинники: вік, середовище і генетику. Так, велика кількість досліджень продемонстрували, що ХП розпочинається найчастіше у віці 50—70 років, поступово прогресуючи. Чинники, які підвищують ризик розвитку захворювання: пестициди, гербіциди, проживання у сільській місцевості, професії вчителя та лікаря, особи з рудим волоссям та з низькою величиною співвідношення вітамін D/солі сечової кислоти. Чинники, які знижують ризик розвитку захворювання: куріння, вживання кави, нестероїдних протизапальних препаратів, ізрадипіну (блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду) та висока величина співвідношення вітамін D/солі сечової кислоти. В розвитку нейрональної дегенерації наявна комплексна взаємодія патофізіологічних чинників: мітохондріальна дисфункція, оксидантний стрес, кальцієвий гомеостаз, кіназні шляхи метаболізму, авто- та мікрофагія.

Проф. Heinz Reichmann у своїй доповіді окреслив проблематику раннього встановлення діагно-



Професор Heinz Reichmann
(Фото з офіційного сайту ENS)



Колишній президент ENS професор Zohar Argov вітає новообраного — професора Heinz Reichmann (Фото з офіційного сайту ENS)

зу ХП. Він зазначив, що сьогодні змінюються погляди на питання, чи можливі рання діагностика цього захворювання і відповідне лікування на початкових етапах. Так, спостерігається тенденція до якомога ранішого початку лікування, що дасть змогу загальмувати процес розвитку захворювання. «Премоторна» стадія ХП характеризується такими симптомами: гіпосмія, розлади сну, закрепи, депресія та розлади кольоросприйняття. Дослідження UKPD-LIFE продемонструвало, що лікування протипаркінсонічними препаратами, розпочате на ранніх стадіях, поліпшувало якість життя таких хворих (згідно з даними опитувальника PDQ-39) протягом наступних 18 міс спостереження. Позитивний ефект від негайно розпочатого лікування препаратом Разагілін (1 мг) порівняно з відстроченою терапією також був досягнутий у плацебоконтрольованому дослідженні ADAGIO. Однак, на жаль, інше проспективне плацебоконтрольоване дослідження PROUD із застосуванням праміпексолу не виявило різниці результатів між двома групами хворих, у яких лікування було розпочато негайно та відстрочено. Проф. Heinz Reichmann закінчив свою лекцію рекомендаціями щодо препаратів, з яких слід розпочинати терапію ХП:

- пацієнтам з легкими руховими розладами та зі збереженими когнітивними здібностями призначати інгібітори моноаміноксидази (MAO)-В;
- пацієнтам з руховими розладами середнього та значного ступеня вираженості та зі збереженими когнітивними здібностями — агоністи дофаміну;
- пацієнтам з руховими розладами середнього та значного ступеня вираженості, віком понад 70 років чи з наявними когнітивними розладами — препарати леводопи.

Проф. Werner Roesche висвітлив особливості лікування моторних ускладнень при хворобі Паркінсона. Протягом останніх 40 років пероральне застосування леводопи залишається золотим стандартом у симптоматичній терапії моторних симптомів при ХП. Однак, незважаючи на високу ефективність цього препарату, тривалий його прийом призводить до розвитку побічних явищ. Пульсуюча нефізіологічна стимуляція дофамінових рецепторів у результаті коливання концентрації леводопи в плазмі крові спричиняє появу дискінезій та моторних флуктуацій. Для запобігання цим явищам необхідно додатково призначати інгібітори катехол-О-метилтрансферази та/або MAO-В-інгібітори разом з препаратами L-Дофи та неерголіновими агоністами дофаміну. Також ефективним є призначення підшкірних інфузій апоморфіну чи інтестинальних інфузій Дуодопи. В подальшому планується генно-терапевтична стимуляція продукції дофаміну в стріатумі, а також інтрапульмональне введення препаратів за допомогою небулайзерів. На сьогоднішній день амантадин залишається єдиним препаратом з доведеною ефективністю

щодо зменшення леводопи-асоційованих дискінезій. Проф. Roesche зазначив, що стимуляція глибоких структур головного мозку, а саме субталамічного ядра та внутрішньої блідої кулі, дає змогу зменшити моторні ускладнення у медикаментозно рефрактерних пацієнтів та поліпшує життя таких пацієнтів.

Проф. Paolo Varone спинився на немоторних симптомах ХП та їхньому лікуванні. Доведеними ефективними препаратами в лікуванні депресії є праміпексол, психозів — клозапін, деменції — ривастигмін, сіалорей — токсин ботуліну А та ботуліну В. Імовірно, ефективними є трициклічні антидепресанти для лікування депресії та макрогол — для лікування закрепів.

Проблемі ведення пацієнтів з боковим аміотрофічним склерозом (БАС) була присвячена доповідь проф. Vincenzo Silani (Мілан, Італія). Частота БАС становить 2 випадки на 100 тис. населення. Це прогресуюче нейродегенеративне захворювання з фатальними клінічними наслідками. Нещодавно на підставі результатів патофізіологічних та генетичних досліджень вчені виявили зв'язок між БАС та фронто-темпоральною деменцією. На сьогоднішній день лише рилузол має доведений незначний вплив на подовження життя без постановки трахеостоми при БАС, однак цей препарат не має вираженого ефекту на функціональний вихід чи м'язову силу пацієнтів. У 2012 р. з'явилися рекомендації EFNS (Європейської федерації неврологічних товариств) під редакцією P.M. Andersen щодо клінічного ведення таких хворих. Крізьшкірна ендоскопічна гастроскопія та неінвазивна вентиляція легень, а також симптоматичне лікування судомних посмикувань, сіалорей, депресії поліпшують якість життя хворих на БАС. Тривають дослідження, спрямовані на пошук етіопатогенетичної терапії з випробуванням таких препаратів, як: анти-сенса олігонуклеотидів, Arimoclomol (CytRx) (індуктор вироблення теплових шоківих протеїнів), цефтріаксон, Edaravone (акцептор вільних радикалів), фактор росту гепатоцитів, праміпексол, мексантин, метилкобаламін, протеїни, які вибірково діють на м'язову систему, регулятор макрофагальної активності (NP001), піоглітазон, разагілін, стовбурові клітини, інгібітор фактора некрозу пухлин α .

Інтерес викликала доповідь проф. Heinz Reichmann щодо лікування різних видів деменцій. Терапія хвороби Альцгеймера (ХА) має бути спрямована на лікування деменції та зміну поведінки і настрою пацієнтів. Доведено, що ефективність таких препаратів, як інгібітори ацетилхолінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін), на ранніх та середньотяжких стадіях ХА і неконкурентних інгібіторів NMDA-антагоністів (мексантин) — для середнього ступеня вираженості та тяжких стадій ХА, хоча й незначна, проте більша, ніж у разі застосування плацебо. Ефективність інгібіторів ацетилхолінесте-

рази залежить від дози, тому необхідно підбирати максимально можливі дози для кожного пацієнта (донепезил — до 10 мг, галантамін — до 24 мг, ривастигмін — до 12 мг). Ривастигмін у вигляді пластира в дозах 4,6 та 9,5 мг/добу краще переноситься багатьма пацієнтами. Часті побічні ефекти препаратів цієї групи — нудота, брадикардія, блювання, запаморочення, діарея, головний біль, втрата апетиту. Мемантин може бути призначений у дозі до 20 мг/добу. Часті побічні ефекти — запаморочення, головний біль, підвищений артеріальний тиск, сонливість, закрепи. Препарати гінкго білоби та вітамін Е не мають доведеної ефективності порівняно з плацебо. У разі судинної деменції важливе значення має контроль чинників ризику. Статистично підтверджених препаратів для лікування судинної та лобно-темпоральної деменції на сьогодні не існує.

Системне та несистемне запаморочення серед неврологічних скарг пацієнтів посідає друге місце після головного болю, з віком частота цих скарг зростає. Про підходи до їх лікування розповів проф. Michael Strupp (Мюнхен, Німеччина). Засадами успішної терапії запаморочення, окорухових розладів та ністагму вважають «4D»: правильно встановлений діагноз (diagnose), правильно підбраний препарат (drug), відповідна доза (dosage) та достатній термін прийому препарату (duration). Існує 7 груп препаратів, які можна застосовувати («7A»): протиблювотні (anti-emetics), протизапальні (anti-inflammatories), проти хвороби Мен'єра (anti-Meniere's), протимігренозні (anti-migranous), антидепресанти, антиконвульсанти, амінопіридини.

Терапія гострого вестибулярного невриту передбачає призначення пероральних кортикостероїдів (метилпреднізолон — 100 мг/добу, з поступовим зниженням дози на 20 мг на кожен четвертий день). Валацикловір за цієї патології неефективний.

Для терапії хвороби Мен'єра застосовують бетагістин. Доповідач продемонстрував на слайді, що великі дози препарату (48 мг тричі на добу) і тривале лікування (12 міс) ефективніші за нижчі дози (від 16 до 24 мг тричі на добу) або короткий курс лікування (дослідження BEMED). Якщо протягом 3 міс доза бетагістину 48 мг тричі на добу неефективна, то в окремих випадках її можна успішно збільшити до 480 мг на добу (Leizus та співавт., 2011). Мета терапії — протягом 6 міс повна відсутність атак, тоді дозу можна знову зменшити до підтримувальної.

На сьогоднішній день тривають дослідження методів лікування вестибулярної мігрені. Доведено ефект ацетилсаліцилової кислоти та протиблювотних препаратів для купірування нападів, тоді як метопролол (100 мг/добу), топірамат (від 50 до 100 мг/добу) чи вальпроєва кислота (від 300 до 900 мг/добу) — це препарати вибору для профілактики нападів.

4-аміпіридини та 3,4-діапіридини рекомендовано як препарати для лікування епізодичної атаксії 2 типу з автосомно-домінантним типом успадкування, ністагму, спрямованого вниз та догори.

Проф. Elinor Ven-Menachem (Гьотеборг, Швеція) висвітлила питання лікування рефрактерних судомних нападів. Термін «рефрактерні (фармако-резистентні) епілептичні напади» можна застосовувати при безуспішному контролі над нападами при адекватно підібраних двох схемах протисудомного лікування (монотерапія чи комбінація препаратів) за умови призначення відповідних препаратів у необхідних дозах, контролю за їх прийомом, відсутності побічних ефектів, інших медичних та соціальних проблем у пацієнта (депресія, стрес, супутні соматичні чи психічні захворювання, розлади сну, прийом наркотичних препаратів та алкоголю, гормональний дисбаланс у жінок, проблеми у родині тощо). У такому разі ефективними можуть бути раціональна політерапія протиепілептичними препаратами (однак на сьогоднішній день чітко доведено ефективність лише комбінації вальпроату та ламотриджину, лакосаміду чи eslicabamazepini з карбамазепіном чи фенітоїном); хірургічна резекція епілептичного вогнища (при цьому резекція скроневої частки — найбільш ефективна, що підтверджено даними J.F. Tellez-Zentero та співавт. (2005)); стимуляція вагусного нерва, застосування нових препаратів (з 2010 р. на фармацевтичному ринку існують 4 нових препарати — Лакосамід, Eslicabamazepine, Rufinimide та Retigabine (exogabine у США)); гормональна терапія (великих клінічних досліджень на сьогоднішній день немає, тому доказовість ефективності — низька); кетогенної та модифікованої дієти Аткинса (тривають дослідження); стимуляція глибоких структур головного мозку з імплантацією білатеральних електродів у передні ядра таламуса (процедуру затверджено в Європі, але не використовують при епілепсії у США). За даними R. Fisher та співавт. (2010), через 2 роки спостереження відзначено зменшення кількості судомних нападів на 56 %. У 54 % пацієнтів кількість судомних нападів зменшилася вдвічі та у 14 % — протягом щонайменше 6 міс судомні напади не повторювалися. Очікуються результати досліджень імплантації електродів у епілептичне вогнище.

Проф. Jean Schoenen (Льєж, Бельгія) спинився на мультидисциплінарному підході до лікування мігрені. Лікування мігренозних атак передбачає ступінчасту терапію: при легких нападах — нестероїдні протизапальні препарати, в подальшому — триптани. Ефективність медикаментозних препаратів для профілактики мігрені залишається низькою (вальпроат, топірамат, β-адреноблокатори, флунаризин, Methysergide мають ефективність 55 %, однак багато побічних ефектів). Топірамат залишається ефективним засобом для профілак-

тичного лікування нападів мігренозного головного болю, ламотриджин рекомендовано для профілактики мігрені з аурую. Важливо виявляти та вилучати провокаційні чинники (алкоголь, стреси, кава, гормональний дисбаланс та ін.). Застосування ботулотоксину для превентивного лікування хронічної мігрені, незважаючи на дані дослідження PREEMPT 1 NF 2, залишається непереконливим, також немає доказової бази щодо стимуляції потиличного нерва.

Проф. Franz Fazekas (Грац, Австрія) у своїй доповіді розглянув підходи до нейровізуалізації вогнищ у хворих з інсультом/транзиторною ішемічною атакою (ТІА). Якщо хворому показано системний тромболізис і його госпіталізовано у межах терапевтичного вікна, то для заперечення геморагій, масивних вогнищ ішемії рекомендоване проведення комп'ютерної (КТ) чи магнітно-резонансної (МРТ) томографії (в режимах FLAIR, DWI, T2-GRE) головного мозку; якщо пацієнта з ішемічним інсультом госпіталізовано через 4,5—9,0 год від появи перших симптомів, то для визначення наявної пенумбри рекомендовано МРТ (DWI, PWI) головного мозку, для кандидатів на проведення інтраартеріального тромболізу або тромбоектомії — КТ + комп'ютерно-томографічна ангиографія або МРТ (DWI) + магнітно-резонансна ангиографія (МРА), у разі невідомого часу від початку симптомів (розвиток інсульту після пробудження) — МРТ (FLAIR), у пацієнтів з ТІА — МРТ (DWI) + МРА.

Проф. Heinrich Mattle (Берн, Швейцарія) наголосив, що при ендovasкулярному лікуванні інсультів, локалізованих у каротидному басейні, згідно з даними А. Galimani та співавт. (2012), предикторами виживання пацієнтів вважають розвиток ефективних колатералей ($p < 0,0001$), реканалізацію ($p = 0,023$), гіперхолестеринемію ($p = 0,03$), низький бал за шкалою NIHSS на момент госпіталізації ($p = 0,001$) та молодий вік ($p < 0,0001$). Сприятливі наслідки лікування таких хворих відзначено при периферичній зоні оклюзії ($p < 0,0001$), успішній реканалізації ($p < 0,0001$), гіперхолестеринемії ($p = 0,002$), добре розвинених колатералях ($p = 0,002$), низькому балу за шкалою NIHSS на момент госпіталізації ($p < 0,0001$), молодому віці ($p < 0,0001$), відсутності цукрового діабету ($p = 0,002$) та відсутності в анамнезі прийому антиагрегантної терапії ($p = 0,036$). Ступінь розвитку колатералей відрізняється залежно від оклюзії різних сегментів середньої мозкової артерії.

Про запобігання інсульту у хворих з фібриляцією передсердь (ФП) доповів проф. Matthias Endres (Берлін, Німеччина). Пероральний антагоніст вітаміну К (варфарин) ефективний для первинної та вторинної профілактики інсульту: зменшує ризик його розвитку на 60—70 % та на 26 % — смертність порівняно з плацебо. Ацетилсаліцилова кислота у цих пацієнтів зменшує ризик ви-

никнення інсульту лише на 19 % порівняно з плацебо. Підтримання цільового рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) є необхідною умовою успішного застосування варфарину та запобігання розвитку ішемічних чи геморагічних судинних подій. На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку з'явилися нові пероральні антикоагулянти: інгібітори Ха-фактора (ривароксабан, апіксабан) та прямий інгібітор тромбіну (дабігатран), ціна яких значно перевищує ціну варфарину. В результаті проведених досліджень (RE-LY, ROCKET-AF, AVERROES, ARISTOTLE) продемонстровано ефективність препаратів та визначено категорії пацієнтів з ФП, яким показаний той чи той сучасний антикоагулянт. Так, дабігатран у високих дозах (150 мг двічі на добу) запобігає розвитку ішемічного інсульту у хворих з високим ризиком його виникнення; апіксабан (5 мг двічі на добу) ефективний у хворих з високим ризиком геморагічних ускладнень; ривароксабан (20 мг 1 раз на добу) незамінний для хворих з високим балом за шкалою CHADS2. Доповідач наголосив на тому, що, незважаючи на ефективність сучасних препаратів, залишаються категорії пацієнтів, яким у майбутньому призначатимуть варфарин, а саме: хворі, яким підібрано адекватну дозу варфарину та у яких підтримується необхідний рівень МНВ; пацієнти з вираженим порушенням функції нирок (зокрема, при кліренсі креатиніну ≤ 30 мл/хв); хворі, яким призначено лікування препаратами, протипоказаними при терапії новими пероральними антикоагулянтами (наприклад, кетоконазолом); хворі із супутньою патологією, яка потребує терапії антагоністами вітаміну К (наприклад, з механічними протезами клапанів серця); хворі, які фінансово неспроможні оплатити терапію новими антикоагулянтами.

Питанню діагностики та лікування церебрального венозного тромбозу (ЦВТ) присвячено лекцію проф. Jose M. Ferro (Лісабон, Португалія). Частота цієї патології, за даними автопсій, становить 1—9 %, поширеність у Португалії — 0,22 на 100 тис. населення на рік, частіше хворіють жінки. Маніфестує ЦВТ симптоматикою ізольованої артеріальної гіпертензії (найчастіший симптом — головний біль), можлива наявність вогнищового неврологічного дефіциту та судом. Нейровізуалізаційні методики, які дають змогу точно підтвердити діагноз, — МРТ та МРТ в ангиорежимі. Нещодавно в журналі «Journal of Thrombosis and Haemostasis» опубліковано метааналіз 14 досліджень з 1134 пацієнтами щодо кількісного визначення рівня D-димеру, який ефективно використовують при діагностиці глибокого венозного тромбозу та легеневої емболії, для діагностики ЦВТ. Попередні результати дослідження продемонстрували, що ця методика є досить чутливою (93,9 %) та специфічною (89,7 %) при ЦВТ. Лікування ЦВТ

має включати етіологічну терапію, антитромботичну, лікування інтракраніальної гіпертензії, профілактику та лікування судом, симптоматичну терапію. Результати двох проведених досліджень — ISCVT (2010) та RCT в Індії (2012) — виявили, що низькомолекулярні гепарини порівняно з внутрішньовенним введенням гепарину більш безпечні та ефективні. На сьогоднішній день не вирішено питання щодо впливу термінів антикоагуляції на запобігання повторним венозним тромботичним подіям (3 чи 12 міс — триває рандомізоване дослідження EXCOA-CVT), місце локального інтрасинусного тромболізу в терапії (ЦВТ) порівняно з ан-

тикоагуляцією (дослідження TO-ACT), роль декомпресивної хірургії при ЦВТ серед пацієнтів з масивними вогнищами ураження (реєстр DECOMPRESS).

Таким чином, конгрес виявився високоінформативним. Неврологія, як і будь-яка інша галузь медицини, постійно розвивається. Оприлюднення результатів сучасних досліджень, обмін думками та ідеями сприяють удосконаленню існуючих методів діагностики та лікування захворювань, розвитку єдиного європейського наукового простору.

Наступний конгрес ENS відбудеться в Барселоні (Іспанія) 8—11 червня 2013 р.

Підготувала К.В. Антоненко

Рестенозування після стентування чи ендартеректомії сонних артерій: вторинний аналіз рандомізованого контрольованого дослідження CREST

Lal B.K., Beach K.W., Roubin G.S. et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial // *Lancet Neurology*.— 2012.— Vol. 11.— P. 755—763.

У 2010 р. американські вчені на чолі з T.G. Brott опублікували результати великого рандомізованого дослідження CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial), основною метою якого було порівняння клінічних наслідків після проведення каротидної ендартеректомії і стентування із симптомними та безсимптомними екстракраніальними стенозами сонних артерій. Продемонстровано, що обидва оперативних втручання майже однаково ефективні та безпечні за рівнем летальності, частотою розвитку інсульту чи інфаркту за період 4-річного спостереження за цими пацієнтами, хоча в перші 30 днів після проведення хірургічних маніпуляцій ризик розвитку інсульту був вищим серед хворих, яким проведено стентування (4,1 порівняно з 2,3 %, $p = 0,01$), тоді як після виконання каротидної ендартеректомії в періопераційний період була більшою частота розвитку інфаркту міокарда (2,3 порівняно з 1,1 %, $p = 0,01$).

За даними низки малочисельних досліджень, частота рестенозів після проведення стентування чи ендартеректомії каротидних артерій становить 5—20 % залежно від тривалості періоду спостереження за хворими та визначення поняття «рестенозування». У вересневому номері журналу *Lancet Neurology* опубліковано результати вторинного аналізу дослідження CREST щодо терміну появи рестенозів чи оклюзій оперованих судин. У дослідженні CREST, проведене у період з 21 грудня 2000 р. до червня 2008 р., було залучено 2191 пацієнта (перша група — 1086 хворих, яким викона-

ли каротидне стентування, друга — 1105 хворих після каротидної ендартеректомії) зі 117 медичних центрів США та Канади. Рестенозування чи оклюзії оперованої артерії верифіковано за даними дуплексного сканування судин через 1, 6, 12, 24 та 48 міс після хірургічного втручання та оцінено за такими критеріями: зменшення діаметра оперованої судини ≥ 70 %, пікова систолічна швидкість кровотоку ≥ 3 м/с.

Отримані результати засвідчили, що рестенози та оклюзії за період 2-річного спостереження за хворими трапляються відносно рідко після проведення хірургічних втручань, статистично вірогідної різниці між двома групами пацієнтів не виявлено. Зокрема, частота рестенозів та оклюзій у групі пацієнтів після стентування сонних артерій становила 6,0 % (58 пацієнтів), після каротидної ендартеректомії — 6,3 % (62 пацієнти). Відношення ризиків (BP) за кривими Каплана—Мейєра при порівнянні цих процедур — 0,9; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,63—1,29; $p = 0,58$. Жіноча стать (BP = 1,79; 95 % ДІ — 1,25—2,56), цукровий діабет (BP = 2,31; 95 % ДІ — 1,61—3,31) та дисліпідемія (BP = 2,07; 95 % ДІ — 1,01—4,26) були незалежними предикторами рестенозів чи оклюзій після обох хірургічних втручань, тоді як паління асоціювалося з підвищенням ризику рестенозів лише після каротидної ендартеректомії (BP = 2,26; 95 % ДІ — 1,34—3,77). Визначення цих предикторів важливе для виявлення пацієнтів, яким необхідно проводити динамічний моніторинг стану судин після ревазуляризації.

Оцінка наявності вогнищ ураження спинного мозку в пацієнтів з клінічним ізольованим синдромом щодо трансформації у розсіяний склероз

Patrucco L., Rojas J.I., Cristiano E. Assessing the value of spinal cord lesions in predicting development of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes // *J. Neurology*.— 2012.— Vol. 259.— P. 1317—1320.

Раннє виявлення пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом (КІС), які мають високий ризик його трансформації в розсіяний склероз (РС), на сьогоднішній день має велике значення. За дани-

ми літератури, приблизно у 90 % пацієнтів РС первинно виявляється симптоматикою КІС.

Вчені з Аргентини на чолі з L. Patrucco проаналізували ймовірність розвитку РС за наявності або

відсутності вогнищ ураження спинного мозку у пацієнтів з клінічними виявами КІС. У дослідження залучено 75 пацієнтів з КІС, які не отримували імунотерапевтичної терапії, з них 53 (71 %) жінки віком (32,7 ± 7,5) року. Тривалість спостереження за пацієнтами становила 17—104 міс, у середньому — (72,5 ± 9,0) міс.

У дебюті захворювання при проведенні магнітно-резонансного томографічного (МРТ) обстеження (1,5 Тл) в 11 (14,6 %) пацієнтів виявлено 1 вогнище ураження спинного мозку, у 13 (17 %) — 2 та більше. Трансформація у клінічно визначений РС відбулася у 23 (30,6 %) пацієнтів, з них у 2 за відсутності вогнищ демієлінізації на МРТ, у 8 хворих з 1 вогнищем, у 13 — з більш ніж 2 (p < 0,001). При

проведенні багатофакторного аналізу показано, що наявність хоча б одного вогнища ураження спинного мозку підвищує ризик трансформації КІС у РС (ВР — 3,5; 95 % ДІ — 2,1—6,9; p = 0,01), наявність більш ніж 2 вогнищ збільшує ризик розвитку РС майже в 6 разів (ВР — 5,9; 95 % ДІ — 3,2—10,8; p < 0,001) незалежно від ураження головного мозку та наявності олігоклональних антитіл у лікворі. Термін трансформації становив від 3 до 45 міс, середній термін — 13,5 міс. З огляду на високий ризик трансформації КІС у РС у пацієнтів з вогнищами демієлінізації в спинному мозку, дослідники зробили висновок, що, ймовірно, ефективною буде рано розпочата імунотерапевтична терапія цих хворих.

Антигелікобактерна терапія та ризик розвитку хвороби Паркінсона в Данії

Nielsen H.H., Qiu J., Friis S. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark // Eur. J. Neurology.— 2012.— Vol. 19.— P. 864—869.

Інфекція *H. pylori* — це найбільш поширена гастроінтестинальна інфекція у світі, яка спричиняє хронічні гастрити, пептичні виразки, рак шлунка. Ще у 1999 р. було висловлено припущення про значення цієї інфекції в розвитку паркінсонізму. В подальшому в невеликих дослідженнях продемонстровано, що рівень антигелікобактерних антитіл вищий у пацієнтів віком понад 80 років із синдромом паркінсонізму. Пацієнти з хворобою Паркінсона (ХП) втричі частіше мали позитивний тест на інфекцію *H. pylori* порівняно з контролем. Ерадикація *H. pylori* сприяла зменшенню вираженості симптомів ХП.

Датські вчені проаналізували історії хвороби 4484 пацієнтів з діагнозом ХП за період 2001—2008 рр. з Національного реєстру пацієнтів та порівняли їх з 22 416 пацієнтами контролю з Датської цивільної реєстраційної системи. Інформацію щодо призначення медикаментозного ліку-

вання інфекції *H. pylori* отримано з Національного реєстру призначення ліків.

Використовуючи логістичний регресійний аналіз, дослідники виявили, що призначення специфічної антигелікобактерної терапії та інгібіторів протонної помпи більше ніж за 5 міс до встановлення діагнозу ХП асоційоване з підвищенням ризику розвитку цієї хвороби на 45 та 23 % відповідно, тоді як госпіталізація та лікування в амбулаторних умовах гастритів і пептичних/дуоденальних виразок не асоціювалося з розвитком ХП.

Результати цього дослідження продемонстрували, що гелікобактерна інфекція може підвищувати ризик розвитку ХП. Однак невідомо, чи є ця асоціація результатом впливу хронічної гелікобактерної інфекції на зміну імунної патофізіологічної реакції, чи лише призводить до дегенерації ентеричної частини вегетативної нервової системи.

Провокаційні чинники розриву інтракраніальних аневризм залежно від характеристики пацієнтів та аневризм

Vlak M.H.M., Rinkel G.J.E., Greebe P. et al. Trigger factors for rupture of intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics // J. Neurology.— 2012.— Vol. 259.— P. 1298—1302.

Частота інтракраніальних аневризм на цей час становить 3 %, причому кількість аневризм, які не розірвалися, зростає з поліпшенням якості виявлення та підвищенням доступності нейровізуаліза-

ційних методів діагностики. Уточнення чинників ризику розриву аневризм дасть змогу точніше виявляти пацієнтів групи підвищеного ризику, що своєю чергою сприятиме запобіганню розвитку несприят-

ливих подій чи фатальних наслідків. У 2007 р. у журналі «Stroke» М.Н. Werner та співавт. опублікували результати метааналізу, згідно з якими жіноча стать, вік понад 60 років, розмір аневризми понад 5 мм та локалізація в басейні задньої циркуляції асоційовані з підвищеним ризиком розриву інтракраніальних аневризм. Однак автори не пояснили, чому саме ці чинники пов'язані з високим ризиком.

Голландські вчені на чолі з М.Н.М. Vlak висунули гіпотезу, що, ймовірно, розрив аневризми різної локалізації та розміру в пацієнтів різної статі та віку зумовлений різною чутливістю на провокаційні чинники, а саме: вживання кави та кока-коли, фізичне навантаження, чхання, натужування при дефекації, статевий акт, епізоди злості та страху. Для перевірки цієї гіпотези у дослідження було залучено 250 пацієнтів (62 чоловіків та 188 жінок), середній вік — 54,7 року (90 чоловіків та 63 жінки) були віком понад 60 років із субарахноїдальним крововиливом унаслідок розриву аневризми. Для кожного із зазначених провокаційних чинників

проведено перехресний аналіз-контроль. Результати аналізу продемонстрували, що через годину після фізичного навантаження (помірної та вираженої фізичної активності за 26 год до розвитку судинної катастрофи): пацієнти віком понад 60 років мають у 6 разів вищий ризик розриву аневризми (ВР — 13; 95 % ДІ — 6,3—26) порівняно з молодшими пацієнтами (ВР — 2,3; 95 % ДІ — 1,3—4,1); аневризми внутрішньої сонної артерії порівняно з аневризмами іншої локалізації (ВР — 17; 95 % ДІ — 7,8—37); аневризми розміром ≤ 5 мм мають вищий ризик розриву (ВР — 9,5; 95 % ДІ — 4,6—19) порівняно з великими аневризмами (ВР — 2,4; 95 ДІ — 1,3—4,3); жінки і чоловіки мають майже однакові ризики. Фізичне навантаження може частково пояснити вищий ризик розриву аневризми у пацієнтів похилого віку, однак питання, чому жіноча стать та пацієнти з аневризмами розміром > 5 мм чи задньої циркуляції мають підвищений ризик розриву, залишається відкритим, що потребує проведення подальших досліджень.

Рандомізоване контрольоване дослідження порівняння застосування внутрішньовенного імуноглобуліну та внутрішньовенного метилпреднізолону при хронічній демієлінізуючій полірадікулонейропатії

Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S. et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial // *Lancet Neurology*.— 2012. — Vol. 11.— P. 493—502.

Хронічна запальна демієлінізуюча полірадікулонейропатія (ХЗДП) — це хронічна прогресуюча чи рецидивуюча нейропатія з частотою розвитку 0,8—8,4 на 100 тис. населення. Після перенесеної ХЗДП 50 % пацієнтів мають тимчасову функціональну неспроможність, тоді як 10 % залишаються інвалідами чи помирають. Причина розвитку цього захворювання на сьогоднішній день невідома, патогенез має аутоімунний характер. Існують три достовірно підтверджених ефективних методи лікування ХЗДП: застосування кортикостероїдів, внутрішньовенне введення імуноглобуліну (IVIg) та плазмаферез. Однак кількість досліджень результатів тривалого застосування цих препаратів невелика.

У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому з паралельними групами дослідженні італійські вчені проаналізували ефективність та переносність терапії ХЗДП у вигляді призначення IVIg (0,5 г/кг на добу протягом 4 послідовних днів) та внутрішньовенного метилпреднізолону (0,5 г у 250 мл натрію хлориду на

добу протягом 4 послідовних днів). Терапію для кожного пацієнта повторювали через 28 днів (протягом 3 днів) упродовж 6 міс. Після закінчення лікування протягом наступних 6 міс пацієнти перебували під спостереженням лікарів. Усього проліковано 45 пацієнтів з активною фазою ХЗДП з 14 італійських медичних центрів (21 пацієнт отримав лікування стероїдами та 24 — IVIg). Первинною кінцевою точкою було припинення лікування внаслідок побічних ефектів чи неефективності лікування, вторинними — погіршення стану та поява додаткової неврологічної симптоматики.

Отримані результати засвідчили, що значно більше пацієнтів перервали лікування метилпреднізолоном (11 (52 %) з 21) порівняно з IVIg (3 (13 %) з 24; ВР — 0,54, 95 % ДІ — 0,34—0,87; $p = 0,0085$). Основні причини припинення лікування метилпреднізолоном: недостатня ефективність (8 випадків), побічні ефекти (1), за власним бажанням (2). Статистично вірогідних відмінностей відносно вторинних кінцевих точок не виявлено. Протягом наступних 6 міс спостереження стан більшої кіль-

кості пацієнтів, яким вводили IVIg, погіршився, що потребувало зміни терапії (8 проти 0). Двоє хворих, яким було призначено IVIg, померли впродовж 6 міс спостереження за ними.

Автори зазначають, що дослідження має певні обмеження, головне з них — мала кількість пацієнтів. Однак, незважаючи на це, виявлено, що IVIg характеризується кращою переносністю. Проте

цей препарат є менш ефективним щодо зменшення кількості ремісій протягом тривалого періоду спостереження. Лікування IVIg є дорожчим порівняно з внутрішньовенним уведенням метилпреднізолону. Додаткові більші дослідження мають бути проведені в майбутньому для оцінки ефективності лікування ХЗДП та розробки сучасних підходів до лікування.

Різні незалежні чинники ризику розвитку ішемічного інсульту та інфаркту міокарда у пацієнтів молодого віку

Zhang B., Gao C., Hou Q. et al. Different independent susceptibility markers for first-ever cerebral infarction and myocardial infarction in young patients // J. Neurology. — 2012. — Vol. 259. — P. 1420—1425.

Ішемічний інсульт (ІІ) та інфаркт міокарда (ІМ), атеросклероз-асоційовані ускладнення — основні причини смертності та функціональної неспроможності у світі. Відомо, що порівняно з пацієнтами з ІМ хворі з ІІ щонайменш на 10 років старші, частка пацієнтів середнього віку чоловічої/жіночої статі — менша, у них вищий рівень артеріального тиску, нижчий — рівень холестерину в крові. Однак більшість попередніх досліджень переважно вивчали ці захворювання у пацієнтів похилого віку. Порівняння чинників ризику виникнення ІІ та ІМ у пацієнтів молодого віку дасть змогу ефективніше проводити профілактику та запобігати розвитку небажаних судинних подій у дієздатних молодих людей, що працюють.

Протягом 2001—2010 рр. у дослідження було залучено 781 пацієнта (624 — з ІІ та 157 — з ІМ) віком від 18 до 45 років. Проведення логістичного регресійного аналізу дало змогу виділити статис-

тично підтверджені незалежні предиктори розвитку ІІ чи ІМ. Так, для молодих пацієнтів з ІІ найхарактернішими ознаками були: артеріальна гіпертензія (відношення шансів (ВШ) — 0,251; 95 % ДІ — 0,097—0,648, $p = 0,004$), рівень сироваткового преальбуміну (ВШ — 0,994; 95 % ДІ — 0,998—0,999, $p = 0,031$), надлишкове споживання алкоголю (ВШ — 0,150; 95 % ДІ — 0,047—0,473, $p = 0,001$); для молодих пацієнтів з ІМ: старший вік (ВШ — 1,293; 95 % ДІ — 1,146—1,457, $p = 0,000$), паління (ВШ — 8,914; 95 % ДІ — 3,575—22,231, $p = 0,000$), підвищений рівень лейкоцитів (ВШ — 1,344; 95 % ДІ — 1,169—1,544, $p = 0,000$) та глюкози в крові (ВШ — 1,149; 95 % ДІ — 1,022—1,291, $p = 0,020$). Контроль артеріального тиску, боротьба зі шкідливими звичками (курінням та зловживанням алкоголю), збалансоване харчування дадуть змогу в майбутньому знизити рівень захворюваності на ІІ та ІМ.

Підготувала К.В. Антоненко

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, ЕХОГРАМІ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латинцею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті подають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

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

E-mail: vitapol@i.com.ua.