

Український неврологічний журнал

№ 4 (9)
2008

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Рекомендовано Вченою радою НМУ
ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 4-ВР від 28.11.2008 р.

Журнал внесено до переліку
фахових видань з медичних наук.
Постанова Президії ВАК України № 1-05/9
від 08.11.2007 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Періодичність — 4 рази на рік

Наклад — 2000 прим.

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Ум. друк. арк. 11,63
Замовлення № 0408N

Редакція

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.
Тел.: (044) 465-30-83, 278-46-69, 406-29-13

E-mail vitapol@i.com.ua

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Передплатний індекс 96474

www.ukrneuroj.com.ua

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

П. Г. Костюк (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

С. П. Московко (Вінниця)

Н. М. Грицай (Полтава)

Т. І. Негрич (Львів)

О. М. Дзюба (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. М. Єфіменко (Донецьк)

І. З. Самосюк (Київ)

Б. В. Западнюк (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. В. Кузнєцов (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

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

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

Матеріали зі знаком © розміщені на правах реклами

© УКРАЇНСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ, 2008

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2008

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 4 **Консолідація та інтеграція зусиль фахівців, що працюють з проблеми СНІДу/нейроСНІДу, з метою створення національної програми із запобігання і лікування ВІЛ-інфекції з використанням телекомунікаційних технологій**

I.M. ДЕРЕВ'ЯНКО

Consolidation and integration of efforts of the experts working on problem of AIDS/NeuroAIDS for the purpose of national program development on prevention and treatment of a HIV-infection with telemedicine application

I.M. DEREVYANKO

ЛЕКЦІЇ

- 8 **Гетеротопія головного мозга: діагностический и генетический аспекти**

В.И. ЦЫМБАЛЮК, Л.Д. ПИЧКУР, А.Л. ПИЧКУР, Л.А. МИРОНЯК

Heterotopy of the brain: diagnostic and genetic aspects

V.I. TSYMBALYUK, L.D. PICHKUR, A.L. PICHKUR, L.A. MIRONIAK

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- 14 **Сучасні методи діагностики у пацієнтів із вертеброгенними болями в спині**

Н.М. ГРИЦАЙ, В.А. ПІНЧУК, В.М. ПІНЧУК, К.А. ТАРЯНИК

Modern methods of diagnostic at patients with vertebral pains in the back

N.M. GRYTSAY, V.A. PINCHUK, V.M. PINCHUK, K.A. TARYANYK

- 19 **Изолированные церебральные васкулиты: миф или реальность?**

В.В. ПОНОМАРЁВ, Н.Е. АЛЕЙНИКОВА

Isolated cerebral vasculitis: myth or reality?

V.V. PONOMARJOV, N.E. ALEJNIKOVA

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 25 **Варикоз эпидуральных вен как причина пояснично-крестцового радикулита. Особенности диагностики и нейрохирургического лечения**

Е.И. СЛЫНЬКО, А.Н. ХОНДА, С.С. ШИНКАРЮК

Epidural veins varicose as a cause of lumbosacral radiculitis.

Peculiarities of diagnostics and neurosurgery treatment

E.I. SLYNKO, A.N. HONDA, S.S. SHYNKARYUK

- 30 **Клініко-епідеміологічні особливості полісезонних нейроінфекцій на Закарпатті**

Б.А. БУЛЕЦА, О.Р. ПУЛИК, Б.І. БУЛЕЗА, Ю.А. ТУРАК, Л.Л. ЧЕРНЯК, В.В. ЛАШЕК,

І.О. ЧУЛЕЙ, Е.В. СВЕРЕНЯК, Л.Н. ПАК, П.О. КАРПІНСЬКИЙ, М.В. ГИРЯВЕЦЬ

Clinical and epidemiologic peculiarities of polyseasonal neuroinfection in Transcarpatation region

B.A. BULETSA, O.R. PULYK, B.I. BULEZA, Yu.A. TURAK, L.L. CHERNYAK, V.V. LASHEK,

I.O. CHULEY, E.V. SVERENYAK, L.N. PAK, P.O. KARPINSKIY, M.V. GYRYAVETS

- 34 **Фібриляція передсердь як предиктор несприятливого функціонального наслідку ішемічного інсульту**

О.Д. ШУЛЬГА

Atrial fibrillation as a predictor of unfavorable neurological outcome in ischemic stroke patients

O.D. SHULGA

- 38 **Парциально-генерализованная эпилепсия с когнитивными нарушениями: характеристика содержания теплового τ -протеина**

Е.В. ЛЕКОМЦЕВА, Т.В. ГОРБАЧ, Г.И. ВАКУЛИК-ГУБИНА

Partial epilepsy with secondary generalization and cognitive impairments:

characteristic of serum content of heat τ -protein

Ye.V. LEKOMTSEVA, T.V. GORBACH, G.I. VAKULIK-GUBINA

ОГЛЯДИ

- 43 **Патогенетическое лечение рассеянного склероза**

А.Н. БОЙКО, Т.В. СИДОРЕНКО, Е.И. ГУСЕВ

Pathogenic treatment of disseminated sclerosis

A.N. BOYKO, T.V. SYDORENKO, E.I. GUSEV

57 Черепно-мозкова травма у боксерів

М.Є. ПОЛІЩУК, А.В. МУРАВСЬКИЙ

Boxers brain injury

M.E. POLISHCHUK, A.V. MURAVSKY

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**66 Модуюча дія міметика нейрональної молекули клітинної адгезії на нейрони гіпокампа в умовах моделювання ішемічного ураження in vitro**

І.В. ЛУШНИКОВА

The modulation by neuronal cell adhesion molecule mimetic of hippocampal neurons under modeling of ischemia damage in vitro

I.V. LUSHNIKOVA

72 Использование магнитной стимуляции совместно с фармакологическими и биологическими методами нейропротекции при экспериментальном ушибе головного мозга. Часть 1. Исследование ионного, прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, степени гидратации мозговой ткани

В.І. ЦЫМБАЛЮК, А.Т. НОСОВ, А.П. ЭНГЛЕЗИ

*Application of magnetic stimulation, pharmacological and biological neuroprotection methods under experimental bruise of the brain**Part I. Ionic, oxidant-antioxidant balance, hydratation level of the nervous tissue examination*

V.I. TSYMBALYUK, A.T. NOSOV, A.P. ENGLEZI

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ**79 Возможности современной вазоактивной терапии больных с хронической ишемией мозга**

Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

The possibilities of modern vasoactive therapy for patients with a chronic cerebral ischemia

L.P. TERESHCHENKO

87 Пантогам в клинической практике*Pantogam in clinic pract***89 Антигипоксантаы в реаниматологии и неврологии**

Н.Г. БЕНЕВОЛЬСКАЯ, В.Н. ЕВСЕЕВ, С.А. РУМЯНЦЕВА

Antihypoxantus in resuscitation therapy and neurology

N.G. BENEVOLSKAYA, V.N. EVSEEV, S.A. RUMYANTSEVA

ІСТОРИЧНІ ПОСТАТІ**92 До 100-річчя від дня народження Марка Карловича Бротмана***Mark Brotman's birthday 100 anniversary***З'їзди, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ****96 XII конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (Мадрид, серпень 2008 р.)***XII congress of European Neurologists Organizations Federation (Madrid, August 2008)***98 Оголошення****100 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



І.М. ДЕРЕВ'ЯНКО

Донецький національний медичний університет
ім. Максима Горького

Консолідація та інтеграція зусиль фахівців, що працюють з проблеми СНІДу/нейроСНІДу, з метою створення національної програми із запобігання і лікування ВІЛ-інфекції з використанням телекомунікаційних технологій

Представлено програму створення єдиного міждисциплінарного концептуального простору з проблеми нейроСНІДу як ефективного проекту розробки стратегічних національних планів боротьби з ВІЛ/СНІДом за допомогою телемедицини, в основі якої лежить аналіз власного 13-річного досвіду роботи з 6750 ВІЛ-інфікованими пацієнтами на різних стадіях захворювання, консультативно-методичної роботи, педагогічної практики.

Ключові слова: телемедицина, нейроСНІД, телеконсультування, дистанційне навчання, мультидисциплінарний підхід.

Масштаби епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу продовжують неухильно зростати. Сьогодні в світі ВІЛ-інфекцію мають 33,2 млн людей з яких у 2,5 млн її вперше виявлено. В 2007 р. діагноз СНІД встановлено в 22 500 людей, з них 12 500 померли (Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІДу, 2008). За темпами розвитку епідемії ВІЛ-інфекції Україна посідає перше місце серед країн Європи. За період розвитку епідемії в Україні офіційно зареєстровано 122 500 ВІЛ-позитивних осіб, з них 17 962 — у Донецькій області. З огляду на вирішення проблеми ВІЛ/СНІДу як політико-соціальної проблеми України поки що не вдалося досягти істотного успіху в стабілізації епідемії. Смерть безпосередньо від захворювань, зумовлених СНІДом, загрожують тисячам ВІЛ-інфікованих мешканців України. Темпи розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу випереджають темпи діяльності щодо її запобігання. СНІД-деменція є однією з найпоширеніших причин когнітивних розладів у осіб молодого віку [6, 7]. Незважаючи на позитивні результати міжнародних досліджень, отримані при використанні високоактивної антиретровірусної терапії, зростання тривалості життя хворих

на СНІД, з 2005 р. оголошено епідемію неврологічних захворювань (за даними ВООЗ), зумовлених ВІЛ [7]. Висока частка уражень нервової системи різного рівня при СНІДі, залучення її у патологічний процес на ранніх стадіях захворювання, відсутність як національних, так і міжнародних діагностичних критеріїв і протоколів з тактики ведення пацієнтів з нейроСНІДом роблять завдання боротьби з неврологічними проявами та ускладненнями СНІДу особливо актуальним [3, 4].

Мета телемедичного проекту — створення єдиного міждисциплінарного концептуального простору з проблеми нейроСНІДу як ефективного пріоритетного проекту розробки стратегічних національних планів боротьби з ВІЛ/СНІДом.

Матеріали і методи

В основу роботи покладено аналіз власної науково-педагогічної роботи з проблеми нейроСНІДу на факультеті післядипломної освіти Донецького національного медичного університету імені Максима Горького і 13-річної практичної діяльності (1996—2008 рр.) як офіційного штатного регіо-

нального консультанта-невролога з питань нейроСНІДу Донецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом (з катамнезом власного спостереження за 6750 ВІЛ-інфікованими пацієнтами на різних стадіях захворювання).

Результати та обговорення

Донецька область посідає третє місце за поширеністю ВІЛ-інфекції. Показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію в 2007 р. в області більш ніж удвічі перевищував середньоукраїнський (відповідно 77,7 і 32,9 на 100 тис. населення). На 01.09.2008 р. виявлено 33 тис. ВІЛ-позитивних осіб, з них на диспансерному обліку перебуває 17 962 людей.

На базі Донецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом упродовж 1996—2008 рр. під керівництвом автором разом з фахівцями центру здійснено великомасштабну програму з вивчення неврологічних проявів ВІЛ-інфекції (нейроСНІДу), розроблено чіткі напрями її подальшої реалізації. На сьогодні отримані позитивні результати, про що свідчить зменшення рівня смертності, прогресування захворювання, значне підвищення якості життя пацієнтів з ВІЛ. У 1997 р. для створення єдиного медичного простору з питання нейроСНІДу були розроблені робоча класифікація психоневрологічних розладів ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих на СНІД, алгоритм ранньої діагностики первинного і вторинного нейроСНІДу.

Сьогодні абсолютно очевидно, що ВІЛ-інфекція із стадії безсимптомного носійства перейшла в стадію клінічних проявів. Ця категорія пацієнтів нині концентрується не лише в центрах і кабінетах з профілактики ВІЛ/СНІДу, а дедалі частіше звертається до неврологів, нейрохірургів, лікарів загальної медичної практики поліклінік, а у разі неефективності терапії, що проводиться амбулаторно, госпіталізується в стаціонари під маскою різних неврологічних захворювань. У 80 % випадків етіологічний діагноз так і залишається не уточненим.

Кількість пацієнтів з підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції, обстежених за клінічними показаннями (код 113), у 2007 р. збільшилася втричі порівняно з 2006 р. (з них 20 % — пацієнти з неврологічними проявами ВІЛ, що вперше виникли). За нашими даними, кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які перебувають на диспансерному обліку і направлені на консультацію до невролога з ознаками ураження нервової системи, що вперше виникли, збільшилася тільки за останні два роки в 20 разів. Відкриття в 2007 р. у м. Донецьку стаціонару для лікування ВІЛ-інфекції засвідчило необхідність допомоги невролога у веденні цієї категорії пацієнтів практично в 100 % випадків. У 25 % випадків інвалідизація серед ВІЛ-позитивних осіб зумовлена тяжкими неврологічними проявами ВІЛ-інфекції (нейроСНІДом), що є однією з основних причин летальності.

Розроблено і модифіковано класифікацію психоневрологічних розладів, диференційно-діагно-

стичні алгоритми ранньої діагностики різних форм нейроСНІДу, схеми терапії, створено електронну базу клінічних випадків ураження нервової системи, проаналізовано власний 13-річний катамнез спостереження за ВІЛ-позитивними пацієнтами, розроблено, апробовано і впроваджено інноваційні методики ранньої діагностики і лікування різних психоневрологічних розладів. Після виступів на міждисциплінарних конференціях і симпозиумах, що викликали величезний професійний інтерес у практичних лікарів, виникла необхідність у пошуку інноваційних можливостей надання консультативно-методичної допомоги. Започатковано Інтернет-консультування пацієнтів з різних регіонів України (Одеса, Львів, Сімферополь, Ужгород) електронною поштою з використанням програм Scure, ooVoo. Отримано перші позитивні результати, виявлено переваги ранньої діагностики різних форм ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи для поліпшення прогнозів щодо життя і здоров'я пацієнтів.

Використання розробленої класифікації, алгоритмів ранньої діагностики дало змогу значно поліпшити диференційну діагностику з акцентом на первинному ураженні нервової системи, зумовленому самим ВІЛ, а не його опортуністичними ускладненнями. Зроблено припущення, що генетичні чинники можуть впливати на виникнення ВІЛ-індукованої дисфункції ЦНС, контрольну точку і швидкість прогресування. Позитивна динаміка в лікуванні ізольованих неврологічних синдромів на тлі призначення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) підтверджує думку про існування первинного нейроСНІДу. Результати своєчасного застосування розроблених і в подальшому модифікованих нами схем терапії, нових інноваційних методик лікування дали підстави сподіватися на можливість курабельності неврологічних ускладнень ВІЛ [1]. Впровадження ВААРТ у лікувальну практику Донецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом дало позитивні результати, про що свідчило підвищення якості і тривалості життя пацієнтів у 74,5 % випадків; зниження рівня смертності в 5,3 разу: показник смертності серед пацієнтів, які не приймали ВААРТ, становив 62,8 %, а серед пацієнтів, які приймали ВААРТ, — 11,8 %.

На сучасному етапі невролог зобов'язаний знати критерії первинного і вторинного нейроСНІДу і всі діагностичні прийоми, що дають змогу його запідозрити і розпізнати. Всі випадки порушення нервової системи потребують обов'язкової корекції і спостереження, оскільки вони істотно погіршують якість життя хворого і значно підвищують показник смертності [5]. Терапія нейроСНІДу є складною і потребує взаємодії невролога і фахівця з лікування ВІЛ-інфекції. Назріла необхідність у розробці модифікованих протоколів лікування хворих на нейроСНІД. Ураження ЦНС при ВІЛ/СНІДі потребують спеціальної уваги з метою розробки особливих

фармакотерапевтичних режимів. Ураховуючи трудність проникнення лікарських препаратів до заражених забар'єрних клітин глії, необхідний пошук нових нейроактивних препаратів, здатних пригнічувати реплікацію ВІЛ у ЦНС, щоб уповільнити прогресування захворювання або запобігти йому.

Впровадження в систему освіти основних принципів Болонської конвенції зумовлює необхідність реформування структури і змісту освіти, технологій навчання, його матеріального і методичного забезпечення. Розвиток комп'ютерних технологій і підвищення доступності послуг з підключення до мережі Інтернет створили якісно нові умови для доступу практикуючих лікарів до актуальної професійної інформації. Відсутність в Україні фахівців і достатнього клінічного досвіду з питань діагностики та лікування нейроСНІДу, значне віддалення неврологів-практиків від спеціалізованих центрів з вивчення проблем нейроСНІДу роблять актуальним створення мережі дистанційної підтримки для віддалених і важкодоступних районів України. Використання телемедицини є ефективним засобом підвищення знань, накопичення досвіду і розвитку нових технологій.

Вважаємо, що впровадження в педагогічну практику інтерактивних форм навчання у вигляді телелекцій, дистанційних тематичних циклів, круглих столів, телеконсиліумів з проблеми нейроСНІДу дасть можливість швидко та якісно навчати одночасно значну кількість фахівців безпосередньо на робочому місці, не спричиняючи порушення в ритмі роботи лікувально-профілактичної установи, а також одночасно всіх співробітників установи (відділення) в єдиному ключі [2]. Це забезпечить спадковість у процесі ведення пацієнтів і, відповідно, сприятиме поліпшенню лікувального процесу, значній економії коштів, оскільки ліквідуються витрати на відрядження, скорочуються витрати на встановлення правильного діагнозу і поліпшується вибір тактики лікування.

Після проходження навчання на курсах підвищення кваліфікації ми пропонуємо створити телемедичні пункти в структурі спільної лікарської практики для встановлення оперативного зворотного зв'язку з кожним курсантом як засобу консультування і попередньої діагностики в складних клінічних випадках у режимах on-line (електронної пошти) і of-line (відеоконференції), тобто безпосередньо у момент звернення або у вигляді відстроченої консультації в узгоджений час, а також як канал дистанційного навчання лікаря на робочому місці і доступу до інформаційних ресурсів обласного центру. У зв'язку з різноманіттям клінічних проявів СНІДу, що перебігає з ураженням практично всіх органів і систем людського організму, боротьба з цим захворюванням стає проблемою мультидисциплінарною. Обговорення актуальних проб-

лем на міждисциплінарному рівні є стимулом для подальшої реалізації творчого, наукового і педагогічного потенціалу фахівців. Використання телемедицини підвищить ефективність міждисциплінарної співпраці з питань ВІЛ/СНІДу, збільшить обсяг отримуваних додаткових даних і умінь з цієї клінічної проблеми, підвищить інформованість про досягнення в науці і практичній діяльності.

Реалізація запропонованого проекту як інноваційної методики навчання сприятиме активізації розумової діяльності лікаря, стимулюватиме потребу в отриманні нових знань. Без регулярного спілкування з колегами лікар не може сформуватися як фахівець. На кожному етапі діагностики, лікування і реабілітації практичний лікар повинен мати можливість звернутися до досвіду колег.

Використання телемедицини для комплексного вирішення клінічних, освітніх і наукових завдань у запропонованому проекті дасть змогу значно поліпшити функціонування регіональної системи охорони здоров'я, розвиток освіти фахівців набуде динамічного характеру, створить якісно нові умови для доступу фахівців, що працюють з проблемами ВІЛ, до актуальної професійної інформації.

У міру розвитку дистанційної освіти, створення віртуального освітнього середовища, подальшого вдосконалення атестації лікарів стане можливим здійснення повною мірою декларованого Всесвітньою федерацією медичної освіти переходу від «освіти на все життя» до «освіти крізь усе життя».

Висновки

Враховуючи актуальність проблеми нейроСНІДу, відсутність єдиних концептуальних діагностичних і лікувальних положень з тактики ведення хворих з нейроСНІДом як на міжнародному, так і на державному рівні, відсутність фахівців з цієї проблеми в Україні та розуміючи важливість міждисциплінарного підходу до вирішення проблеми СНІДу, спираючись на багаторічний власний досвід і результати досліджень, участь у роботі Асоціації розвитку української телемедицини та електронної охорони здоров'я, вважаємо вкрай актуальним питання про створення проекту «НейроСНІД і телемедицина».

Зосередження уваги на проблемі нейроСНІДу, забезпечення обміну між фахівцями напрацьованим науково-практичним досвідом, з урахуванням досвіду надання медичної допомоги Міжнародного консорціуму з нейроСНІДу, дасть змогу розробити спільними зусиллями національну стратегію зі створення єдиного медично-освітнього простору, найбільш серйозну і стабільну основу тактики ведення пацієнтів зі СНІДом, що мають неврологічні вияви захворювання, значно підвищить мотивацію практичних лікарів в об'єднанні зусиль для боротьби з глобальною епідемією ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Література

1. Деревянко И.Н., Ковалева А.В., Думчева И.Н. и др. Оптимизация восстановительного лечения ВИЧ-ассоциированного прозапареза лицевого нерва методом биологической обратной связи (БОС) // Материалы X междунар. конф. «Актуальные вопросы неврологии». — Судак, 2008. — С. 19.
2. Казаков В.Н., Климовицкий В.Г., Владимирский А.В. Дистанционное обучение в медицине. — Донецк: Норд-Пресс, 2005. — 79 с.
3. Яковлев Н.А., Жулев Н.М., Слюсарь Т.А. НейроСПИД. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе: Учебное пособие. — М.: МИА, 2005. — 278 с.
4. Commins M.A., Steven J., Romy H. et al. NeuroAIDS: characteristics and diagnosis of the neurological complications of AIDS // Mol. Diagn. Ther.— Vol. 12, N. 1.— P. 25—43.
5. Minagar A., Commins D., Alexander J.S. et al. NeuroAIDS: characteristics and diagnosis of the neurological complications of AIDS // Mol. Diagn. Ther.— 2008.— Vol. 12 (1).— P. 48—62.
6. Langford T.D., Letendre S.L., Marcotte T.D. et al. HNRC Group. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on anti-retroviral therapy // AIDS.— 2002.— Vol. 16 (7).— P. 1019—1029.
7. Robertson K.R., Hall C.D. Assessment of NeuroAIDS in the International Setting // J. Neuroimmun. Pharmacol.— 2007.— Vol. 2 (1).— P. 105—111.

И.Н. ДЕРЕВЯНКО

Консолидация и интеграция усилий специалистов, работающих по проблеме СПИДа/нейроСПИДа, с целью создания национальной программы по предотвращению и лечению ВИЧ-инфекции с использованием телекоммуникационных технологий

Представлена программа создания единого междисциплинарного концептуального пространства по проблеме нейроСПИДа как эффективного проекта разработки стратегических национальных планов борьбы с ВИЧ/СПИДом при помощи телемедицины, в основе которой лежит анализ собственного 13-летнего опыта работы с 6750 ВИЧ-инфицированными пациентами на различных стадиях заболевания, консультативно-методической работы, педагогической практики.

Ключевые слова: телемедицина, нейроСПИД, телеконсультирование, дистанционное обучение, мультидисциплинарный подход.

I.M. DEREVYANKO

Consolidation and integration of efforts of the experts working on problem of AIDS/NeuroAIDS for the purpose of national program development on prevention and treatment of a HIV-infection with telemedicine application

The article deals with a program of interdisciplinary conceptual space creation on NeuroAIDS problem as an effective project of the strategic national plans development of struggle with HIV/AIDS by means of telemedicine. The program development is based on 13-year-old operational experience with approximately 6 750 HIV-infected patients at various stages of disease, consultations, student teaching.

Key words: telemedicine, neuroAIDS, teleconsultation, distant education, multidisciplinary care.



В.И. ЦЫМБАЛЮК¹, Л.Д. ПИЧКУР¹,
А.Л. ПИЧКУР², Л.А. МИРОНЯК³

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

²Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, Киев

³Центр лучевой диагностики АМН Украины, Киев

Гетеротопия головного мозга: диагностический и генетический аспекты

Широкое использование в последние годы магнитно-резонансной томографии головного мозга и раскрытие молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе возникновения пороков развития центральной нервной системы (ЦНС), позволяют диагностировать новые, ранее не изученные, мальформации ЦНС. Всестороннее изучение таких случаев позволило не только объяснить происхождение некоторых форм эпилепсии и разработать принципиально новую тактику их лечения, но и определить типы наследования этих форм, подняв на качественно новый уровень медико-генетическое консультирование таких семей. Классическим примером пороков развития ЦНС являются так называемые фокальные корковые дисплазии, связанные с нарушением процессов миграции предшественников нейронов в ранний период эмбрионального развития. В статье приведены классификация гетеротопий коры мозга, описание случая семейной субэпендимальной гетеротопии.

Ключевые слова: гетеротопия, диагностика, магнитно-резонансная томография, генетика.

Нарушение миграции и пролиферации нейронов на этапах эмбриогенеза обуславливает формирование мальформаций большого мозга, известных как гетеротопии. Морфологическим субстратом гетеротопий являются островки серого вещества в белом, представленные задержавшимися клетками герминального матрикса, которые утратили способность к миграции и дифференцированию в месте остановки [4, 10].

В 70-х годах было доказано, что первые мигрирующие постмитотические нейроны можно выявить в плащевом слое стенки переднего мозгового пузыря, на 7-й неделе гестации. Миграция происходит в два этапа: первый — на 8—10-й неделе, второй, более мощный, — на 13—14-й неделе. Основной процесс миграции заканчивается к 16-й неделе внутриутробного развития, определенное количество нейронов добавляется в кору несколькими неделями позже.

Ведущую роль в процессах миграции играют отростки глиальных клеток — радиальной глии (рис. 1). В основе перемещения нейронов по глиальным отросткам лежит адгезивный контакт, который обеспечивается специальными молекулами

гликопротеидов и системой протеолитических ферментов, разрушающих возникшие адгезивные связи [17].

Миграция нейрона по волокнам радиальной глии осуществляется при участии эпидермального фактора роста, который определяет направление миграции и рост отростков, а триггером для миграции является экстрацеллюлярный матрикс [2]. Онтогенез нейрона на всех этапах развития регулируют такие составляющие экстрацеллюлярного матрикса, как гликозаминогликаны, протеогликаны, коллагеновые белки, фибронектин [4]. Процесс миграции начинается после прекращения митозов нейронов и утраты их способности к синтезу ДНК. Путь миграции нейрона и ориентиры, по которым конус роста сверяет правильность миграции и место его расположения в будущем, генетически детерминированы [7]. Нейроны, достигшие маргинальной зоны, утрачивают контакт с транзиторными волокнами глиальных клеток. Ведущие отростки юных пирамидных нейронов (рис. 2) образуют адгезивные (десмосомные) контакты с аксонами, находящимися в этой зоне [5, 16].

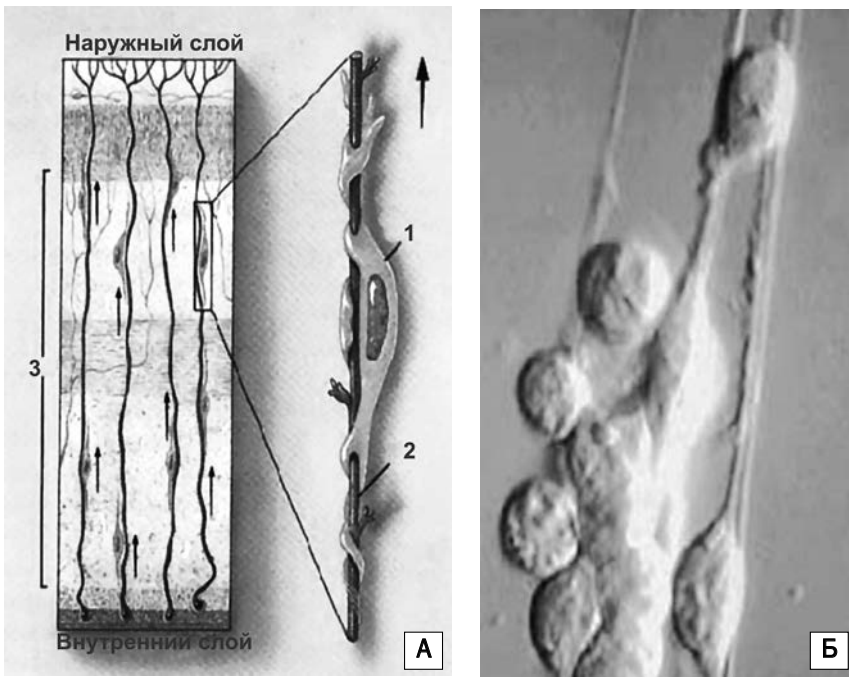


Рис. 1. Миграция нейронов по отросткам радиальной глии: А — схема миграции (1 — мигрирующая прогениторная клетка, 2 — радиальная глия, 3 — зона миграции); Б — участок радиальной глии с мигрирующим кластером прогениторных клеток в культуре. Фазово-контрастная микроскопия (б)

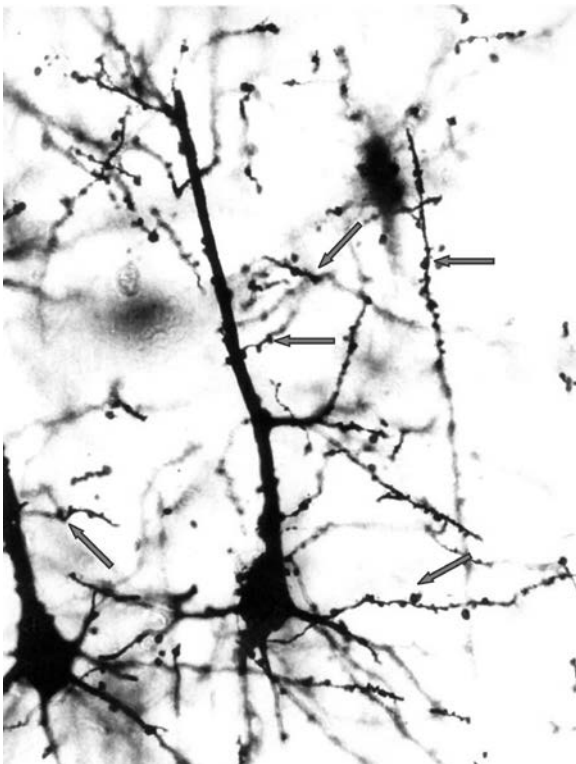


Рис. 2. Обилие синаптических контактов (шпиков) на отростках нейронов постнатального мозга млекопитающих (указано стрелками). Окраска по Гольджи-Кокс. Ув. 200

Нейроны, неправильно разместившиеся в мозге, уничтожаются, в том числе и путем апоптоза. Удаление продуктов распада осуществляют микроглия и астроциты. В связи с вышеизложенным очевидно, что причинами появления скопления нервных клеток в белом веществе являются повреждение радиальной глии, нарушение процес-

сов адгезии прогениторных клеток на радиальной глии, апоптоза, механизмов естественной клеточной смерти, гиперпродукция нейробластов.

Прижизненная диагностика гетеротопий серого вещества стала возможной только с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

К настоящему времени описано несколько типов гетеротопий, которые подразделяют на три группы: очаговые субкортикальные, диффузные и субэпендимальные [8]. Выделена также топографическая классификация гетеротопий, применяемая в противосудорожной нейрохирургии [4]. Гетеротопии являются основной причиной развития эпилептического синдрома. Очаговые субкортикальные гетеротопии (рис. 3) — спорадическое заболевание, проявляющееся различными двигательными (чаще с гипотонией) и психо-речевыми нарушениями. Их выраженность зависит от размера очага гетеротопии и степени воздействия на близлежащую кору. В некоторых случаях очаги субкортикальной гетеротопии являются генераторами эпилептической активности. Эпилептические пароксизмы имеют фармакорезистентный характер.

Очаговую субкортикальную гетеротопию необходимо дифференцировать с внутримозговыми опухолями. По нашему мнению, обязательным является проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. В области очага субкортикальной гетеротопии наблюдается резкое снижение насыщения клеток кислородом при использовании радиоактивной метки, тогда как опухоли активно накапливают радиоактивный изотоп (рис. 4).

Диффузная гетеротопия («двойная кора») характеризуется выраженной задержкой психо-речевого развития, различными видами эпилептических

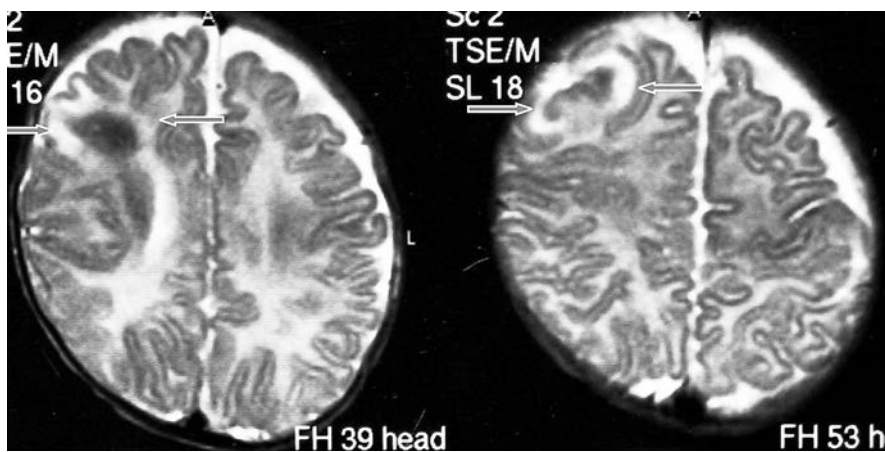


Рис. 3. Очаг субкортикальной гетеротопии в правой лобной доле. T2-взвешенное изображение

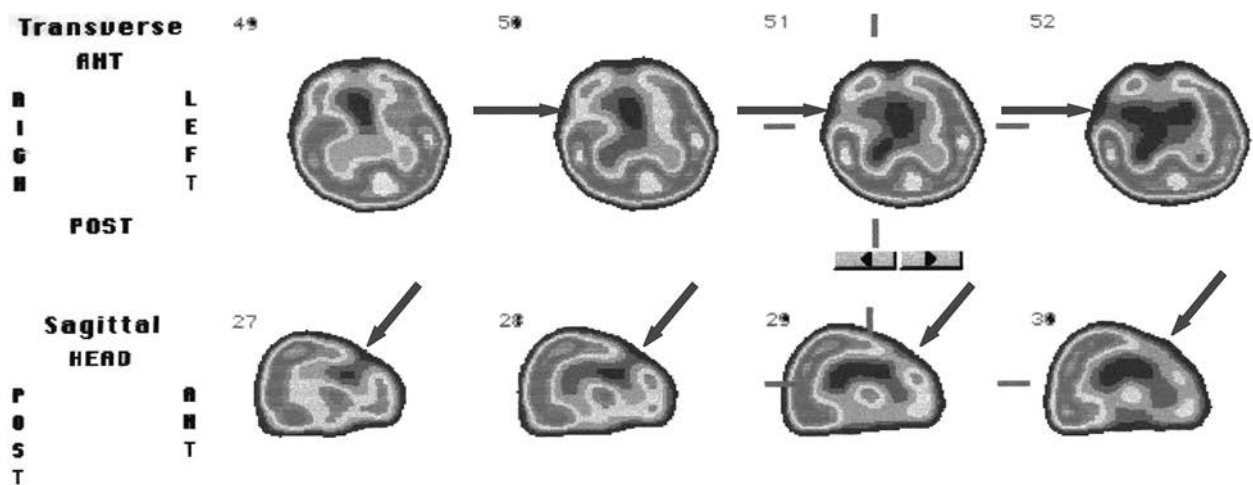


Рис. 4. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга ребенка с очагом фокальной субкортикальной гетеротопии в правой лобной области, совпадающим с очагом эпилептической активности. Значительно снижено насыщение клеток мозга кислородом, о чем свидетельствует уменьшение количества радиоактивного изотопа в области очага гетеротопии (указано стрелками)

приступов, резистентных к медикаментозной терапии (рис. 5).

При субкортикальной и диффузной гетеротопиях коры эпилептические приступы, как правило, возникают с рождения. Детям устанавливают диагноз «детский церебральный паралич» и в течение нескольких лет безуспешно подбирают анти-

конвульсанты. Поэтому алгоритм обследования таких больных должен обязательно включать МРТ даже в ранний постнатальный период.

Субэпендимальная, или нодулярная перивентрикулярная, гетеротопия (рис. 6), характеризуется наименее выраженными клиническими проявлениями и приступами парциальной эпилепсии, воз-

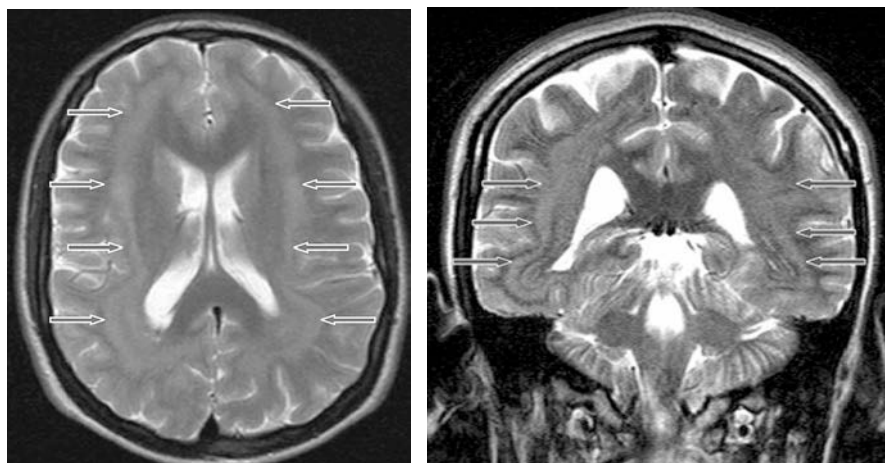


Рис. 5. Диффузная, или лентовидная, гетеротопия коры. На T2-взвешенном изображении в проекции белого вещества полушарий головного мозга визуализируются лентовидные очаги изоинтенсивного к коре МР-сигнала шириной до 1,0 см (указано стрелками)

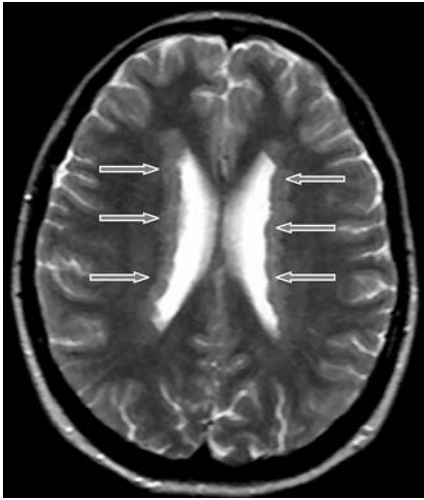


Рис. 6. Субэпендимальная (нодулярная перивентрикулярная) гетеротопия (отмечено стрелками): на T2-взвешенном изображении субэпендимально по отношению к боковым желудочкам определяются множественные сливающиеся между собой узлы изоинтенсивного мозговой коре МР-сигнала

никающими на фоне полного здоровья у женщин чаще всего в возрасте 16—30 лет [8].

По нашему мнению, классификацию гетеротопий необходимо дополнить смешанными формами, когда у одного и того же больного выявляют одновременно несколько видов гетеротопий (рис. 7).

Впервые нодулярная билатеральная перивентрикулярная гетеротопия была описана у 13-летней девочки, ее 34-летней матери и ее 60-летней бабушки в 1993 г. [15]. Тщательное исследование пациенток опровергло предполагаемый диагноз туберозного склероза. Авторы доказали, что выявленная в семье нодулярная билатеральная гетеротопия является уникальным наследственным нарушением миграции нейронов с доминантным типом наследования. Клинико-генеалогический анализ этих пациенток показал, что для таких семей характерна высокая частота спонтанных аборт и малое количество детей мужского пола. Был сделан вывод, что семейная нодулярная билатераль-

ная гетеротопия передается по X-сцепленному доминантному типу с летальностью для гемизигот мужского пола и высокой пенетрантностью для лиц женского пола. Поэтому женщинам, у которых происходят выкидыши, необходимо медико-генетическое консультирование и обследование на предмет обнаружения данной мутации.

Единственным клиническим проявлением этого заболевания являются эпилептические припадки. Тщательное изучение женщин в таких семьях показало, что при идентичной МРТ-картине головного мозга, не у всех пациенток развивается эпилепсия. Важная особенность заболевания — отсутствие умственной отсталости, экстракраниальных гамартом, кальцифицированных включений в головном мозге и депигментированных пятен на коже. В последствии гистологическое изучение узелков серого вещества, расположенных субэпендимально, показало, что узелки состоят из высококодифференцированных нейронов, которые ориентированы во многих направлениях (дезорientированы) [11].

В 1995 г. при ДНК-картировании членов семьи с нодулярной билатеральной гетеротопией на половой хромосоме в регионе Xq28 была выявлена мутация гена L1CAM (neural cell adhesion molecule), [12, 18]. Необходимо отметить, что регион Xq28 и ген L1CAM связаны с целым рядом наследственных заболеваний, протекающих с поражением центральной нервной системы. Выявлены мутации, обуславливающие развитие X-сцепленной врожденной гидроцефалии с атрезией Сильвиева водопровода, X-сцепленной спастической параплегии [13, 14]. Доказано, что мутации в этом гене приводят также к нарушению иннервации мышц при мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса [10]. Некоторые исследователи объясняют развитие эпилептического синдрома при нодулярной гетеротопии тем, что ген L1CAM содержит участок, отвечающий за функционирование ГАМК-рецепторов [9].

Клинический пример. Больная, 16 лет, обратилась в Институт нейрохирургии с жалобами на впервые возникшие приступы судорог тонико-клонического характера, головные боли, связанные с

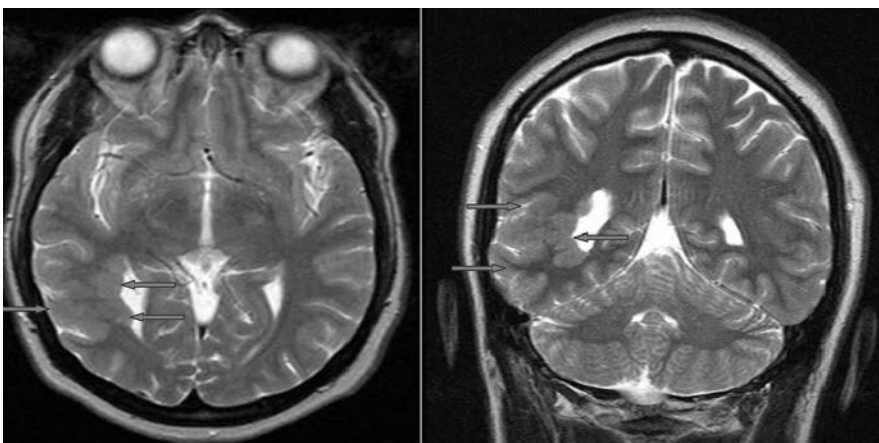


Рис. 7. Очаговая субкортикальная и нодулярная паравентрикулярная (субэпендимальная) гетеротопия: на T2-взвешенном изображении субкортикально и субэпендимально по отношению к треугольнику правого бокового желудочка определяются очаги изоинтенсивного мозговой коре МР-сигнала (указано стрелками)

эмоциональной и физической нагрузкой, возникающие во второй половине дня. Болеет в течение 6 месяцев. На фоне полного здоровья появились приступы судорог, сопровождающиеся потерей сознания, с частотой 1—2 раза в 2 месяца. Из анамнеза известно, что больная — от первой нормально протекающей беременности, срочных патологических родов, осложненных слабостью родовой деятельности. Масса тела при рождении 3450 г, рост — 53 см, оценка по шкале Апгар — 8 баллов. Развивалась соответственно возрасту, в школе успеваемость хорошая. Пациентка контактна, несколько застенчива. Реакция на окружающее адекватная, в пространстве и времени ориентирована. Акустический гнозис, слухоречевая память, вербальное и логическое мышление сохранены. Неврологический статус: легкая асимметрия глазных щелей ($D > S$), в крайних отведениях — установочный спонтанный горизонтальный нистагм, умеренная сглаженность правой носо-губной складки. Объем движений конечностей полный, мышечный тонус удовлетворительный, сила мышц конечностей — 5 баллов. Сухожильные рефлексы живые ($D = S$). Патологических знаков нет. В позе Ромберга — небольшое пошатывание, координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

При МРТ-исследовании головного мозга, выполненном на томографе «Magnetom Vision Plus» («Siemens», Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, выявлены множественные очаги изоинтенсивного МР-сигнала на T1- и T2-взвешенном изображении, расположенные в субэпендимальном слое наружных стенок боковых желудочков (рис. 8). Очаги имели преимущественно овальную форму, вызывали деформацию просвета боковых желудочков, не изменяли характер МР-сигнала после внутривенного введения Магневиста из расчета 0,2 мл/кг массы тела. Диаметр образований варьировал в пределах 0,5—1,0 см. Боковые желудочки незначительно расширены.

При обследовании мать пациентки жаловалась на периодические головные боли, головокружение. В анамнезе в пубертатном периоде имели место редкие эпилептические приступы, которые были расценены как синкопальные состояния. Замужем, имеет одну дочь. Из анамнеза известно, что у женщины было 3 замерших беременности, закончившиеся самопроизвольными абортми в сроке 12—14 недель. Неврологический статус: пациентка эмоционально лабильна, общительна. Имеет среднее специальное образование. Реакция на окружающее адекватная. Память и мышление сохранены. Черепно-мозговые нервы в норме. Объем активных движений полный, тонус мышц удовлетворительный. Сухожильные рефлексы живые, патологических знаков нет. В позе Ромберга — легкое пошатывание, координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

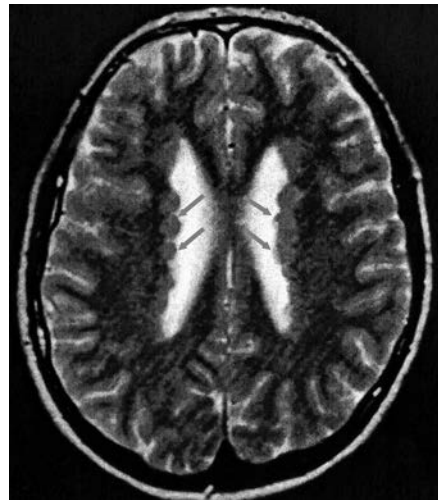


Рис. 8. МРТ больной с субэпендимальной гетеротопией (обозначено стрелками). T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Анализ родословной показал, что у матери и бабушки обследуемой пациентки по материнской линии имелось большое количество самопроизвольных абортми. У бабушки пациентки отмечены редкие эпилептические приступы (1—2 в год). Отсутствие в родословной потомков мужского пола по материнской линии в сочетании с частыми самопроизвольными абортми позволило предположить, что семейный анамнез отягощен X-сцепленной доминантной патологией с летальностью для лиц мужского пола. Ведущим клиническим синдромом в обследованной нами семье является эпилептический.

Таким образом, на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, данных МРТ был установлен диагноз «X-сцепленная семейная нодулярная (субэпендимальная) гетеротопия, симптоматическая эпилепсия».

Выводы

МРТ головного мозга является обязательным исследованием у больных с эпилептическими приступами, даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики.

МРТ головного мозга позволяет выявить ранее недоступные визуализации формы мальформаций головного мозга.

Для дифференциальной диагностики очаговых субкортикальных гетеротопий и внутримозговых опухолей необходимо выполнить однофотонную эмиссионную компьютерную томографию.

Выявленные пороки развития центральной нервной системы требуют обязательного клинико-генетического консультирования, которое позволяет определить прогноз, произвести расчет риска рождения потомства с аналогичной патологией и выбрать метод лечения данного заболевания.

Литература

1. Алиханов А.А. Фокальная корковая дисплазия // Журн. неврол. и псих.— 1999.— № 3.— С. 53—55
2. Ермоленко Н.А., Скворцов И.А. Нарушение развития нервной системы // Исцеление: Альманах / Под ред. И.А. Скворцова.— М.: Тривола, 2001.— № 5.— С. 41—62.
3. Кузакова Н.О., Лугинов Н.В., Ветлугина Г.Ю. и др. Случай субэпендимальной гетеротопии, диагностированной с помощью магнитно-резонансной томографии // Журн. неврол. и псих.— 1999.— № 9.— С. 54—55.
4. Лазюк Г.И. Тератология человека.— М.: Медицина, 1991.— 178 с.
5. Максимова Е.В. Онтогенез коры больших полушарий.— М.: Наука, 1990.— 220 с.
6. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина.— М.: Ремекс, 2002.— 178 с.
7. Шмаль О.В., Скворцов И.А. Роль аномалий нейрональной миграции в генезе дизнейроонтогенетических нарушений у детей // Журн. неврол. и псих.— 2003.— № 4.— С. 57—61.
8. Barkovich A.J., Kjos B.O. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations // Radiology.— 1992.— Vol. 182.— P. 493—499
9. Buckle V.J., Fujita N., Ryder-Cook A.S. et al. Chromosomal localization of GABA-A receptor subunit genes: relationship to human genetic disease // Neuron.— 1989.— N 3.— P. 647—654.
10. Bronen R., Fulbright R., Spencer D. Cerebrospinal fluid cleft with cortical dimple: MRI marker for focal cortical dysgenesis // Intern. Neurol. J.— 2008.— N 3.— P. 172—183.
11. Eksioglu Y.Z., Scheffer I.E., Cardenas P. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causin aberrant cerebral cortical development // Neuron.— 1996.— N 16.— P. 77—87.
12. Jardin P.E., Clarke M.A., Super M. Familial bilateral periventricular nodular heterotopia mimics tuberous sclerosis // Arch. Dis. Child.— 1996.— N 74.— P. 244—246.
13. Jouet M., Rosenthal, A., MacFarlane J. et al. A missense mutation confirms the L1 defect in X-linked hydrocephalus (HSAS) // Nature Genet.— 1993.— N 4.— P. 331.
14. Jouet M., Rosenthal A., Armstong G. et al. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene // Nature Genet.— 1994.— N 7.— P. 402—407.
15. Kamuro K., Tenokuchi Y. Familial periventricular nodular heterotopia // Brain Dev.— 1993.— N 15.— P. 237—241.
16. Rakic P. Organizing principles for development of primate cerebral cortex // Organizing principles of neural development.— New York: Plenum press, 1984.— P. 203—232.
17. Van Camp G., Fransen E., Vits L., Raes G., Willems P. J. A locus-specific mutation database for the neural cell adhesion molecule L1CAM (Xq28) // Hum. Mutat.— 1996.— N 8.— P. 391.
18. Walsh C.A., Cardenas P., Ji B. et al. Linkage of cerebral cortical periventricular heterotopia and epilepsy to markers in Xq28 // Neurology.— 1995.— N 45 (suppl. 4).— P. 440.

V.I. ЦИМБАЛЮК, Л.Д. ПІЧКУР, О.Л. ПІЧКУР, Л.А. МИРОНЯК

Гетеротопія головного мозку: діагностичний і генетичний аспекти

Широке застосування останніми роками магнітно-резонансної томографії головного мозку і розкриття молекулярно-генетичних механізмів, які лежать в основі виникнення вад розвитку центральної нервової системи (ЦНС), дають змогу діагностувати нові, раніше не вивчені, мальформації ЦНС. Всебічне вивчення таких випадків дало можливість не тільки пояснити походження окремих видів епілепсії і розробити принципово нову тактику їх лікування, а й визначити типи успадкування цих форм, піднявши на якісно новий рівень медико-генетичне консультування таких сімей. Класичним прикладом вад розвитку ЦНС є так звані фокальні коркові дисплазії, пов'язані з порушенням процесів міграції попередників нейронів у ранній період ембріонального розвитку. В статті наведено класифікацію гетеротопій головного мозку та опис випадку сімейної субэпендимальної (нодулярної) гетеротопії.

Ключові слова: гетеротопія, діагностика, магнітно-резонансна томографія, генетика.

V.I. TSYMBALYUK, L.D. PICHKUR, A.L. PICHKUR, L.A. MIRONIAK

Heterotopy of the brain: diagnostic and genetic aspects

During last years the application of cerebral MRI and knowledge of molecular and genetic mechanisms that lay in the basis of all inherited CNS abnormalities, allow us to diagnose new, previously unstudied malformations of CNS. The studying of all those cases, helped us not only to explain the cause of them but create new tactics of treatment of some forms of epilepsy, define their types and inheritance. It furthers the genetic and medical examination of such families. The classic model of such abnormality of CNS is so called focal cortical dysplasia that is connected to violation of migration processes of neuroblasts during embryonic phase of development. In our article we describe the classification of cerebral heterotopies and clinical cases of family nodular heterotopy.

Key words: heterotopy, diagnosis, MRI, genetics.



Н.М. ГРИЦАЙ¹, В.А. ПІНЧУК¹,
В.М. ПІНЧУК², К.А. ТАРЯНИК¹

¹ Українська медична стоматологічна академія,
Полтава

² 1-ша міська клінічна лікарня, Полтава

Сучасні методи діагностики у пацієнтів із вертеброгенними болями в спині

У сучасних умовах виникла необхідність систематизувати численні опитувальники, тести та шкали, які використовуються для об'єктивної оцінки стану пацієнтів із вертеброгенними болями у спині. Запропоновані міжнародні шкали можуть бути корисними в практиці лікарів та при проведенні наукових досліджень.

Ключові слова: діагностика вертеброгенних болів у спині, тести, шкали.

Заданими ВООЗ, збільшення кількості пацієнтів з болями в хребті нині набуває в Європі характеру пандемії [6]. Згідно з даними літератури, близько 30 % населення розвинених країн страждають на хронічні болі в спині, причому переважають люди працездатного віку, тому ця проблема має не тільки медичне, а й соціально-економічне значення [9].

Найчастішою причиною болів у спині є дегенеративно-дистрофічні ураження хребта: остеохондроз хребта, спондильоз, спондилоартроз [1]. Біль у спині може виникати внаслідок больової імпульсації, яка пов'язана як із хребтом — вертебральні чинники (зв'язки, м'язи, фіброзне кільце, суглоби, корінці), так і з іншими структурами — екстравертебральні чинники (м'язи, вісцеральні органи, суглоби) [4].

За Я.Ю. Попелянським, вертеброгенні синдроми поділяють на рефлекторні та компресійні [8]. При рефлекторних синдромах візуально та пальпаторно визначається напруження м'язів, больові синдроми поширюються з хребта на кінцівки. При аналізі рефлекторних синдромів нині дедалі частіше використовують концепцію міофасціального болю [7].

Компресійні синдроми характеризуються гострим больовим синдромом та симптомами випадіння функції (гіпалгезія, периферійний парез, гіпо-або арефлексія глибокого рефлексу). Біль має гострий штрикучий характер, є короткочасним. У разі розвитку ішемії, набряку спинномозкових корінців можливий розвиток стійкішого болю [8].

Прийнято виділяти такі стадії вертеброгенних

рефлекторних і корінцевих порушень: загострення (етап прогресування загострення, стаціонарний етап, етап регресування загострення) та ремісії (повної, неповної). У більшості випадків стадія загострення виявляється гострим болем у спині (і кінцівці) тривалістю не більше 5—6 тижнів. Ризик переходу гострого болю в хронічний — між 6 і 12 тижнями [2].

Комплексна діагностика вертеброгенних больових синдромів у спині ґрунтується на таких обстеженнях.

1. Детальне клініко-вертеброневрологічне дослідження (оцінка ступеня вертебродинаміки та вираженості больового синдрому; виявлення рухових, чутливих та вегетативно-трофічних порушень; визначення типу патобіокінематичних порушень; виявлення функціонального блокування хребтово-рухового сегмента та додаткових з'єднань, суглобів кінцівок; визначення ознак ураження спинного мозку; виявлення екстравертебральних чинників, які формують клінічну картину комбінованих вертебровісцеральних синдромів; виявлення екстравертебральних системних процесів з ураженням кістково-суглобового та м'язово-зв'язкового апарату та формуванням патобіохімічних порушень, міоадаптивних та вікарних синдромів [5].

2. Параклінічне лабораторне дослідження з метою виключення невертеброгенної етіології болю.

3. Детальне рентген-радіологічне та інструментальне обстеження:

- спондилографія (виявляють етіологічний чинник ураження корінців та спинного мозку; показа-

на з метою діагностики травматичних уражень хребців, їхніх вивихів, спондилітів, пухлин);

- контрастна мієлографія (інформативна для виявлення інтра- та екстремедулярних пухлин спинного мозку, також має цінність для визначення рівня оперативного втручання при пухлинах, грижах міжхребцевих дисків, переломі хребців);

- комп'ютерна томографія хребта та спинномозкових структур (дає змогу диференціювати окремі органи і тканини, отримати точну кількісну інформацію, оцінити зв'язок патологічного вогнища з прилеглими органами та тканинами);

- магнітно-резонансна томографія (дає можливість отримати зображення в будь-якій проекції — аксіальній, фронтальній, сагітальній, візуалізації структурних проявів остеохондрозу, стану зв'язкового апарату, хребців, пролабування дисків, спинномозкових корінців, спинного мозку, внутрішньохребцевих новоутворень та стенозування хребцевого каналу);

- селективна ангиографія спінальних артерій (з проведенням катетеризації міжреберних та поперекових артерій, дає змогу виявити судинні аномалії, новоутворення та гематоми);

- ультразвукова доплерографія з дослідженням артеріального та венозного кровотоку в кінцівках (високоінформативний та неінвазивний метод дослідження з використанням функціональних проб дає змогу виявити морфологічні зміни судин, компенсаторні механізми гемодинаміки);

- електронейроміографія (інформативна для діагностики захворювань спинного мозку, нервів, м'язів та порушення нервово-м'язової передачі, дає змогу дослідити швидкість проведення імпульсу, М-відповіді, Н/Ф рефлексу та ін.).

У сучасних умовах проведення дорогих медичних втручань, впровадження сучасних медичних технологій, а також вивчення нових лікарських препаратів мають базуватися на принципах доказової медицини, що потребує наукового обґрунтування доцільності застосування того або іншого медичного втручання. Для оцінки досліджуваних характеристик необхідно використовувати чіткі кількісні параметри. З цієї метою застосовують різні тести, опитувальники й шкали.

Серед лікарів різних спеціальностей значно зріс інтерес до проблеми оцінки стану пацієнтів, вивчення ефективності призначеного лікування, що зумовило проведення цього дослідження.

Мета роботи — систематизувати та ознайомити практичних лікарів-неврологів, нейрохірургів, реабілітологів, лікарів сімейної медицини, а також науковців із найпоширенішими методами, тестами та шкалами, які використовуються для об'єктивної оцінки стану пацієнтів із вертеброгенними болями в спині.

Нами проведено аналіз численних опитувальників, тестів і шкал, за результатами якого для практичного використання запропоновані такі:

1. Візуальна аналогова шкала (ВАШ) болю [3].

2. Процентна шкала динаміки больових відчуттів [3].

3. Індекс болю до та після лікування [10].

4. Шкала п'ятибальної оцінки вертеброневрологічної симптоматики (таблиця) [1].

5. Опитувальник Роланда-Морріса «Біль у нижній частині спини й порушення життєдіяльності» [11, 12].

6. Шкала оцінки болю, функціонального й економічного стану при хронічних болях у спині [13].

Найпростішими тестами для кількісної оцінки сприйняття болю є **візуальна аналогова шкала** й **процентна шкала**. ВАШ являє собою відрізок прямої лінії довжиною 10 см, початкова точка якого відповідає відсутності болю, а кінцева — нестерпним болючим відчуттям. Хворому пропонують визначити силу болю на момент обстеження, обравши оцінку на шкалі; зіставлення відстаней від початку шкали до відповідних оцінок до й після лікування дає змогу оцінити динаміку сприйняття пацієнтом своїх больових відчуттів.

За допомогою **процентної шкали** динаміку больових відчуттів оцінюють так: хворого просять визначити, на скільки відсотків зменшився біль після лікування, якщо прийняти інтенсивність початкового болю за 100 %.

Також для оцінки ефективності усунення больового синдрому пропонується розраховувати **індекс болю** до та після лікування.

Індекс болю до лікування розраховують шляхом множення балів, що характеризують такі чотири показники: локалізація болю, його тривалість, вплив на працездатність і на можливість активно проведення дозвілля.

Показник «локалізації болю» припускає її наявність у шиї, верхніх кінцівках, нижній частині спини; мінімальний бал за цим показником дорівнює 1 (біль лише в одному із трьох зазначених регіонів), максимальний — 3 (біль в усіх регіонах).

Бальна оцінка тривалості болю може приймати значення 1 або 2 залежно від того, чи спостерігався біль протягом принаймні 3 місяців упродовж останнього року: болю не було — 1, був — 2.

Зниження працездатності через біль оцінюють так: немає — 1, є — 2.

Аналогічно оцінюється зниження активності проведення дозвілля (немає — 1, є — 2).

Мінімальне значення індексу болю до лікування дорівнює 1, а максимальне — 24.

Індекс болю після лікування розраховують шляхом множення балів, що характеризують такі чотири показники: локалізація болю протягом останніх 30 днів (0 — немає, 3 — наявність болю в усіх зазначених вище регіонах), інтенсивність болю (немає — 1, є — 2), що впливає на працездатність (немає — 1, є — 2) і на активне проведення дозвілля (немає — 1, є — 2). Мінімальне значення індексу болю після лікування дорівнює 0, а максимальне — 24.

При помірно виражених загостреннях в амбулаторних умовах простим та інформативним тестом є опитувальник Роланда-Морріса.

Т а б л и ц я
Шкала п'ятибальної оцінки вертеброневрологічної симптоматики [1]

0 балів	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали
Об'єм рухів в ураженому відділі хребта				
Середньо-нормальні значення	Обмеження об'єму рухів до 25 % від середньо-нормальних значень	Обмеження об'єму рухів на 25—49 % від середньо-нормальних значень	Обмеження об'єму рухів на 50—74 % від середньо-нормальних значень	Обмеження об'єму рухів на 75—100 % від середньо-нормальних значень
Сколіоз				
Немає	Слабко виражений, виявляється при функціональних пробах	Помірно виражений, виявляється в положенні стоячи, в положенні лежачи зникає	Виражений стійкий, не зникає в положенні лежачи	Різко виражений, не зникає в положенні лежачи
Корінцевий синдром				
Немає	Слабко виражені рухові або рефлекторні, або чутливі порушення в зоні іннервації одного корінця	Помірно виражені рухові, рефлекторні й чутливі порушення в зоні іннервації одного корінця або слабко виражені ознаки ураження двох корінців, або помірно виражені порушення в зоні іннервації одного корінця в поєднанні зі слабко вираженими порушеннями в зоні іннервації іншого корінця	Сильно виражені рухові, рефлекторні й чутливі порушення в зоні іннервації одного корінця або помірно виражені ознаки ураження двох корінців, або сильно виражені порушення в зоні іннервації одного корінця в поєднанні зі слабко вираженими порушеннями в зоні іннервації іншого корінця	Сильно виражені рухові, рефлекторні й чутливі порушення в зоні іннервації двох і більше корінців або сильно виражені порушення в зоні іннервації одного корінця й помірно виражені порушення в зоні іннервації двох інших корінців, або помірно виражені порушення в зоні іннервації трьох корінців
Нейродистрофічний синдром				
Немає	Є кілька вогнищ остеоіофіброзу в межах однієї анатомічної ділянки, частина з яких слабко болюча при пальпації (про болючість судять зі слів пацієнта), а частина — помірно болюча (про болючість судять за мімічною реакцією) або є вогнища у двох-трьох анатомічних ділянках, всі слабко болючі при пальпації	Є вогнища остеоіофіброзу в межах двох-трьох анатомічних ділянок, при пальпації частина з них слабко болюча, а частина — помірно болюча або вогнища у двох ділянках, всі помірно болючі, або є вогнище в одній анатомічній ділянці, сильно болюче при пальпації (про болючість судять за загальною руховою реакцією), поряд зі слабко болючими вогнищами в інших ділянках	Є вогнища остеоіофіброзу у двох-трьох анатомічних ділянках, частина з яких помірно, а частина — сильно болюча при пальпації або вогнища в трьох і більше ділянках, всі помірно болючі, або надзвичайно болюче вогнище в межах однієї анатомічної ділянки при слабко й помірно болючих вогнищах остеоіофіброзу в інших ділянках	Є вогнища в межах кількох анатомічних ділянок, при пальпації всі сильно або дуже сильно болючі

**Опитувальник Роланда-Морріса
«Біль у нижній частині спини
й порушення життєдіяльності»**

Інструкція: якщо у вас болить спина, вам може бути важко виконувати деякі з тих справ або дій, які ви зазвичай виконуєте. Підкресліть тільки ті твердження, які характеризують ваш стан на сьогодні.

1. Я залишаюся в будинку більшу частину часу через біль у спині.
2. Я ходжу повільніше, ніж звичайно, через біль у спині.
3. Через біль у спині я не можу виконувати звичайну роботу в будинку.
4. Через біль у спині мені доводиться користуватися ціпком, щоб підніматися сходами.
5. Через біль у спині мені досить часто доводиться лежати й відпочивати.

6. Через біль у спині мені доводиться за щось триматися, щоб піднятися зі стільця.

7. Через біль у спині мені доводиться просити інших людей щось зробити для мене.

8. Я одягаюся повільніше, ніж звичайно, через біль у спині.

9. Я стою тільки короткий час через біль у спині.

10. Через біль у спині я не намагаюся нагинатися або вставати на коліна.

11. Мені дуже важко вставати зі стільця через біль у спині.

12. Моя спина або нога болить майже весь час.

13. Мені тяжко повертатися в ліжку через біль у спині.

14. У мене є проблеми з надяганням шкарпеток через біль у спині.

15. Я сплю менше часу через біль у спині.

16. Я уникаю важкої роботи в будинку через біль у спині.

17. Через болі в спині я більше роздратований і різкий з іншими людьми, ніж звичайно.

18. Через болі в спині я піднімаюсь сходами повільніше, ніж звичайно.

Порушення життєдіяльності вважають вираженими, якщо пацієнт відзначає більше 7 пунктів. Тест може бути використаний і для контролю за динамікою процесу.

Для інтегральної оцінки стану здоров'я при хронічних болях у спині використовують шкалу оцінки болю, функціонального й економічного стану при хронічних болях у спині.

Оцінка болю, функціонального й економічного стану при хронічних болях у спині

Оцінка болю

0 — немає болю;

1 — мінімальні болі, що не вимагають анальгетиків і не порушують сон;

2 — помірні, непостійні болі, допомагають не-наркотичні анальгетики;

3 — несильні постійні болі або сильні непостійні, постійний прийом анальгетиків, іноді наркотичних. Порушення сну. Можливі періоди деякого полегшення;

4 — постійні сильні болі з постійним прийомом наркотичних анальгетиків, з мінімальними періодами або без періодів полегшення болю.

Оцінка економічного статусу

0 — немає ніякого погіршення; немає зменшення часу, затраченого на виконання роботи;

1 — мінімальні погіршення, така сама робота, немає змін або часткове зменшення часу, затраченого на роботу;

2 — така сама робота, істотне зменшення часу, затраченого на роботу, часткова зайнятість (менше 50 % можливої);

3 — зміна характеру роботи через біль у попереку;

4 — не в змозі працювати взагалі через біль у попереку.

Функціональна оцінка

0 — немає порушення функцій;

1 — мінімальні порушення;

2 — помірні порушення функцій, що призводять до адаптивної зміни спортивної або повсякденної активності. Можливості пересування збережені;

3 — значне порушення функцій, що перешкоджає самообслуговуванню, значне погіршення повсякденної активності. Ходьба менше чверті милі й тривалість сидіння менше 30 хв. Пересування тільки в межах будинку. При ходьбі потребує допомоги;

4 — грубе порушення функції, прикутий до ліжка, в межах будинку пересувається через силу, не в змозі за собою доглядати.

Сумарний бал інтерпретують таким чином:

1 — немає болів, порушення функцій або професійної активності;

2— 11 — прогресивно погіршується стан;

12 — сильний біль, порушення функції, неможливість працювати.

Запропоновані тести та шкали, на нашу думку, дадуть змогу лікарям усіх спеціальностей, а також науковим працівникам більш детально та обґрунтовано оцінити стан пацієнта, оптимізувати діагностику та визначити ефективність призначеної терапії.

Література

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии.— М., 2004.— 435с.
2. Богачьова Л.А. та ін. Амбулаторне лікування болів у спині. Повідомлення I і II // Неврол. журн.— 1998.— № 3.— С. 39—45.
3. Карих Т.Д. Рандомізоване дослідження порівняльної ефективності лікувальних комплексів у хворих з неврологічними проявами поперекового остеохондрозу // Периферична нервова система.— Мінськ, 1990.— Вип. 13.— С. 234—237.
4. Козелкин А.А. Клинические особенности комбинированных вертебровисцеральных синдромов // Запорож. гос. мед. ун.— 2001.— № 2(9).— С. 21—24.
5. Козёлкин А.А., Козёлкина С.А., Вицина И.Г., Лисовая О.А. Современные аспекты диагностики и лечения вертеброгенных болевых синдромов // Междунар. неврол. журн.— 2006.— 1 (5).— С. 82—88.
6. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли.— М.: Медицина, 2004.— 141 с.
7. Лысенко А.В., Козелкин А.А., Михеев А.А. Функциональное состояние мышц и креатинфосфокиназной системы организма у

больных с миофасциальными синдромами шейно-грудной локализации // Укр. вісн. психоневрології.— 2001.— Т. 9, вип. 2 (27).— С. 25—28.

8. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической системы.— М.: Медицина, 1989.— 462 с.
9. Хабилов Ф.А. Клиническая неврология позвоночника.— Казань, 2001.— 472 с.
10. Oldervoll L.M. et al. Comparison of two physical exercise programs for the early intervention of pain in the neck, shoulders and lower back in female hospital staff // J. Rehabil. Med.— 2001.— Vol. 33.— P. 156—161.
11. Roland M.O., Morris R. A study of the natural history of back pain: part 1: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain // Spine.— 1983.— N 8.— P. 141—144.
12. Stratford P.W., Binkley J.M. Measurement Properties of the RM — 18: a modified version of the Roland-Morris disability scale // Spine.— 1997.— Vol. 22.— P. 2416—2421.
13. Watkins R.G., Brien J.P.O., Jones D. Comparisons of preoperative and postoperative MMPI Data in Chronic Back Pain Patients // Spine.— 1986.— Vol. 11, N 4.— P. 385—390.

Н.Н. ГРИЦАЙ, В.А. ПИНЧУК, В.Н. ПИНЧУК, Е.А. ТАРЯНИК

Современные методы диагностики у пациентов с вертеброгенными болями в спине

В современных условиях возникла необходимость систематизировать многочисленные опросники, тесты и шкалы, которые используют для объективной оценки состояния пациентов с вертеброгенными болями в спине. Предложенные международные шкалы могут быть полезными в практике врачей и при проведении научных исследований.

Ключевые слова: диагностика вертеброгенных болей в спине, тесты, шкалы.

N.M. GRYTSAY, V.A. PINCHUK, V.M. PINCHUK, K.A. TARYANYK

Modern methods of diagnostic at patients with vertebral pains in the back

Nowadays there is a necessity to systematize numerous questionnaires, tests and scales which are used for objective estimation of patients with vertebral pains in the back. The suggested international scales can be efficient in medical practice of neurologists, neuro-surgeons, rehabilitologists, doctors of family medicine for the use in stationary and ambulatory terms. Also application of the represented tests and scales is helpful for the scientific researches conduction.

Key words: diagnostics of vertebral pains in the back, tests, scales.



В.В. ПОНОМАРЁВ, Н.Е. АЛЕЙНИКОВА

5-я клиническая больница, Минск

Изолированные церебральные васкулиты: миф или реальность?

Представлены результаты клиничко-лабораторного и инструментального обследования 6 больных с изолированным церебральным васкулитом. Установлено, что клинические проявления заболевания неспецифичны и связаны с формированием множественных лакунарных инфарктов в сером и белом веществе головного мозга. Выявлено, что заболевание имеет аутоиммунный генез и характеризуется рецидивирующим течением, положительными тестами на антинуклеарные и анти-ДНК антитела (80 % случаев), а также очаговым поражением мозга по данным магнитно-резонансной томографии. Очаги имеют асимметричный и множественный характер, их диаметры не превышают 30 мм, без признаков перифокального отека и способны к накоплению контраста. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики, значимость комплексного обследования, особенно у лиц молодого возраста. Приводятся положительные результаты терапии и прогноз после длительного назначения глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: изолированные церебральные васкулиты, диагностика, лечение.

Васкулиты — гетерогенная группа болезней с преимущественным воспалением артерий различного диаметра, отличающихся по этиологии, патогенезу и локализации пораженного органа или системы. Причины, вызывающие васкулиты, разнообразны и многочисленны. К ним относят широкий спектр инфекционных агентов: спирохеты, микобактерии туберкулеза, грибы, риккетсии, бактерии (стрептококки, менингококки), вирусы (цитомегаловирус, Эпштейна — Барр, ветряной оспы, герпеса). Реже васкулиты развиваются вследствие гиперчувствительности эндотелия сосудов при таких заболеваниях, как пурпура Шейлен-Геноха, криоглобулинемия, воздействию ряда химических веществ, лекарственных средств (некоторых контрацептивов, амфетамина) или смешанного характера (новообразования, радиационная болезнь, облитерирующий тромбангиит) [9, 11]. У ряда больных причину заболевания установить не удастся, и такие случаи трактуют как первичные (идиопатические).

Васкулиты обычно разделяют на системные (поражение нескольких систем организма) и изолированные (поражение отдельного органа). Среди системных васкулитов выделяют: 1) гигантоклеточные

(болезнь Такаясу, болезнь Хортон); 2) некротические (узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса, микроскопический полиангиит, синдром Кавасаки); 3) обусловленные болезнями соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, синдром Шегрена, болезнь Бехчета, саркоидоз, болезнь Крона). Изолированные васкулиты включают васкулиты центральной и периферической нервной системы. В литературе подчеркивается их исключительная редкость в клинической практике [3, 10].

При изолированном церебральном васкулите в патологический процесс избирательно вовлекаются артерии головного мозга среднего и малого диаметра. Заболевание может возникать у лиц любого возраста, одинаково часто у мужчин и женщин [1]. Патоморфологически в сосудистой стенке наблюдается лейкоцитарная инфильтрация, возможно образование гранул. Ведущим патогенетическим механизмом церебральных васкулитов является ишемия соответствующих зон мозга с формированием инфарктных очагов. Их клинические проявления зависят от локализации и диаметра поврежденной артерии. Во всех случаях прижизненная ди-

агностика церебрального васкуліта представляє труднощі в зв'язі з неспецифічними клінічними, лабораторними і інструментальними даними. Єдиним достовірним методом діагностики церебрального васкуліта вважають біопсію паренхіми або оболонок головного мозку [7, 10]. Однак цей спосіб діагностики в Білорусі і інших країнах СНГ не отримав широкого розповсюдження в зв'язі з технічними складнощами. У своєчасно нераспознаних хворих захворювання прогресує і призводить до втрати трудоспособності [7]. Згідно з даними літератури, спостерігається збільшення рівня смертності при цій патології. В деяких джерелах висловлюється песимістичне ставлення до прогнозу захворювання [5].

Метою дослідження було вивчення клінічних особливостей церебральних васкулітів, виділення їх лабораторних і магнітно-резонансно-томографічних маркерів, аналіз найближчих і віддалених результатів лікування.

Матеріали і методи

Обстежено 6 хворих (4 чоловіки, 2 жінки, вік 23—50 років), знаходившихся на лікуванні в II неврологічному відділенні 5-ї клінічної лікарні м. Мінська з 2005 по 2008 рік. Всі хворі піддавалися традиційному загальнофізичному огляду. Особливу увагу звертали на стан шкіри, суглобів, легких, нирок, печінки, серця, шлунково-кишкового тракту, по показах огляд доповнювали рентгенографічним або ультразвуковим дослідженням відповідного органу. Неврологічний статус оцінювали традиційно. Для об'єктивізації когнітивних порушень використовували загальноприйняті нейропсихологічні методики Краткої шкали оцінки психічного статусу (Mini

Mental State Examination, MMSE) і батареї лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery, FAB).

Виконували загальні рутинні, біохімічні, імунологічні, вірусологічні (імуноферментний аналіз) дослідження крові і спинномозгової рідини (СМЖ) на титр імуноглобулінів G і M до вірусів простого герпесу I і II типу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна—Барра, ВІС і реакцію Вассермана. Проводили імуноферментні аналізи крові (ІФА) на антинуклеарні антитіла (ANA) і антитіла до двохцепочкової денатурованої ДНК (анти-ДНК — ds DNA) за допомогою наборів «Biosystem» (Іспанія). Результати вважали позитивними при > 1,10 ANA index і ds DNA index, негативними при < 0,90 ANA index і ds DNA index. При позитивних результатах аналізів їх повторювали через 1—8 місяців після лікування. Досліджували стан зрительного аналізатора: стан дисків зрительних нервів (кольор, контури), судинної системи ока (калібр артерій, вен, їх співвідношення і звивистість), макулярну і перипапільарну зони. З метою об'єктивізації оптичних порушень застосовували методику зрительних викликаних потенціалів з використанням діагностичного комплексу «НейроСофт» (Росія). Виконували магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку на апараті «Vista Polaris» (США) з напруженням магнітного поля 1 Тл. У 2 пацієнтів додатково проводили контрастне посилення (20 мл розчину омніскана). Катамністичне спостереження за обстеженою групою складалося з 6 міс до 3 років.

Результати і обговорення

Результати дослідження хворих представлені в таблиці.

Таблиця
Клінічні, лабораторні і дані МРТ хворих з ізольованим церебральним васкулітом

Вік, статі	Тривалість, наявність ремісій	Неврологічні симптоми	ANA	Анти-ДНК	МРТ	Результати, катамнез
Ж, 25 років	4 роки, були	Стоволово-мозжечковий синдром, пірамідна недостатність	Полож.	Отриц.	Очаг в правій височній області і черве мозжечка, атрофічний процес	Улучшення, стабільне стан
М, 23 років	1 рік, не було	Адверзивні приступи, пірамідна недостатність	Отриц.	Полож.	Очаги в правій височній області і четверохолмії	Улучшення, стабільне стан
М, 24 років	2 роки, були	Геміанопсія, пірамідна недостатність	Отриц.	Отриц.	Очаги в затылочних долях, базальних гангліях, атрофічний процес	Улучшення, стабільне стан
М, 47 років	1 рік, не було	Стоволово-мозжечковий синдром, пірамідна недостатність	Полож.	Отриц.	Очаги в внутрішній капсулі, таламусі, мосту, ніжці мозку, півкуль мозжечка	Улучшення, стабільне стан
М, 50 років	10 років, були	Сенсомоторна афазія, «теменная рука», пірамідна недостатність, когнітивні порушення	Полож.	Отриц.	Очаги в лівій теменной області, півкуль мозжечка, атрофічний процес	Без ефекта, інвалід II групи
Ж, 50 років	12 днів, не було	Геміпарез, геміанопсія, геміатаксія	Отриц.	Полож.	Очаги в обох затылочних долях	Улучшення, стабільне стан

Средний возраст больных составил ($36,5 \pm 5,7$) года. В 3 случаях начало заболевания было острым (от 12 дней до 1 мес) или имело хроническое течение с чередованием рецидивов (от одного до трех) и ремиссий (максимальный срок 10 лет). У 2 больных заболевание развилось вслед за перенесенной респираторной инфекцией и ангиной, у 4 — без видимой причины. Значимых соматических заболеваний, также как изменений, при рутинных анализах крови и СМЖ не выявлено. При биохимических анализах у 2 больных был выявлен С-реактивный белок. Результаты ИФА на ВИЧ, иммуноглобулины G, M в крови и СМЖ на исследованные вирусы были отрицательными. Наиболее информативными лабораторными тестами были повышение титров антинуклеарных антител и анти-ДНК антител — в 50 % случаев, а при использовании комбинации двух тестов — в 83,5 %.

Неврологическая симптоматика в исследованной группе была неспецифичной, полиморфной и многоочаговой. Как правило, поражение конкретных участков мозга определяло соответствующую клиническую картину. У всех больных выявлена пирамидная симптоматика, которая варьировала от асимметричного повышения сухожильно-перистальных рефлексов до легкого гемипареза с патологическими стопными знаками Бабинского и Россоломо. В двух случаях имел место умеренный стволово-мозжечковый синдром (множественный нистагм, межъядерная офтальмоплегия, статическая и динамическая атаксия), гомонимная гемианопсия и сенсорные (глубокомышечные) нарушения в конечностях. В одном случае отмечены судорожный синдром (адверзивные приступы), сенсомоторная афазия и когнитивные нарушения корково-подкоркового типа.

Исследование глазного дна у 4 больных не выявило отклонений от нормы, у 1 пациента наблюдали сужение артерий и у 1 — полнокровие вен. Использование методики зрительных вызванных потенциалов исключило патологию зрительного анализатора. Проведение МРТ головного мозга в T2w режиме позволило выявить у всех больных множественные (более двух) гиперинтенсивные очаги в сером и белом веществе головного мозга. Очаги локализовались в затылочной, височной, теменной областях, внутренней капсуле, таламусе, мосту, ножке мозга, мозжечке, четверохолмии (см. таблицу). Характерными особенностями указанных очагов было отсутствие компрессии окружающей мозговой ткани, их множественный характер, малые размеры (не более 30 мм в диаметре, в среднем 10—20 мм) и способность к накоплению контраста (рис. 1, 2). В трех случаях, несмотря на молодой возраст, выявлен атрофический процесс серого вещества головного мозга в виде умеренного расширения борозд полушарий.

После установления диагноза всем больным проведена патогенетическая терапия глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела или Медрол в соответствующей дозе) в течение 1—6 мес, с постепенным снижением дозы. Кроме того, пациенты получали симптоматическую терапию (противосудорожные, антиоксиданты, антиагреганты). После лечения у 5 больных отмечено клиническое улучшение с регрессом неврологической симптоматики.

после установления диагноза всем больным проведена патогенетическая терапия глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела или Медрол в соответствующей дозе) в течение 1—6 мес, с постепенным снижением дозы. Кроме того, пациенты получали симптоматическую терапию (противосудорожные, антиоксиданты, антиагреганты). После лечения у 5 больных отмечено клиническое улучшение с регрессом неврологической симптоматики.

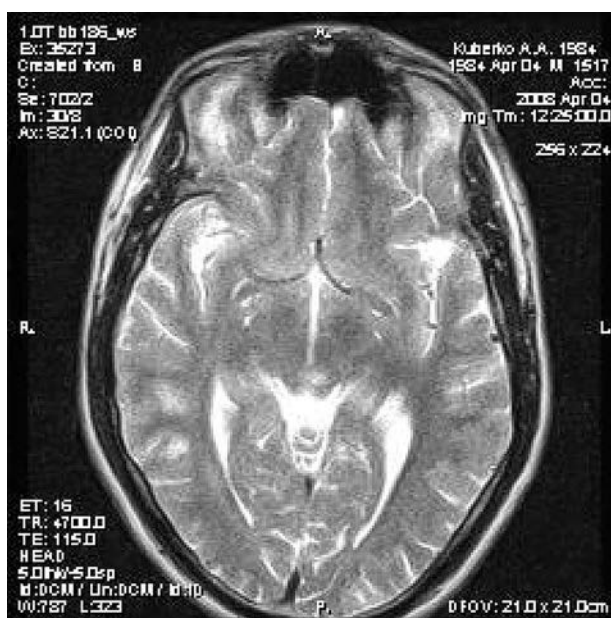


Рис. 1. МРТ головного мозга больного К., 23 года, диагноз — изолированный церебральный васкулит: в правой височной области определяются гиперинтенсивные в T2w очаги от 15 до 29 мм в диаметре. Базальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды не расширены

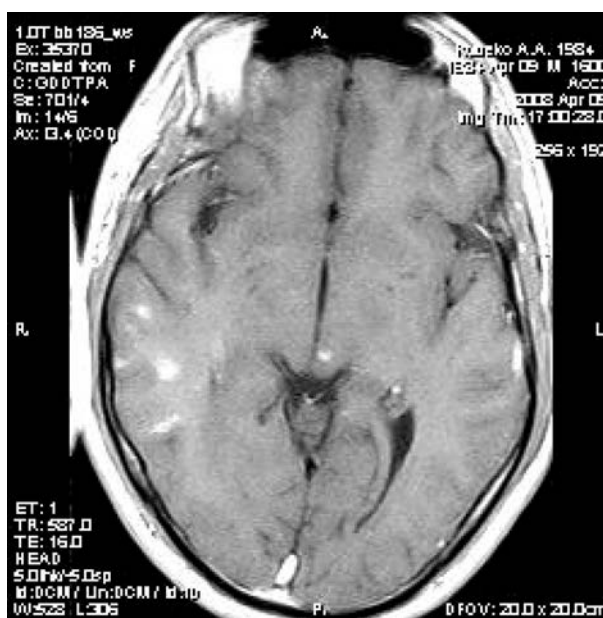


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением этого же больного: интенсивность очагов значительно повысилась. В правой височной области определяются множественные очаги от 3 до 29 мм в диаметре и проекции четверохолмия слева

ческой симптоматики и нормализацией титра антинуклеарных или анти-ДНК антител. У 3 больных при мониторинге МРТ головного мозга отмечено уменьшение количества и размеров очагов. Катамнестическое наблюдение за исследуемыми больными не выявило признаков рецидива заболевания. В одном случае у мужчины 50 лет с двумя предшествующими рецидивами заболевания эффекта не отмечено, и больной признан инвалидом II группы в связи с сохраняющимися умеренными когнитивными и сенсорными нарушениями.

Проведенное исследование подтвердило достаточную редкость изолированных церебральных васкулитов. Их истинную частоту установить не удалось в связи с отсутствием четких клинических критериев заболевания, специфических лабораторных тестов и результатов инструментальных исследований. Допускаем, что у ряда больных в нашей клинике, как и в других специализированных неврологических стационарах, диагноз церебрального васкулита не был правильно установлен в связи с атипичной клинической картиной, наличием нескольких факторов риска сосудистой патологии головного мозга или возникновением заболевания в пожилом возрасте.

Данное заболевание встречается не часто, по данным крупного европейского исследования (101 пациент за 21 год), его встречаемость составляет 2,4 случая на 1 млн населения [10]. Основным патогенетическим механизмом является воспаление сосудов центральной нервной системы, которое обычно носит инфекционный или аутоиммунный характер, или формируется вследствие гиперчувствительности эндотелия артерий мозга [5]. По мнению большинства авторов, диагноз изолированного церебрального васкулита может быть установлен при исключении других причин заболевания [11]. К ним относятся рассеянный склероз и другие клинические формы демиелинизирующего процесса, мультифокальный энцефалит, системный васкулит, иные редкие причины сосудистой патологии мозга (антифосфолипидный синдром, незаращение овального отверстия).

Для демиелинизирующих заболеваний с преимущественным поражением центральной нервной системы (рассеянный склероз, оптиконевромиелит Девика, болезнь Марбурга, концентрический склероз Бало) также, как и для церебральных васкулитов, характерно поражение лиц молодого возраста, рецидивирующее течение и многоочаговая неврологическая симптоматика. Отличительными особенностями демиелинизирующих заболеваний являются их преобладание среди женщин, частое клиническое или субклиническое вовлечение зрительного анализатора, повышение уровня моноклональных антител в СМЖ, поражение преимущественно белого вещества головного мозга по данным МРТ с типичной локализацией очагов в перивентрикулярных и субкортикальных зонах мозга

[3]. Мультифокальные энцефалиты характеризуются гипертензионным и общеинфекционным синдромами, клеточно-белковой диссоциацией в СМЖ, положительными результатами серологического анализа, а также типичной локализацией очагов с перифокальным отеком в височных долях мозга. При любой клинической форме системного васкулита поражение нервной системы является только частью клинической картины и всегда дополняется ишемическим поражением нескольких органов или систем в различных сочетаниях: слизистых оболочек, кожи, мышц, суставов, глаз, сердца, легких, почек, пищеварительного канала, которое сопровождается неспецифическим интоксикационным синдромом. Антифосфолипидный синдром характеризуется рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами различной локализации, невынашиванием беременности, тромбоцитопенией, положительными тестами на волчаночный антикоагулянт и кардиолипидные антитела. Незаращение овального отверстия часто протекает бессимптомно. У взрослых отмечают утомляемость, одышка, признаки застойной сердечной недостаточности или нарушение ритма. Диагноз подтверждают результаты ультразвуковой диагностики функции сердца.

В нашем исследовании неврологические проявления церебрального васкулита были неспецифическими. В отличие от наблюдений, описанных в литературе, мы не наблюдали острейшего начала, сильнейшей головной боли, паралича краниальных нервов и нарушения сознания [1, 7, 9]. Клинические проявления обычно носили легкий/умеренный характер и топически отвечали поражению соответствующих зон мозга, однако иногда протекали асимптомно. Проведение комплекса лабораторных исследований позволило исключить вторичный характер процесса и обосновать представленные случаи как аутоиммунные. В пользу последнего свидетельствовали рецидивирующий характер заболевания в ряде случаев и положительные тесты на антинуклеарные и анти-ДНК антитела в 80 % случаев. Подобные антитела обнаруживаются у 4 % здоровых людей, однако проведение таких тестов считают скрининговым для болезненной соединительной ткани, так как их позитивные результаты выявляются при склеродермии (в 70 % случаев), синдроме Шегрена (в 60—70 %) и системной красной волчанке (в 50 %) [3]. Указанные антитела считают специфическими к эндотелиальным антигенам, однако, по мнению А. Cervantes-Arriaga и соавт., их позитивные результаты нельзя переоценивать. Они приобретают диагностическую значимость только в сочетании с клинической картиной [4].

Изменения на ангиограммах при церебральных васкулитах, по данным литературы, встречаются с частотой от 37 до 90 % и представлены множественными сегментарными сужениями и расши-

рениями сосудов, внезапным прерыванием сосудов, смазанностью сосудистых контуров, развитием коллатералей, сосудистой окклюзией и изменением времени кровотока [1]. При МРТ обычно обнаруживают многоочаговые изменения в сером и белом веществе головного мозга у 100 % больных [10]. По нашим данным, очаги при церебральных васкулитах асимметричны, имеют небольшие размеры, которые соответствуют таковым при лакунарных инфарктах мозга, без признаков перифокального отека и обладают способностью к накоплению контраста. Важной особенностью было выявление по данным МРТ умеренной наружной гидроцефалии у 50 % больных молодого возраста, что указывало на хронический характер процесса. Для определения стадии воспалительного процесса и дифференциации от инфаркта мозга S. Lee и соавт. предложили использовать диффузно-взвешенную МРТ с вычислением коэффициента диффузии, позволяющего выявить цитотоксический и вазогенный отек мозга [6]. Золотым стандартом диагностики васкулитов является биопсия лептоменингеальных оболочек и вещества головного мозга [7]. Однако технические сложности, возникающие при стереотаксическом наведении, реальная опасность внутримозговых кровотечений, особенно при биопсии крупных сосудов, проблема оценки биопсийного материала значительно ограничивают распространение данного метода в Беларуси, Украине и других странах СНГ.

Современные методы терапии изолированных церебральных васкулитов включают высокие дозы глюкокортикостероидов, иногда в сочетании с цито-

статическими, вазоактивными препаратами, антиагрегантами и иммуномодуляторами [2, 7]. По данным С. Salvarani и соавт., лучшие результаты лечения отмечены у пациентов с очагами, накапливающими контраст при МРТ [10]. Редкость данной патологии исключает возможность проведения плацебоконтролируемых исследований, и врач может эмпирически назначить любой препарат из названных групп лекарственных средств. Адекватная комплексная терапия позволяет значительно улучшить результаты лечения и прогноз заболевания [11].

Выводы

Таким образом, изолированные церебральные васкулиты — это не миф, а редко встречающаяся форма аутоиммунной патологии человека, при которой мишенью (аутоантигеном) иммунных реакций являются эндотелиальные клетки артерий мозга мелкого и среднего калибра. Клинические проявления этой патологии неспецифичны и связаны с повторными лакунарными инфарктами мозга различной локализации. Наиболее информативными лабораторно-инструментальными методами исследования являются определение титров антинуклеарных и анти-ДНК антител (в 80 % случаев) и МРТ головного мозга (в 100 %). Проведение дифференциальной диагностики с разнообразной и схожей по клиническим проявлениям группой болезней является обязательным условием выявления данной патологии. Своевременная диагностика и проведение комплекса лечебных мероприятий позволяют улучшить прогноз при данном заболевании.

Литература

1. Салихов И.Г., Богданов Э.И., Заббарова А.Т. Церебральные васкулиты: особенности клинических проявлений и принципы диагностики // Казанский мед. журн.— 2003.— С. 71—77.
2. Титова И.П. Неврологические проявления системных васкулитов: современные подходы к диагностике и лечению // Диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний: Сб. науч. тр.— Минск, 2002.— С. 112—114.
3. Berger T. Neuroimmunological laboratory test in the diagnosis of demyelinating CNS diseases. Teaching Course 13. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases.— Brussel, 2007.
4. Cervantes-Arriaga A., Vargas-Canas S., Rodriguez-Violante M. The clinical use of auto-antibodies in neurology // Rev. Neurol.— 2008.— Vol. 47.— N2.— P. 89—98.
5. Kelley R.E. CNS vasculitis // Front Biosci.— 2004.— N 9.— P. 946—955.
6. Lee S.Y., Chu K., Park K.I. et al. Diffusion-weighted MR findings in isolated angitis of the central nervous system // Acta Neurol. Scand.— 2003.— Vol. 108, N 5.— P. 346—351.
7. Liu Z., Chen L., Guo Y.P. Primary angitis of central nervous system // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.— 2006.— Vol. 28, N 3.— P. 453—456.
8. Lukas C., Keyvani K., Bornke C. Primary angitis of the central nervous system presenting with subacute and fatal course of disease: a case report // BMS Neurol.— 2005.— N 5.— P. 16.
9. Misra A.K., Biswas A., Das S.K. et al. Henoch-Schonlein purpura with intracerebral haemorrhage // J. Assoc. Physicians India.— 2004.— Vol. 52.— P. 833—834.
10. Salvarani C., Brown R.D. Jr., Calamia K.T. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients // Ann. Neurol.— 2007.— Vol. 62, N 5.— P. 442—445.
11. Younger D.S. Vasculitis of the nervous system // Curr. Opin. Neurol.— 2004.— Vol. 7, N 3.— P. 317—336.

В.В. ПОНОМАРЬОВ, Н.Є. АЛЕЙНИКОВА

Изолювані церебральні васкуліти: міф чи реальність?

Наведено результати клініко-лабораторного й інструментального обстеження 6 хворих з ізольованим церебральним васкулітом. Встановлено, що клінічні вияви хвороби неспецифічні і пов'язані з формуванням множинних лакунарних інфарктів у сірій і білій речовині головного мозку. Виявлено, що захворювання має аутоімунний генез, для нього характерні рецидивний перебіг, позитивні тести на антинуклеарні та анти-ДНК антитіла (80 % випад-

ків), а також вогнищеві ураження мозку, за даними магнітно-резонансної томографії. Вогнища асиметричні і множинні, їхні діаметри не перевищують 30 мм, не мають ознак перифокального набряку, здатні накопичувати контраст. Обговорено питання диференційної діагностики, значущість комплексного обстеження, особливо молодих людей. Наведено позитивні результати терапії та прогноз після тривалого призначення глюкокортикостероїдів.

Ключові слова: ізольовані церебральні васкуліти, діагностика, лікування.

V.V. PONOMARJOV, N.E. ALEJNIKOVA

Isolated cerebral vasculitis: myth or reality?

The results of clinical, laboratory and instrumental tests of 6 patients with Isolated cerebral vasculitis are presented in the article. The clinical manifestations of the disease are nonspecific and connected with formation of multiple lacunar infarctions in grey and white cerebral substance. The disease has autoimmune genesis. The relapse course, positive tests for antinuclear and anti-DNA antibodies (80 % cases), focal cerebral impairments are typical in the disease course. The foci are asymmetric and multiply, their diameters are 30 mm, there are no signs of perofical edema, they can accumulate contrast. The article also presents discussion of differential diagnostics, value of complex examination especially of young people. There are positive therapy results and prognosis after the prolonged glucocorticoids application.

Key words: Isolated cerebral vasculitis, diagnostics, treatment.



Е.И. СЛЫНЬКО¹, А.Н. ХОНДА²,
С.С. ШИНКАРЮК¹

¹ГУ «Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины», Киев
²Медицинский институт Украинской ассоциации
народной медицины, Киев

Варикоз эпидуральных вен как причина пояснично-крестцового радикулита. Особенности диагностики и нейрохирургического лечения

Цель — изучить клиническое течение варикоза эпидуральных вен, проанализировать результаты лечения.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование включало 42 больных с варикозом эпидуральных вен пояснично-крестцового отдела позвоночника: у 25 больных диагностирован сегментарный варикоз эпидуральных вен, у 14 — локальный варикоз, у 3 — распространенный варикоз. У всех больных с подозрением на варикоз эпидуральных вен по данным магнитно-резонансной томографии диагноз был подтвержден методом веноспондилографии.

Результаты. Варикоз эпидуральных вен был представлен расширением вен неизвестной природы: эпидуральные пространства занимали до 12—17 % площади позвоночного канала (норма — 3—4 %). Всем больным проведено хирургическое лечение — коагуляцию вен, декомпрессию невралгических структур. Тотальное микрохирургическое выключение варикозных вен выполнено у всех 25 больных с сегментарным варикозом, у 9 из 14 больных с локальным варикозом, у 5 — с субтотальным. Отдаленные результаты свидетельствуют об излечении или улучшении у 6 больных с сегментарным варикозом, у 12 — с локальным и у 2 — с распространенным варикозом.

Выводы. Для диагностики варикоза эпидуральных вен и установления его типа необходимо применение комплекса диагностических методов, включающего веноспондилографию. Тщательный отбор больных для оперативного лечения с учетом типа варикоза и применение микрохирургической техники позволяют добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов.

Ключевые слова: варикоз эпидуральных вен, неврологическая симптоматика, веноспондилография, радикулярная компрессия, лечение, результаты.

Дегенеративные процессы пояснично-крестцового отдела позвоночника часто сопровождаются варикозом эпидуральных вен, который усложняет их хирургическое лечение и негативно влияет на его результаты при неадекватной дооперационной диагностике. По данным различных авторов, у больных, оперированных по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний, сопровождающихся радикулярной компрессией, частота эпидурального варикоза составляет от 4,5 до 11,1 % [5, 11, 14, 17]. Варикоз эпидуральных вен является приобретенной патологией и наиболее часто встречается у людей старше 30 лет. Он характеризуется изменением внутренних и внешних позво-

ночных венозных сплетений, интравертебральных венозных каналов и соединяющих их вен, увеличением диаметра вен эпидурального пространства, истончением и фиброзом их стенок, образованием венозных конгломератов. Длительное время эпидуральный варикоз обнаруживали случайно во время оперативных вмешательств по поводу спондилогенных болевых синдромов. В последнее десятилетие, в связи с появлением магнитно-резонансно-томографических аппаратов с высокой разрешающей способностью, количество публикаций по диагностике эпидурального варикоза возросло. Однако диагностика эпидурального варикоза остается сложной, он часто ошибочно интерпре-

тирується як друга патологія і виявляється тільки інтраопераційно.

Для адекватної передопераційної діагностики варикоза епідуральних вен пояснично-крестцового відділа позвоночника і вибору оптимального об'єму мікрохірургічного виключення варикозних вен в залежності від типу варикоза, нами використаний новий діагностичний алгоритм, базуючийся на даних найбільш інформативних методів діагностики епідурального варикоза — магнітно-резонансної томографії (МРТ) і веноспонділографії. Останній метод, внедрений в клінічну практику більше 60 років тому, використовувався в діагностиці тільки об'ємних спинальних процесів до внедрення мієлографії. Практично тільки в колишньому Радянському Союзі були спроби використовувати веноспонділографію в діагностиці епідурального варикоза [1]. Веноспонділографія є найбільш цінним і єдиним методом, що дозволяє візуалізувати епідуральну вену прямою дорогою.

МРТ-дослідження було скринінг-методом з метою відбору хворих для веноспонділографії, яка дозволяла встановити тип епідурального варикоза, спланувати тактику мікрохірургічного виключення варикозних вен і покращити результати хірургічного лікування.

Ціль роботи — вивчити клінічне перебіг варикоза епідуральних вен, проаналізувати результати лікування.

Матеріали і методи

Вивчені результати обстеження і хірургічного лікування 42 хворих з варикозом епідуральних вен пояснично-крестцового відділа позвоночника в клініці патології позвоночника і спинного мозгу Інституту нейрохірургії ім. акад. А.А. Ромашова (Київ) за період 2001—2005 рр. Вік хворих — від 16 до 78 років. У 25 хворих діагностовано сегментарний варикоз епідуральних вен (СВЭВ), у 14 — локальний варикоз (ЛВЭВ), у 3 — розповсюджений варикоз (РВЭВ). У 26 (61,9 %) пацієнтів варикоз поєднувався з вираженими дегенеративними процесами в поясничному відділі позвоночника (спонділоартроз, гіпертрофія жовтих зв'язок, стеноз позвонкового каналу, остефіти, кальциноз задньої продольної зв'язки). Рентгенографію, МРТ пояснично-крестцового відділа позвоночника і веноспонділографію проводили всім хворим. Результати оперативного лікування оцінювали перед випискою хворих і через 6 місяців після проведення втручання.

Результати і обговорення

Клінічна симптоматика

Основними клінічними ознаками епідурального варикоза були корешкові прояви. Радікулярний болючий синдром зустрічався у 24

хворих з СВЭВ, у 11 — з ЛВЭВ і у 1 — з РВЭВ, сенсорні корешкові порушення — відповідно у 10, 9 і 1, двигальні корешкові порушення — у 11, 5 і 1. Синдром натягнення зустрічався рідко і був не виражений. Люмбалгія помічена у 5 хворих з СВЭВ, у 14 — з ЛВЭВ і у 3 — з РВЭВ. Типичними для епідурального варикоза були значительні коливання неврологічної симптоматики, а головне — болючого синдрому на протязі доби. Найбільш характерним це було для РВЭВ і ЛВЭВ. Часто помічалися болі в нижніх кінцівках з двох сторін, не мають чіткої соматотопічної локалізації.

Нейровізуалізуюча діагностика епідурального варикоза

При МРТ у хворих з варикозом ми виявили косвенні ознаки варикозного розширення вен вентральної і вентролатеральної локалізації в вигляді зон низкого або «порожнього» МР-сигналу в Т1 і Т2 режимах. Ці зони були витягнуті округлі або неправильної форми, викликали здавлення твердої мозкової оболонки і розповсюдились на протязі 1—3 позвонків. Між ними розташовані прошлойки жирової тканини з високим МР-сигналом в Т1 і Т2 режимах (рис. 1). Найбільш оптимальну інформацію дало МРТ-дослідження, проведене на апаратах з магнітною індукцією 1,5 Тл. При оцінці даних МРТ ми використовували статистичні показники площі епідуральних просторів. В нормі епідуральні вени і епідуральні простори займають 3—4 % площі позвонкового каналу. При розширенні епідур-



Рис. 1. Сегментарний варикоз епідуральних вен на МРТ в Т1-режимі

ральных вен эпидуральные пространства занимали до 12—17 % площади позвоночного канала. Эти площади рассчитывали по центральному сагитальному срезу и аксиальным срезам.

У всех больных с подозрением на варикоз эпидуральных вен пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным МРТ диагноз был подтвержден результатами веноспондилографии. При проведении веноспондилографии, в случае наличия эпидурального варикоза, контрастировались расширенные и извитые вентральные продольные венозные стволы, ретрокорпоральные вены, межпозвоночные вены. В 25 случаях венозный варикоз был сегментарным, отмечено расширение межпозвоночных вен и ретрокорпоральных вен на одном-двух уровнях, обычно с одной стороны (рис. 2).

В 14 случаях локального варикоза отмечено расширение вентральных продольных венозных стволов, связывающих их ретрокорпоральных вен и иногда межпозвоночных вен на уровне 1—2 позвонков. В 3 случаях распространенного варикоза поясничного отдела позвоночника отмечено расширение эпидуральных вен на протяжении 3—5 позвонков. Наиболее выраженным было расширение вентральных продольных венозных стволов, связывающих их ретрокорпоральных, дренирующих межпозвоночных вен. Иногда вены образовывали конгломераты и сплетения.

Хирургическое лечение

На основании изучения и сопоставления данных клинично-неврологической симптоматики, МРТ и веноспондилографии мы планировали оперативное вмешательство. При подтверждении сегментарного варикоза эпидуральных вен планировали и осуществляли одностороннюю интерламинэктомию (18 случаев), одностороннюю интерламинэктомию с медианной фасетэктомией (5), интерламинэктомию на двух уровнях (2). Проводили микрокоагуляцию и пересечение варикозных сегментарных вен в области пораженного корешка. Тотальное микрохирургическое выключение варикозных вен выполнено 17 больным с сегментарным варикозом, частичное выключение — 8.

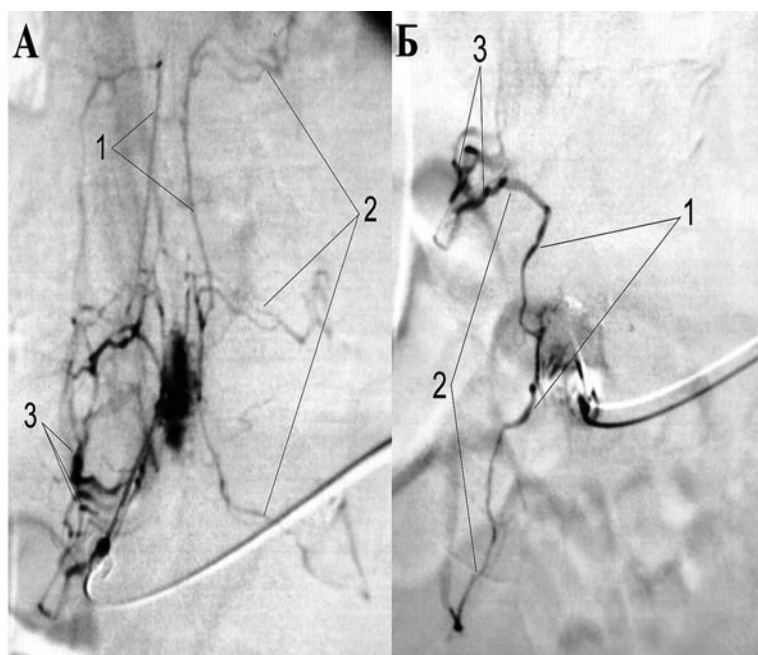


Рис. 2. Сегментарный варикоз эпидуральных вен, расширение межпозвоночных вен на уровне L_5 — S_1 слева. Веноспондилография с субтракцией костей (А — в остистый отросток тела L_5 , Б — в тело S_1): 1 — вентральные продольные венозные стволы; 2 — нормальные сегментарные вены; 3 — варикозно расширенные сегментарные вены L_5 — S_1 слева

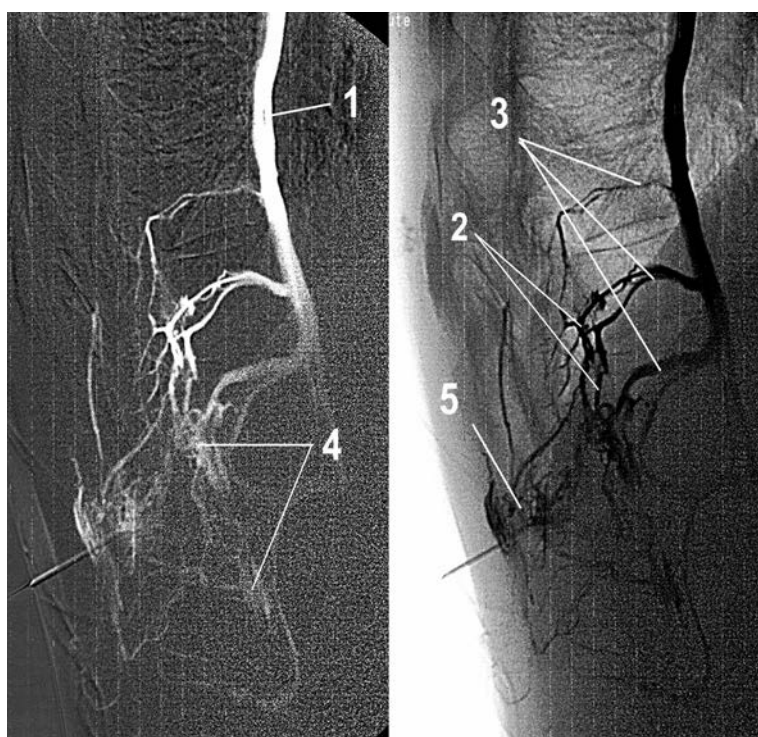


Рис. 3. Локальный варикоз эпидуральных вен, расширение межпозвоночных вен и продольных венозных стволов на уровне L_1 — L_2 — L_3 . Веноспондилография, инъекция в остистый отросток L_2 , боковая проекция: 1 — восходящая поясничная вена; 2 — варикозно расширенные сегментарные вены L_1 — L_2 — L_3 ; 3 — базивертебральные вены; 4 — варикозно расширенные продольные венозные стволы; 5 — контраст в остистом отростке

У больных с подтвержденным локальным варикозом эпидуральных вен проведена интерламинэктомия на двух уровнях (9 случаев), гемиламинэктомия (4), ламинэктомия (1). Осуществлена микрокоагуляция варикозных сегментарных вен и вентрального продольного венозного ствола с одной стороны. Тотальное выключение варикозных вен проведено 8 больным с локальным варикозом, частичное выключение — 6.

У 2 больных с подтвержденным распространенным варикозом эпидуральных вен оперативное вмешательство ограничивали декомпрессией дурального мешка, нервных корешков, пересечением лишь межпозвоночных вен. Вентральные продольные венозные стволы сохраняли интактными.

Во время проведения вмешательств выраженное кровотечение из варикозных вен отмечено в 3 случаях при разрыве эпидурального продольного венозного ствола. В остальных 39 случаях проведение предоперационного планирования, основанного на данных МРТ и веноспондилографии, позволило избежать травматизации варикозных венозных коллекторов.

Результаты лечения

Из 42 оперированных больных, тотальное выключение варикозных вен выполнено у всех 25 больных с сегментарным варикозом. Из 14 больных с локальным варикозом тотальное выключение выполнено у 9, субтотальное — у 5. У 3 больных с распространенным варикозом радикальное выключение не проводили, у всех больных выполнено частичное выключение варикозных вен.

В наших наблюдениях регресс неврологической симптоматики в той или иной мере наблюдался у всех больных. Радикулярный болевой синдром регрессировал у 21 больного с СВЭВ, у 8 —

с ЛВЭВ и у 2 — с РВЭВ. Сенсорные корешковые нарушения регрессировали у 6 больных с СВЭВ, у 6 — с ЛВЭВ и у 1 — с РВЭВ. Двигательные корешковые нарушения регрессировали в течение длительного периода.

Отдаленные результаты свидетельствуют об излечении или улучшении у всех больных с сегментарным варикозом, у 12 из 14 больных с локальным варикозом и у 2 из 3 больных с распространенным варикозом. При распространенном варикозе оперативное вмешательство приводило, как правило, к умеренному улучшению. Иногда после улучшения отмечалось прогрессирование заболевания, однако заболевание никогда не приводило к грубой неврологической симптоматике. Больные всегда были в состоянии самостоятельно передвигаться, долгое время сохранялась трудоспособность.

Выводы

Для диагностики варикоза эпидуральных вен и установления его типа недостаточно одного метода диагностики. Необходимо применение комплекса диагностических методов, который позволяет установить наличие варикоза, его локализацию, протяженность и размеры венозных коллекторов.

Для выбора оптимальной хирургической тактики у больных с обусловленной варикозом эпидуральных вен радикулярной компрессией в пояснично-крестцовом отделе позвоночника необходимо проведение, помимо МРТ, веноспондилографии с определением типа эпидурального варикоза.

Тщательный отбор больных для оперативного лечения с учетом типа варикоза эпидуральных вен и применение микрохирургической техники позволяют добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов.

Литература

1. Галашевский В.А. Веноспондилография и ее значение в диагностике повреждений и заболеваний нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника и спинного мозга: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Саратов, 1974. — 13 с.
2. Зозуля Ю.А., Слынько Е.И. Спинальные сосудистые опухоли и мальформации. — К.: ЭксОб, 2000. — 380 с.
3. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. — М.: Видар, 1997. — 472 с.
4. Петровский И.Н. Эпидуральные вены позвоночного канала: анатомо-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук / Мед. ин-т им. А.А. Богомольца. — К., 1984. — 42 с.
5. Agarwal A., Hammer A. Localised venous plexi in the lumbar spine compressing a nerve root // *J. Bone Joint Surgery*.— Vol. 88.— P. 144—145.
6. Asamoto S., Sugiyama H., Doi H. et al. Spinal epidural varices // *No Shinkei Geka*.— 1999.— Vol. 27, N 10.— P. 911—913.
7. Bozkurt G., Cil B., Akbay A. et al. Intractable radicular and low back pain secondary inferior vena cava stenosis associated with Budd-Chiari syndrome: endovascular treatment with cava stenting case report and review of the literature // *Spine*.— 2006.— Vol. 31, N 12.— P. 383—386.
8. Demaerel P., Petre C., Wilms G., Plets C. Sciatica caused by a dilated epidural vein: MR findings // *Eur. Radiol*.— 1999.— Vol. 9, N 1.— P. 113—114.
9. Demeulenaere A., Spelle L., Lafitte F. et al. Vertebro-epidural lumbosacral vascular malformations. An unusual cause of lumbosciatic pain // *J. Neuroradiol*.— 1999.— Vol. 26, N 4.— P. 225—235.
10. Dudeck O., Zeile M., Poellinger A. et al. Epidural venous enlargements presenting with intractable lower back pain and sciatica in a patient with absence of the infrarenal inferior vena cava and bilateral deep venous thrombosis // *Spine*.— 2007.— 32 (23).— P. 688—691.
11. Genevay S., Palazzo E., Hutten D., Fossati P., Meyer O. Lumboradiculopathy due to epidural varices: two case reports and a review of the literature // *Joint Bone Spine*.— 2002.— 69 (2).— P. 214—217.
12. Hanley E.N.Jr., Howard B.H., Brigham C.D. et al. Lumbar epidural varix as a cause of radiculopathy // *Spine*.— 1994.— Vol. 19, N 18.— P. 2122—2126.
13. La Ban M.M., Wang A.M., Shetty A. et al. Varicosities of the paravertebral plexus of veins associated with nocturnal spinal pain as imaged by magnetic resonance venography: a brief report // *Am. J. Phys. Med. Rehabil*.— 1999.— Vol. 78, N 1.— P. 72—76.
14. Paksoy Y., Gormus N. Epidural venous plexus enlargements presenting with radiculopathy and back pain in patients with inferior vena cava obstruction or occlusion // *Spine*.— 2004.— Vol. 29, N 1.— P. 2419—2424.
15. Pekindil G., Yalniz E. Symptomatic lumbar foraminal epidural varix. Case report and review of the literature // *Br. J. Neurosurg*.— 1997.— Vol. 11, N 2.— P. 159—160.

16. Wong C.H., Thng P.L., Thoo F.L., Low C.O. Symptomatic spinal epidural varices presenting with nerve impingement: report of two cases and review of the literature // Spine.— 2003.— 28 (17).— P. 347—350.
17. Zimmerman G.A., Weingarten K., Lavyne M.H. Symptomatic lumbar epidural varices. Report of two cases // J. Neurosurg.— 1994.— Vol. 80, N 5.— P. 914—918.

Є.І. СЛИНЬКО, О.М. ХОНДА, С.С. ШИНКАРЮК

Варикоз епідуральних вен як причина попереково-крижового радикуліту. Особливості діагностики та нейрохірургічного лікування

Мета — вивчити клінічний перебіг варикозу епідуральних вен, проаналізувати результати лікування.

Матеріали і методи. Ретроспективне дослідження включало 42 хворих з варикозом епідуральних вен попереково-крижового відділу хребта: у 25 хворих діагностовано сегментарний варикоз епідуральних вен, у 14 — локальний варикоз, у 3 — поширений варикоз. У всіх хворих з підозрою на варикоз епідуральних вен за даними магнітно-резонансної томографії діагноз був підтверджений методом веноспондилографії.

Результати. Варикоз епідуральних вен був представлений розширенням вен невідомої природи: епідуральні простори займали до 12—17 % площі хребтового каналу (норма — 3—4 %). Усім хворим проведено хірургічне лікування — коагуляцію вен, декомпресію невральних структур. Тотальне мікрохірургічне вимикання варикозних вен виконано у всіх 25 хворих із сегментарним варикозом, у 9 з 14 хворих з локальним варикозом, у 5 — із субтотальним. Віддалені результати свідчать про вилікування чи поліпшення в 6 хворих із сегментарним варикозом, у 12 — з локальним і в 2 — з поширеним варикозом.

Висновки. Для діагностики варикозу епідуральних вен і встановлення його типу необхідне застосування комплексу діагностичних методів, що включає веноспондилографію. Ретельний добір хворих для оперативного лікування з урахуванням типу варикозу і застосування мікрохірургічної техніки дають змогу отримати добрі безпосередні і віддалені результати.

Ключові слова: варикоз епідуральних вен, неврологічна симптоматика, веноспондилографія, радикалярна компресія, лікування, результати.

E.I. SLYNKO, A.N. HONDA, S.S. SHYNKARYUK

Epidural veins varicose as a cause of lumbosacral radiculitis. Peculiarities of diagnostics and neurosurgery treatment

Object – to study the clinical course of epidural veins varicose, analyze the treatment results.

Methods and subjects. 42 patients with epidural veins varicose were examined: 25 patients had segmented epidural veins varicose, 14 patients had local varicose, 3 had expanded varicose. The diagnosis of all patients was confirmed with venospondilography.

Results. Epidural veins varicose was presented as veins dilatation of unknown nature: epidural areas took 12–17 % of spinal canal area (3–4 % norm). All patients underwent surgery – veins coagulation, decompression of neural structures. Total exclusion of varicose veins was carried out in 25 patients with segmental varicose, in 9 from 14 patients with local varicose and in 5 – with subtotal. Results evidence about the treatment or improvement in 6 patients with segmental varicose and in 12 patients with local and in 2 with expanded varicose.

Conclusions. To diagnose epidural veins varicose and to define its type the application of diagnostic methods including venospondilography is necessary. Careful selection of patients for surgery requires the consideration of varicose type and application of microsurgery technique and it allows to achieve positive results.

Key words: epidural veins varicose, neurological symptoms, venospondilography, radicular compression, treatment, results.



Б.А. БУЛЕЦА, О.Р. ПУЛИК, Б.І. БУЛЕЗА,
Ю.А. ТУРАК, Л.Л. ЧЕРНЯК, В.В. ЛАШЕК,
І.О. ЧУЛЕЙ, Е.В. СВЕРЕНЯК, Л.Н. ПАК,
П.О. КАРПІНСЬКИЙ, М.В. ГИРЯВЕЦЬ

Ужгородський національний університет
Закарпатське науково-практичне товариство неврологів

Клініко-епідеміологічні особливості полісезонних нейроінфекцій на Закарпатті

Мета — вивчити частоту і сезонність нейроінфекцій на Закарпатті.

Матеріали і методи. У неврологічних стаціонарах районних лікарень і в обласній клінічній лікарні за період 2005—2007 рр. обстежено 286 хворих з різними формами нейроінфекції.

Результати. Сезонні менінгіти виявлено у 60 хворих, гнійні — у 40, енцефаліти — у 42, менінгоенцефаліти — у 20, мієліти — у 6, гострий розсіяний енцефаломієліт — у 18, енцефаломієлополірадикулоневропатії — у 8, хворобу Гієна — Барре — у 6, енцефалітичні реакції та менінгізм — у 86 хворих.

Встановлено, що нейроінфекції частіше спостерігали серед міського населення; частіше у жінок, ніж у чоловіків; частіше навесні, ніж в інші пори року. Найбільшу кількість нейроінфекцій було зареєстровано у низинних районах Закарпаття.

Висновки. Нейроінфекція на Закарпатті зустрічається в будь-яку пору року. В гірських районах вища частота менінгітів, у низинних — енцефалітів. Усім пацієнтам, які перехворіли на нейроінфекцію, необхідно проводити через 2—3 міс протирецидивне лікування.

Ключові слова: нейроінфекція, менінгіт, енцефаліт, енцефаломієліт.

Вивчення полісезонних нейроінфекцій має практичне значення для медицини. На сьогоднішній день висвітлено питання природно-вогнищевих нейроінфекцій. Ліквідовані епідемії поліомієліту [1, 3]. Однак ще є багато нейроінфекцій, які потребують дослідження [1—3].

Матеріали і методи

Ми вивчали клініко-епідемічні особливості у хворих, яких лікували у неврологічних стаціонарах області за період 2005—2007 р. Обстеження хворих проводили в різних географічних регіонах (нищинні, передгірні, високогірні), а також у різні пори року.

Характер і локалізацію патологічного процесу встановлювали клінічно, а також з використанням параклінічних методів обстеження (люмбальна пункція, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія електроенцефалограма, аналіз крові та сечі), консультації суміжних спеціалістів.

Результати та обговорення

Із 286 хворих менінгіти серозні перенесли — 60, гнійні — 40, енцефаліти — 42, менінгоенцефа-

літи — 20, мієліти — 6, гострі розсіяні енцефаломієліти — 18, енцефаломієлополірадикулоневропатії — 8, хворобу Гієна-Барре — 6.

Енцефалічну реакцію і менінгізм спостерігали у 86 хворих.

Серед хворих із сезонними нейроінфекціями частка сільського та міського населення становила серед сільського населення 3 випадки (38,0 %), міського — 6 (62,0 %) на 100 тис. населення.

Розподіл нейроінфекцій за географічними регіонами: гірські райони — 86 (30,3 %) хворих, передгірні — 98 (34,2 %), низинні — 102 (35,5 %).

Залежно від сезону: навесні — 118 (41,3 %) хворих, влітку — 31 (10,8 %), восени — 96 (33,5 %), взимку — 41 (14,5 %).

Чоловіків було 100 (34,9 %), жінок — 186 (65,1 %).

Частка окремих нейроінфекцій у різні пори року була неоднаковою. Так, серозні менінгіти найчастіше спостерігали в березні (26,5 %), гнійні — в листопаді (15,6 %), енцефаліти — влітку (20,5 %) і менінгоенцефаліти — влітку (18,6 %). На початку весни (березень, квітень) у 13,5 % хворих діагностовано хворобу Гієна-Барре і у 18,5 % випадків виявле-

но периферійні парези м'язів з переважним ураженням ядер і наявністю рухових розладів (рефлекторний гемісиндром або легкий геміпарез на боці, протилежному ураженню лицьового нерва). Ці випадки ми розглядали як стовбурові енцефаліти. Функції м'язової мускулатури відновлювалися протягом 6—8 місяців.

Діагностовані нами серозні менінгіти перебігали легко, в клініці домінував біль голови, запаморочення, іноді блювання. Менінгеальні симптоми були нерізно виражені. В лікворі виявили лімфоцитарний плеоцитоз — 100—150 клітин.

Із гнійних менінгітів найчастішими були менінгококові. Перебіг — середньої тяжкості. Початок гострий, з підвищенням температури тіла до 39 °С, блюванням, вираженими менінгеальними знаками. В лікворі виявлено 1000 і більше лейкоцитів.

В одному випадку (хвора К., 28 років, мешканка Ужгорода) бактеріальний менінгіт перебігав атипово. Захворювання почалося з психоорганічного синдрому. У хворої виник страх. У перші дні менінгеальний синдром був відсутній. На 3-й день підвищилася температура до 38 °С і розвинувся коматозний стан. У лікворі виявлено 120 клітин, з них: 80 % лейкоцитів і 20 % лімфоцитів, рівень цукру в крові — 1,8 ммоль/л. Проведено антибактеріальну терапію, стан поліпшився: хвора самостійно ходила, менінгеальних симптомів не було. Через 7 днів після лікування у хворої виник сильний біль голови, блювота, сопор. У неврологічному статусі — двобічний птоз, помірні менінгеальні симптоми. В лікворі плеоцитоз — 150 клітин: 80 % лейкоцитів, 20 % лімфоцитів, цукор — 1,1 ммоль/л. При рентгенологічному обстеженні легень патології не виявлено. Комісійно було встановлено діагноз — туберкульозний менінгіт. Призначено протитуберкульозну терапію. Хвора померла. При патологоморфологічному обстеженні виявлено мультифocale гнійне розплавлення речовини мозку і оболонки. Вісіяно менінгокок. Морфологічний діагноз: менінгококовий менінгоенцефаліт.

Аналізуючи цей випадок, ми звернули увагу, що атиповість перебігу гнійного менінгіту полягає в наступному: по-перше — хвороба почалася з психоорганічного синдрому, у хворої виникли зорові галюцинації, по-друге — рецидиви в перебігу захворювання, по-третє — постійно знижений вміст цукру в лікворі. Консультант з Києва встановив діагноз: геморагічний менінгоенцефаліт з тяжким перебігом.

Наводимо ще один приклад грибкового менінгоенцефаліту, який перебігав під маскою гнійного менінгіту.

Хворий Д., 26 років, госпіталізований у реанімаційне відділення Хустської районної лікарні в сопорозному стані з вираженими менінгеальними симптомами, температурою тіла 39 °С. З анамнезу відомо, що захворів три тижні тому, коли після гострої респіраторної інфекції з'явився головний біль,

загальна фізична слабкість. Хворому виконано люмбальну пункцію. В лікворі — лейкоцитарний плеоцитоз. Призначено лікування: антибіотики, дегідратація, глюкокортикоїди. На п'ятий день у зв'язку з тим, що стан хворого не поліпшувався, його було переведено в Ужгородську обласну клінічну лікарню, в реанімаційне відділення. В неврологічному статусі: хворий виконує інструкції, скарги на головний біль, не доводить очні яблука дозовні, виражені менінгеальні симптоми. Парезів немає. В крові: еритроцити — $3,2 \cdot 10^9$ /л, гемоглобін — 93 г/л, лейкоцити — $3,8 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 62 мм/год. У лікворі: клітини — 275, білок — 0,84 г/л, цукор — 2,0 ммоль/л, осад — клітини тяжко піддаються диференціації. Бактеріологічне обстеження — ріст мікрофлори відсутній. Аналіз ліквору на грибки — виявлена велика кількість (++++) *Cryptococcus*. Рентгенографія легень — без патології. Реакції Пірке, Манту — негативні. Комп'ютерна томографія голови — прояви гідроцефалії, вогнищевої патології не виявлено. Консультації гематолога, ревматолога, інфекціоніста, паразитолога, фтизіатра — без патології. СШД-обстеження — без патології.

На підставі показників ліквору встановлено діагноз: «криптококовий менінгоенцефаліт». Під час перебування в неврологічному стаціонарі спостерігалися лікворно-гіпертензивні кризи: збільшився головний біль, виникло блювання, вимушена поза голови, посилювалися менінгеальні знаки. Після введення Маніту стан хворого швидко поліпшувався: головний біль зменшився, менінгеальні рефлекси виражені значно менше.

Проведено лікування амфотерацином В. Стан хворого поліпшився: хворий активний, скарг немає. Виписаний із стаціонару в задовільному стані. В катамнезі протягом одного місяця турбував головний біль і загальна фізична слабкість. Через місяць повернувся до трудової діяльності.

Хворого оглянуто через 6 місяців: стан задовільний.

Таким чином, перебіг грибкового менінгоенцефаліту був атиповим. На початку захворювання лейкоцитарний плеоцитоз у лікворі дав підстави запідозрити гнійний менінгіт. Проте виявлені в лікворі грибки та отримані позитивні результати проведеної протигрибкової терапії дали змогу встановити остаточний діагноз — «криптококовий менінгоенцефаліт».

Атиповий перебіг гнійного менінгіту ілюструє ще один випадок. Хвора З., 32 роки, госпіталізована в Ужгородський обласний протитуберкульозний диспансер зі скаргами на головний біль, кашель, субфебрилітет. На другий день після госпіталізації впала в сопорозний стан. У неврологічному статусі: не доводить ліве очне яблуко дозовні, парезів кінцівок немає, виражена м'язова гіпотонія, помірно позитивні менінгеальні рефлекси. Показники ліквору: колір прозорий, білок 0,38 г/л, клітини 48/З,

в осаді — 50 % лейкоцитів і 50 % лімфоцитів, цукор крові 1,1 ммоль/л. Висновок фтизіатрів: за результатами клінічного і рентгенологічного обстеження у хворої має місце інфільтративна форма туберкульозу легенів. Призначено протитуберкульозне лікування. Стан хворої не поліпшився, і на 7-й день вона померла.

Патологоанатомічний діагноз: гнійний менінго-енцефаліт. Легені без патології.

Атиповість клінічних виявів гнійного менінгіту полягає в тому, що фтизіатри встановили діагноз первинного туберкульозу легенів, у лікворі — низький вміст цукру, а на секції виявлено гнійний менінгіт.

У хворих з енцефалітами спостерігали кілька варіантів локалізації. Енцефаліти півкулеві (13 хворих, або 30,9 %) перебігали з когнітивними розладами (5 хворих, або 38,4 %), у 4 (10,7 %) хворих мали місце сенсомоторні напади за типом Джекона і у 4 (30,7 %) — спостерігали розсіяну неврологічну симптоматику: анізорефлексію, незначну атаксію. Діагноз півкулевих енцефалітів був підтверджений за допомогою магнітно-резонансної томографії. Енцефаліти підкоркової локалізації мали 4 хворих, або 9,5 %: у них домінували гіперкінези, судомні напади, які в подальшому не повторювалися. На ЕЕГ у хворих із судомами змін, характерних для епілепсії, не виявлено.

При енцефалітах мезенцефальної локалізації (12 хворих, або 28,5 %) у 2 (16,6 %) хворих мали місце напади децеребраційної ригідності, які в подальшому не повторювалися. У 3 (25,0 %) — на тлі ураження окорухового нерва зафіксовано пірамідну симптоматику. Сухожильні і періостальні рефлекси були пожвавлені на боці ураження III пари, або на протилежному боці. Пірамідні розлади у вигляді рефлекторного синдрому чи легкого геміпарезу виникали на другий чи третій день після випадіння функції черепних нервів. У інших хворих (7, або 58,3 %) діагноз встановлено за даними магнітно-резонансної томографії: в мезенцефальній ділянці виявлено 1—2 гіподенсивні зони.

У хворих з енцефалітом з переважним ураженням варолієвого моста (4, або 9,5 %) основними скаргами були вестибулярні розлади: біль голови, запаморочення системного типу, горизонтальний ністагм, асиметрія і пожвавлення сухожильних та періостальних рефлексів, незначна статична і динамічна атаксія. Такий перебіг ми розцінювали як вестибулярну форму енцефаліту. Особливо складно було провести диференційну діагностику між вестибулярною формою енцефаліту і захворюваннями ЛОР-органів (вестибулопатії, неврит VIII пари, невринома). У хворих з вестибулярною формою енцефаліту виявляли чіткий горизонтальний ністагм, незначний парез мимічної мускулатури, зниження чутливості в ділянці обличчя, рефлекси орального автоматизму, рефлекторну асиметрію. При ураженні периферійних відділів вестибулярно-

го апарату симптоми виникали поступово, спостерігали вестибулярні пароксизми.

При енцефалітах з переважним ураженням довгастого мозку (9, або 21,4 % хворих) на тлі підвищення температури тіла (38—39 °С) виникав бульбарний синдром з дизартрією і дизфагією, який на 10—20-й день повністю зникав.

У хворих з менінгоенцефалітом початок захворювання був гострим, температура тіла — 38—39 °С, у перші дні мало місце ураження III, IV, VI пар черепно-мозкових нервів, помірно виражені менінгеальні симптоми, в спинномозковій рідині — лімфоцитарний плеоцитоз (50—100 клітин).

Хвороба Гієна-Барре в одному випадку (16,6 %) закінчилася летально. Діагноз було підтверджено патологоанатомічно. У 4 (66,6 %) хворих перебіг був легким, за типом Ландрі. У одної хворої віком 18 років перебіг був тяжким, хвора перебувала на штучній вентиляції легень 28 днів. Після проведення курсу плазмозаміни стан хворої поліпшився. Згодом вона вийшла заміж і народила 2 дітей.

У 86 (30,0 %) хворих на тлі гострої респіраторної інфекції виявлено незначний неврологічний дефіцит. Так, у 6 (6,9 %) хворих були позитивні менінгеальні симптоми, однак показники ліквору були в нормі. У 2 (2,3 %) — спостерігали судомний синдром, у 31 (36,0 %) — рефлекторний гемісиндром, у 23 (26,7 %) — горизонтальний ністагм, у 24 (27,9 %) — незначне похитування в статичних пробах. Незначний неврологічний дефіцит зникав протягом 5—6 днів.

Проаналізувавши розподіл хворих з нейроінфекціями залежно від географічного регіону Закарпаття, ми звернули увагу на те, що в гірських районах менінгіти траплялися частіше, ніж енцефаліти, а в передгірних і низинних районах — навпаки ($p < 0,001$).

Катамнестичне обстеження 40 (13,9 %) хворих, які перенесли полісезонні нейроінфекції, засвідчило швидке стабілізування стану пацієнтів, які перенесли серозний менінгіт та мезенцефальну форму енцефаліту.

У хворих з ураженням стовбура мозку спостерігали судинно-вегетативні порушення, які зберігалися протягом 6—8 місяців.

При аналізі тимчасової втрати працездатності виявилось, що хворі не довго перебували на лікарняному листку, оскільки при оцінці втрати працездатності експертиза ґрунтується на симптомах осередкового характеру. Подібний підхід до визначення терміну непрацездатності в осіб, які перенесли нейроінфекцію, не завжди себе виправдовує. Так, у хворих, що перенесли нейроінфекцію з дифузним ураженням нервової системи, немає осередкових порушень, домінують загально-мозкові і вегетативно-судинні симптоми. Якщо таких хворих випускати до праці, то захворювання може закінчитися інвалідизацією. Наведемо приклад.

Хвора К., 42 роки, захворіла гостро, температу-

ра тіла підвищилася до 39 °С, біль голови, нежить. Встановлено діагноз: гостра респіраторна інфекція. Після того як ГРВІ минула, у хворої залишилися запаморочення і напади симпато-адреналового характеру. Виписана на роботу. На роботі часті вегетативні пароксизми. Лікувалася амбулаторно. Через 4 місяці внаслідок частих симпато-адреналових пароксизмів оформлено інвалідність.

У 8 (19,0 %) хворих з енцефалітами спостерігався рецидив захворювання переважно в перший рік після перенесеної нейроінфекції. У всіх хворих з рецидивом констатовано загально-мозкові симптоми і розсіяний неврологічний дефіцит.

Наші спостереження засвідчили, що основною причиною рецидивів було недостатнє лікування

при першому захворюванні. На нашу думку, хворі, які перенесли енцефаліт, потребують через 1—2 місяці після виписування із стаціонару повторного протирецидивного лікування (розсмоктувальна, загальнозміцнювальна, десенсибілізувальна терапія).

Висновки

Нейроінфекція на Закарпатті зустрічається в будь-яку пору року.

У гірських регіонах найчастіше спостерігають менінгіт, а в низинних — енцефаліт.

У містах нейроінфекцію виявляють частіше, ніж у сільській місцевості.

Після перенесеної нейроінфекції через 2—3 місяці бажано провести протирецидивне лікування.

Література

1. Вінничук С.М. Нервові хвороби.— К., 2001.— 482 с.
2. Лобзин Ю.В. Воздушно-капельные инфекции.— Л., 2000.— 184 с.

3. Міщенко В.А. Діагностика та особливості перебігу гострих нейроінфекцій, обумовлених вірусом простого герпеса // Укр. вісн. психоневрол.— 2001.— Т. 9, вип. 1 (26).— С. 35.

Б.А. БУЛЕЦА, А.Р. ПУЛЫК, Б.И. БУЛЕЗА, Ю.А. ТУРАК, Л.Л. ЧЕРНЯК, В.В. ЛАШЕК, И.О. ЧУЛЕЙ, Э.В. СВЕРЕНЯК, Л.Н. ПАК, П.О. КАРПИНСКИЙ, М.В. ГИРЯВЕЦ

Клинико-эпидемиологические особенности полисезонных нейроинфекций на Закарпатье

Цель — изучить частоту и сезонность нейроинфекций на Закарпатье.

Материалы и методы. В районных неврологических стационарах и областной клинической больнице, за период 2005—2007 гг. обследовано 286 больных с различными формами нейроинфекций.

Результаты. Сезонные менингиты выявлены у 60 больных, гнойные — у 40, энцефалиты — у 42, менингоэнцефалиты — у 20, миелиты — у 6, острый рассеянный энцефаломиелит — у 18, энцефаломиелополирадикулоневропатии — у 8, болезнь Гиена — Барре — у 6, энцефалитические реакции и менингизм — у 86 больных.

Установлено, что нейроинфекции чаще наблюдались среди городского населения; чаще у женщин, чем у мужчин; чаще весной, чем в другие времена года. Наибольшее количество нейроинфекций было зарегистрировано в низинных районах Закарпатья.

Выводы. Нейроинфекции на Закарпатье встречаются в любой период года, чаще весной. Число болеющих уменьшилось за последние три года. Всем переболевшим нейроинфекцией пациентам необходимо проводить через 2—3 мес противорецидивное лечение.

Ключевые слова: нейроинфекция, менингит, энцефалит, энцефаломиелит.

B.A. BULETSA, O.R. PULYK, B.I. BULEZA, Yu.A. TURAK, L.L. CHERNYAK, V.V. LASHEK, I.O. CHULEY, E.V. SVERENYAK, L.N. PAK, P.O. KARPINSKIY, M.V. GYRYAVETS

Clinical and epidemiologic peculiarities of polyseasonal neuroinfection in Transcarpation region

Object – to analyze frequency and seasonal prevalence of neuroinfection in Transcarpation region.

Methods and subjects. We examined 286 patients with different forms of neuroinfection during last 3 years. The patients were examined in neurological departments of regional hospitals.

Results. 286 patients were examined among them: 60 patients with seasonal meningitis, 40 with purulent meningitis, 42 with encephalitis, 20 with meningoencephalitis, 6 with myelitis, 18 with acute disseminated encephalomyelitis, 8 with encephalomyelopolyneuropathy, 86 with Gyrin-Barre illness, encephalitic reactions and meningisms. The most cases of neuroinfections are found in urban population with female prevalence in spring. The most cases of meningitis are found in mountainous regions, the most cases of encephalitis – in low-lying regions.

Conclusions. Neuroinfection are found in any season of the year in Transcarpation region. The number of cases of neuroinfections in Transcarpation has decreased during last 3 years. All patients who suffered from the infection should undergo preventive treatment in 2–3 months.

Key words: neuroinfection, meningitis, encephalitis, encephalomyelitis.



О.Д. ШУЛЬГА

Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк

Фібриляція передсердь як предиктор несприятливого функціонального наслідку ішемічного інсульту

Мета — з'ясувати вплив фібриляції передсердь (ФП) на ступінь неврологічного дефіциту та функціональний наслідок у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Матеріали і методи. Обстежено 105 пацієнтів, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Луцької міської клінічної лікарні. Хворих було розподілено на дві групи. Групу з ФП становили 34 (32,38 %) пацієнти, середній вік — $(60,71 \pm 1,51)$ року, групу без ФП — 71 (67,62 %), середній вік — $(60,70 \pm 0,98)$ року. Порівнювали основні клінічні характеристики та наслідок інсульту в обох групах.

Результати. Групи відрізнялися за такими показниками: стан свідомості під час госпіталізації за шкалою ком Глазго ($(13,32 \pm 0,3)$ бала у пацієнтів з ФП проти $(14,29 \pm 0,17)$ бала — без ФП, $p < 0,005$), ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (відповідно $(10,11 \pm 0,90)$ та $(7,32 \pm 0,49)$ бала, $p < 0,005$) та наслідок ішемічного інсульту за шкалою Ренкіна ($(3 \pm 0,25)$ і $(2,49 \pm 0,16)$ бала, $p < 0,05$). ФП була предиктором тяжкого неврологічного дефіциту та несприятливого функціонального наслідку.

Висновки. Установлено високу частоту ФП у пацієнтів з ішемічним інсультом. ФП впливає на ступінь неврологічного дефіциту і наслідок ішемічного інсульту, тому необхідно запобігати розвитку аритмій серця у цих пацієнтів.

Ключові слова: ішемічний інсульт, фібриляція передсердь, наслідок.

Інсульт та його наслідки є серйозною медико-соціальною проблемою, адже після перенесеного інсульту до кінця першого місяця помирає близько 25 % пацієнтів, на попереднє місце роботи повертається лише 15 % хворих, решта залишаються інвалідами та потребують постійної медико-соціальної підтримки [1, 2, 12, 16, 17].

Серед чинників ризику ішемічного інсульту найпоширенішими є артеріальна гіпертензія, порушення серцевого ритму та захворювання серця, атеросклеротичні стенози брахіоцефальних артерій і гіперкоагуляція. В структурі модифікованих чинників ризику захворювання серця посідають друге місце після артеріальної гіпертензії [2, 8, 10]. Близько 25 % ішемічних інсультів зумовлені кардіогенною емболією, а серед людей похилого віку — в 36—40 % випадків [1, 10, 15].

Фібриляція передсердь (ФП) — одна з найпоширеніших форм серцевих аритмій, на яку страждає

0,4 % населення земної кулі [8, 16, 19, 21]. Після 55 років частота цього захворювання кожне десятиліття подвоюється [11]. У зв'язку з постарінням населення, експерти ВООЗ прогнозують зростання кількості випадків ФП у найближчі десятиліття [1, 8].

У хворих з ФП частіше буває інсульт, серцева недостатність, когнітивна дисфункція та вища загальна смертність [10—12, 16, 17]. Кількість ішемічних інсультів у пацієнтів з неклапанною ФП становить у середньому 5 % випадків на рік, що у 2—7 разів частіше, ніж у пацієнтів без ФП [3]. У пацієнтів з ФП на відміну від пацієнтів без ФП інсульти частіше кардіоемболічного підтипу [5, 11, 22], значно рідше — лакунарні [11, 18, 20].

Незважаючи на те, що пацієнти з ФП мають підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту, відсутні однозначні (доведені) дані щодо впливу ФП на ступінь неврологічного дефіциту та наслідок ішемічного інсульту. Одні дослідники вказують на

те, що пацієнти з ФП мають зазвичай підвищений ризик великого інвалідизуючого інсульту [7, 9, 11, 15, 18, 20], тоді як іншими таким взаємозв'язок не виявлений [4, 6, 13].

Мета роботи — з'ясувати вплив ФП на ступінь неврологічного дефіциту та функціональний наслідок у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Матеріали і методи

Обстежено 105 хворих з гострим ішемічним інсультом, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Луцької міської клінічної лікарні.

Для пацієнтів з ішемічним інсультом було розроблено протокол, в який заносили такі дані: вік, стать, строк госпіталізації в лікарню від початку захворювання, чинники ризику ішемічного інсульту, оцінка за шкалою ком Глазго, оцінка неврологічного дефіциту за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS), кількість балів за шкалою Ренкіна. Всім пацієнтам проводили комп'ютерну томографію головного мозку, ехокардіосканування (ЕхоКС), дуплексне сканування екстракраніальних судин голови та шиї, рутинні лабораторні дослідження.

Залежно від наявності ФП пацієнти були розподілені на дві групи: з ФП та без ФП. Пацієнтів з пароксизмальною формою ФП відносили до першої групи пацієнтів.

Результати оброблялися методами описової статистики з використанням критерію Стюдента та кореляційного аналізу.

Результати та обговорення

Середній вік пацієнтів становив (60,70 ± 0,82) року (чоловіків — 55 (52,38 %), жінок — 50 (47, 62 %)). У групі з ФП було 34 хворих, з них 14 (41,17 %) жінок, у групі без ФП — 71, з них 36 жінок (50, 70 %).

Частота ФП зростала з віком (табл. 1). Найчастішими чинниками ризику виникнення інсульту бу-

ли артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та стенотичні ураження артерій голови та шиї, частота поширення яких в обох групах була однаковою (табл. 2).

У пацієнтів з ФП в анамнезі частіше спостерігали транзиторні ішемічні атаки. У групі з ФП транзиторні порушення мозкового кровообігу спостерігали в 11 (32,36 %) пацієнтів, у групі без ФП — у 17 (23,94 %).

Не встановлено достовірного кореляційного зв'язку між розміром лівого передсердя та наявністю ФП у пацієнтів з ішемічним інсультом, що, можливо, зумовлено недостатньою кількістю пацієнтів.

Згідно з рекомендаціями з лікування ФП, слід утримувати протромбіновий індекс (ПІ) у межах 50—60 %, а міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у межах 2,0—3,0. У пацієнтів з ФП показники коагулограми не відповідали цільовим: середнє значення ПІ становило 87,65 ± 3,22, а МНВ — 1,08 ± 0,018. Ці результати свідчать про недостатньо ефективне лікування ФП як одного з основних чинників ризику ішемічного інсульту, враховуючи середній вік пацієнтів (60,7 ± 1,52) року. Застосування непрямих антикоагулянтів у пацієнтів цієї групи може зменшити захворюваність та поліпшити наслідок інсульту.

На рівні значущості $p < 0,05$ встановлено достовірність різниці середніх значень для показників стану свідомості на момент госпіталізації (кількість балів за шкалою ком Глазго), ступеня неврологічного дефіциту (кількість балів за шкалою NIHSS), функціонального наслідку інсульту (кількість балів за шкалою Ренкіна).

На момент госпіталізації у пацієнтів з ФП частіше спостерігали порушення стану свідомості до рівня глибокого оглушення та коми. Порушення свідомості під час госпіталізації є несприятливою прогностичною ознакою.

Т а б л и ц я 1

Віковий та статевий склад досліджуваних груп

Показник	Загальна група (n = 105)	Група з ФП (n = 34)	Група без ФП (n = 71)
Середній вік, роки	60,704 ± 0,82	60,705 ± 1,51	60,704 ± 0,98
Пацієнти 45—54 років	24 (22,85 %)	9 (26,47 %)	15 (21,12 %)
55—64 років	42 (40 %)	11 (32,35 %)	31 (43,66 %)
65—75 років	39 (37,14 %)	14 (41,17 %)	25 (35,21 %)
Жінки	50 (47,62 %)	14 (41,17 %)	36 (50,7 %)
Чоловіки	55 (52,38 %)	20 (58,83 %)	35 (49,3 %)

Т а б л и ц я 2

Найпоширеніші чинники ризику виникнення інсульту

Чинник	Загальна група (n = 105)	Група з ФП (n = 34)	Група без ФП (n = 71)
Цукровий діабет	14 (13,33 %)	6 (17,64 %)	8 (11,26 %)
Стеноз артерій	32 (30,47 %)	11 (32,35 %)	21 (29,57 %)
Артеріальна гіпертензія	92 (87,61 %)	31 (91,17 %)	61 (85,91 %)

Таблиця 3

Середні бали за шкалою ком Глазго, функціональною шкалою NIHSS та шкалою Ренкіна

Шкала	Група з ФП	Група без ФП	p
Шкала ком Глазго	13,23 ± 0,3	14,29 ± 0,17	< 0,005
NIHSS	10,11 ± 0,90	7,32 ± 0,49	< 0,005
Ренкіна	3 ± 0,25	2,49 ± 0,16	< 0,05

У пацієнтів з ФП зафіксовано тяжчий неврологічний дефіцит на момент госпіталізації за шкалою NIHSS (табл. 3). Шкала NIHSS включає як вогнищеві неврологічні розлади, так і загально мозкові симптоми різного ступеня вираженості, зокрема зміну свідомості (до рівня оглушення, сопору, коми). Ця шкала є високодостовірною і прогностично значущою, оскільки дає змогу об'єктивно оцінювати клінічний перебіг інсульту і результати терапії.

У пацієнтів з ФП відзначено гірший функціональний наслідок за шкалою Ренкіна через 6 міс — (3 ± 0,25) бала проти (2,49 ± 0,16) бала у пацієнтів без ФП.

Висновки

Дослідження виявило, що наявність ФП у пацієнтів з ішемічним інсультом супроводжується високим ризиком розвитку тяжкого неврологічного дефіциту. Пацієнти з ФП мають більший неврологічний дефіцит, нижчий бал за шкалою ком Глазго під час госпіталізації порівняно з пацієнтами із синусовим ритмом.

У групі пацієнтів з ФП спостерігали функціонально гірший наслідок через 6 міс після інсульту.

Детальне обстеження серцево-судинної системи, запобігання розвитку серцевих аритмій сприятиме поліпшенню функціонального наслідку пацієнтів з ішемічним інсультом та ФП.

Література

- Мищенко Т.С. Профилактика цереброваскулярных заболеваний у больных фибрилляцией предсердий // Практична ангіологія.— 2006.— Т. 2, № 1.— С. 8—12.
- Симоненко В.Б., Широков Е.А., Виленский Б.С. Совершенствование профилактики инсульта требует пересмотра концепции факторов риска // Неврол. журн.— 2006.— Т. 11, № 2.— С. 39—43.
- Фролов А.И. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Практична ангіологія.— 2007.— № 2 (7).— С. 30—36.
- Anderson C.S., Jamrozik K.D., Broadhurst R.J., Stewart-Wynne E.G. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke: results from the Perth Community Stroke Study // Stroke.— 1994.— N 25.— P. 1935—1944.
- Andersen K., Olsen K. Reduced poststroke mortality in patients with stroke and atrial fibrillation of 22 179 patients with ischemic stroke treated with anticoagulants: results from a Danish Quality-Control Registry // Stroke.— 2007.— Vol. 38 — P. 259—263.
- Candelise L., Pinardi G., Morabito A. Mortality in acute stroke with atrial fibrillation: The Italian Acute Stroke Study Group // Stroke.— 1991.— Vol. 22.— P. 169—174.
- Carter A., Catto A., Mansfield M. et al. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 1873—1880.
- Chugh S.S., Blackshear J.L., Shen W.K. et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— Vol. 37.— P. 371—378.
- Dulli D.A., Stanko H., Levine R.L. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke // Neuroepidemiol.— 2003.— Vol. 22.— P. 118—123.
- Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies // Stroke.— 2001.— Vol. 32.— P. 803—808.
- Jorgensen H.S., Nakayama H., Reith J. et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen stroke study // Stroke.— 1996 — Vol. 10 — P. 1765—1769.
- Kimura K., Minematsu K., Yamaguchi T., for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15831 patients with acute ischemic stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2005.— Vol. 76 — P. 679—683.
- Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B. et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // Am. J. Med.— 1995.— Vol. 98.— P. 476—484.
- Lamassa M., Carlo A., Pracucci G. et al. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project) // Stroke.— 2001.— Vol. 32.— P. 392—398.
- Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study // Stroke.— 1996.— Vol. 27 — P. 1760—1764.
- Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke results from a population-based study // Stroke.— 2005.— Vol. 36.— P. 1115—1119.
- Miyasaka Y., Barnes M., Petersen S. et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort // Eur. Heart J.— 2007.— Vol. 28.— P. 1962—1967.
- Sandercock P., Bamford J., Dennis M. et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire Community Stroke Project) // BMJ.— 1992.— Vol. 305.
- Saxena R., Lewis S., Berge E. et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial // Stroke.— 2001.— Vol. 32 — P. 2333—2337.
- Steger C., Pratter A., Martinek-Bregel M. et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 1734—1740.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke.— 1991.— Vol. 22 — P. 983—988.
- Wolf P.A., Mitchell J.B., Baker C.S. et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs // Arch. Intern. Med.— 1998.— Vol. 158.— P. 229—234.

О.Д. ШУЛЬГА

Фибрилляция предсердий как предиктор неблагоприятного функционального исхода ишемического инсульта

Цель — изучить влияние фибрилляции предсердий (ФП) на неврологический дефицит и функциональный исход у пациентов с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Обследовали 105 пациентов, которые находились на лечении в неврологическом отделении Луцкой городской клинической больницы. Больные были разделены на две группы. Группу с ФП составили 34 (32,38 %) пациента, средний возраст — $(60,71 \pm 1,51)$ года, группу без ФП — 71 (67,62 %), средний возраст — $(60,70 \pm 0,98)$ года. Сравнивали основные клинические характеристики больных и исход инсульта в обеих группах.

Результаты. Группы различались по следующим показателям: состояние сознания при поступлении по шкале ком Глазго ($(13,32 \pm 0,3)$ бала у пациентов с ФП по сравнению с $(14,29 \pm 0,17)$ балла без ФП, $p < 0,005$), степень неврологического дефицита по шкале NIHSS (соответственно $(10,11 \pm 0,90)$ и $(7,32 \pm 0,49)$ балла, $p < 0,005$) и исход ишемического инсульта по шкале Ренкина ($(3 \pm 0,25)$ и $(2,49 \pm 0,16)$ балла, $p < 0,05$). ФП была предиктором тяжелого неврологического дефицита и неблагоприятного функционального исхода.

Выводы. Установлена высокая частота ФП у пациентов с ишемическим инсультом. ФП влияет на степень неврологического дефицита и исход ишемического инсульта, поэтому необходимо предупреждать развитие аритмий сердца у таких пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, исход.

O.D. SHULGA

Atrial fibrillation as a predictor of unfavorable neurological outcome in ischemic stroke patients

Object – to study the atrial fibrillation (AF) influence on neurological deficiency and functional stroke outcome in patients with acute ischemic stroke.

Methods and subjects. Patients with acute ischemic stroke ($n = 105$) from Lutsk Clinical Hospital were examined. Patients were separated into two groups. The AF group comprised 34 (32.38 %) patients (average age 60.70 ± 1.51 years) and the non AF group comprised 71 (67.62 %) patients (average age 60.704 ± 0.98 years). We compared the baseline and clinical characteristics and outcome of two groups.

Results. The significant difference was found in the level of consciousness, measured by Glasgow Coma Scale (13.32 ± 0.3 in patients with AF versus 14.29 ± 0.17 , $p < 0.005$), the severity of neurological deficit (10.11 ± 0.90 in patients with AF versus 7.32 ± 0.49 , $p < 0.005$) measured by NIHSS scale and outcome (2.49 ± 0.16 in patients without AF versus 3 ± 0.25 , $p < 0.05$), measured by Rankin scale. AF was an independent predictor of severe stroke and unfavorable neurological outcome. The prevalence of AF increases with age in both sexes.

Conclusions. We found out high prevalence of AF in patients with ischemic stroke. The overall influence of AF on stroke severity was relevant, that evidences the necessity of cardiac arrhythmia prevention in patients with ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, atrial fibrillation, consequences.



Е.В. ЛЕКОМЦЕВА¹,
Т.В. ГОРБАЧ², Г.И. ВАКУЛИК-ГУБИНА²

¹ ГУ «Институт неврологии, психиатрии
и наркологии АМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный
медицинский университет

Парциально-генерализованная эпилепсия с когнитивными нарушениями: характеристика содержания теплового τ -протеина

Цель — изучить содержание теплового τ -протеина в крови больных с парциально-генерализованной эпилепсией и когнитивными нарушениями в межприступный период.

Материалы и методы. Обследовано 18 больных с фармакорезистентной парциально-генерализованной эпилепсией с когнитивными и психическими нарушениями. Уровень τ -протеина определяли иммунофлюоресцентным методом с применением первичных и вторичных моноклональных антител.

Результаты. Фосфопротеин тау аксонального происхождения представляет собой расщепленный τ -протеин (cleaved tau protein) с молекулярной массой 32—50 кДа. Определяется в крови как в фосфорилируемой, так и в нефосфорилируемой форме. У 6 (33 %) пациентов наблюдали парциально-генерализованные приступы, у 12 (66 %) — полиморфные. У всех больных выявлены выраженные изменения психики.

Выводы. У больных парциально-генерализованной эпилепсией с когнитивными нарушениями повышается уровень теплового τ -протеина в крови в межприступный период.

Ключевые слова: тепловой τ -протеин, парциально-генерализованная эпилепсия, когнитивные нарушения.

Эпилепсия и эпилептические синдромы являются одними из наиболее частых заболеваний нервной системы. Распространенность эпилепсии в общей популяции большинства стран Европы составляет 5—10 случаев на 1000 населения [1, 14], тогда как в Украине ежегодно регистрируемая заболеваемость эпилепсией варьирует от 7 до 12 случаев на 1000 населения [2]. Многообразие проявлений эпилептических припадков, внезапность их развития, нарушения сознания и жизненных функций с подозрением на внезапную органическую, опасную для жизни патологию ставят эпилепсию в ряд актуальных проблем современной неврологии [3, 4].

Сложными задачами практической неврологии являются ранняя диагностика эпилепсии с верификацией этио-патогенетических данных и соответствующее патогенетически обоснованное эффективное лечение. Выявление антител, биомаркеров поражения структур нейронных мем-

бран позволяет решить проблему ранней и адекватной диагностики эпилепсии и ее причин, выйти на новый уровень представления о нейропатологии эпилепсии и найти новые способы ее лечения [8, 9, 13].

Тепловой белок, необходимый для создания микротрубочек цитоскелета нейрона, обозначают как τ -протеин (Tau protein). Кроме регулирования образования микротрубочек в нейронах, он используется для передачи информации из одной части клетки в другую [5—7]. В патологических условиях τ -протеин гиперфосфорилируется в свою патологическую форму (P-Tau protein), являющуюся главным компонентом парных спиральных филаментов (paired helical filaments, PHFs) нейрона, которые формируют нейрофибриллярные нити и клубки — один из главных отличительных гистопатологических признаков болезни Альцгеймера (БА) и других сосудистых деменций и таупатий. В от-

личие от нормальных микротрубочек, имеющих правильную линейную форму, клубки состоят из перекрученных белковых нитей [9—12].

Роль τ -протеина в механизмах детерминации криптогенных и идиопатических парциально-генерализованных судорог не изучена. Вопрос о содержании τ -протеина в крови больных эпилепсией является принципиально важным с точки зрения этиопатогенеза и дифференциальной диагностики.

Цель исследования — изучение содержания τ -протеина в крови больных парциально-генерализованной эпилепсией с когнитивными нарушениями в межприступный период для разработки дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения заболевания.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 18 больных эпилепсией, состоящих на учете в городском психоневрологическом диспансере № 3 г. Харькова. Из них 4 (22 %) мужчины и 14 (78 %) женщин в возрасте от 27 до 41 года, средний возраст обследованных больных составил $(29,62 \pm 4,87)$ года. Контрольная группа состояла из 10 здоровых женщин, средний возраст — $(29,11 \pm 7,14)$ года. Средняя длительность течения эпилепсии — $(22,5 \pm 3,66)$ года. Больные имели частые эпилептические припадки (3—12 приступов в месяц) и выраженные психические изменения личности.

Пациенты получали базисную противосудорожную терапию двумя-тремя препаратами: фенитоин в дозе 150 мг/сут в 2—3 приема, вальпроевую кислоту в дозе 300 мг/сут, бензонал в дозе 300 мг/сут, фенобарбитал в дозе 50 мг/сут.

Для определения содержания τ -протеина в крови был использован иммунофлуоресцентный метод, основанный на конкурентном связывании моноклональных антител, специфичных к двум разным эпитопам молекулы τ -протеина. Иммунофлуоресцентный метод — это метод флуоресцентного окрашивания, при котором происходит метка исследуемого тау антигена антителами, FITC (Fluorescein Isothiocyanate) конъюгированными, с последующей их визуализацией. Образцы инкубировали с первым моноклональным антителом, в присутствии второго моноклонального антитела, меченного флуоресцентом. Были использованы антимышиные антитела IgG (γ -chain specific) FITC конъюгированные (Affinity isolated antigen specific antibodies) и моноклональные анти- τ (Tau) Clone TAU-2, Mouse Ascites Fluid; (SIGMA, США). Оценка результатов флуоресцентного свечения проводилась с применением микроскопа «Olympus» BX41 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 600$. Коэффициент поглощения (Zeiss) — 135, расчет оптической плотности в условных единицах производился с применением десятичного логарифма ($D = \lg \text{FITC Fluorescence } D_{\tau_{\text{au}}}/D_{\tau_0}$).

Обследование больных включало анамнез, соматическое, неврологическое и ЭЭГ-обследование, клинические и лабораторные исследования, магнитно-резонансную томографию. Для оценки общей когнитивной продуктивности применяли тест Mini Mental State Examination (MMSE). Эта шкала, разработанная M.F. Folstein, широко используется во всем мире в стандартном комплексе скрининга деменции, а также для определения динамики когнитивных функций. Шкала MMSE предназначена для сокращенного исследования психического статуса больного и позволяет оценить такие основные функции, как ориентировка, память, счетные операции, основные двигательные и перцептивно-гностические функции.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statgraph». Для оценки связи между рядами наблюдений применяли корреляционный анализ с вычислением линейного коэффициента Стьюдента (t-критерий).

Результаты и обсуждение

Клиническими проявлениями эпилепсии у больных являлись когнитивные нарушения и изменения психики, которые делят [2] на пароксизмальные, периодические и хронические. Пароксизмальные психические нарушения могут быть единичным проявлением припадка (криптогенного, идиопатического парциального), компонентом сложного парциального припадка или возникают как постпароксизмальные расстройства (психомоторное возбуждение). Симптомы нарушения когнитивных функций — облигатный признак каждого сложного парциального припадка. Припадки с когнитивной симптоматикой включают в себя чаще всего приступы с идеаторными, дисмнестическими нарушениями [1—3].

Для больных были характерны назойливость и педантизм, патологическая обстоятельность, вязкость и тугоподвижность мышления, ригидность эмоций. Интеллектуально-мнестические изменения значительно выражены. Отмечены перманентные тревожно-депрессивные тенденции, реже — дисфорические нарушения. Психическое состояние больных после приступа нередко характеризовалось импульсивностью, злобностью, агрессией, иногда возникали угнетение настроения, чувство тоски, страха, безысходности.

Согласно Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (Нью-Дели, 1989) у 6 (33 %) пациентов были парциально-генерализованные приступы, у 12 (66 %) — полиморфные: простые и комплексные парциальные припадки, абсансы и вторично-генерализованные приступы. У 7 больных парциальный компонент припадка был представлен фокальными моторными припадками. У 4 пациентов аура отличалась особым своеобразием ощущений. Больные

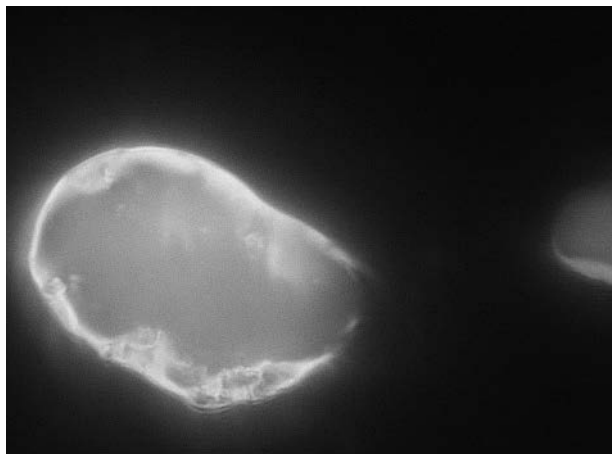


Рис. 1. Иммунофлуоресцентное окрашивание теплового τ -протеина у больной М., 27 лет, с первично-генерализованной эпилепсией в реакции с моноклональными антителами

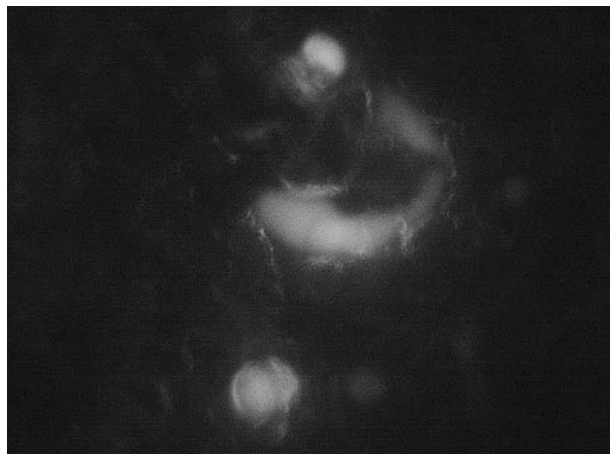


Рис. 2. Иммунофлуоресцентное окрашивание τ -протеина у больной Н., 36 лет, с парциально-генерализованной эпилепсией в реакции с моноклональными антителами

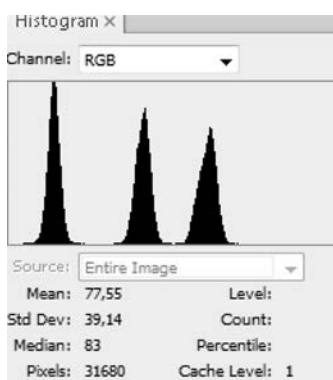


Рис. 3. Распределение оптической плотности депозитов теплового τ -протеина (фосфорилированной и нефосфорилированной изоформ с молекулярным весом 55—62 кДа) при парциально-генерализованной эпилепсии (пациентка К., 34 года)

описывали ауру, как «ощущение, что сейчас произойдет приступ», «ощущение дурноты». У 3 больных была комплексная аура, включавшая различные вегетативно-висцеральные и психомоторные феномены.

Тау-протеин относится к новому классу протеинов аксонального происхождения, которые содержатся в крови человека и спинномозговой жидкости [14]. Тау-протеин является фосфопротеином, наиболее фосфорилирован фетальный головной мозг. Белок, изучаемый в данном исследовании, является расщепленным τ -протеином (cleaved tau protein) [15, 16]. С- τ -протеин представляет особый интерес. Его молекулярный вес — менее чем 50 кДа, он может присутствовать в крови человека как в фосфорилируемой, так и в нефосфорилируемой форме, особенно его фрагменты, с молекулярным весом от 32 до 50 кДа [16—18].

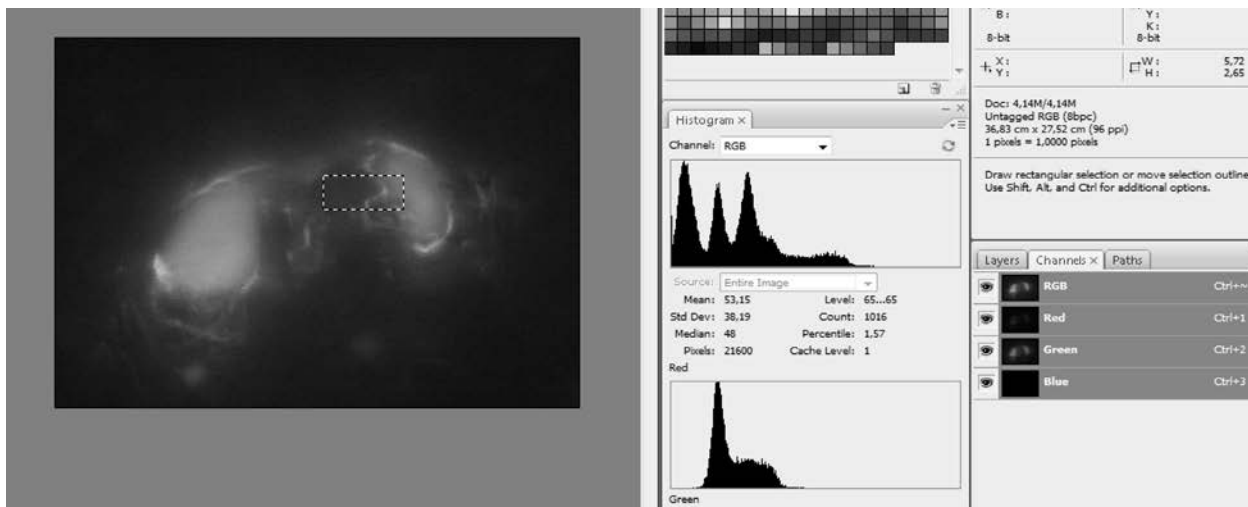


Рис. 4. Иммунофлуоресцентное окрашивание τ -протеина у больной П., 26 лет, с первично-генерализованной эпилепсией в реакции с первичными моноклональными анти- τ антителами и гистограмма распределения оптической плотности депозитов теплового τ -протеина в выделенном участке белка

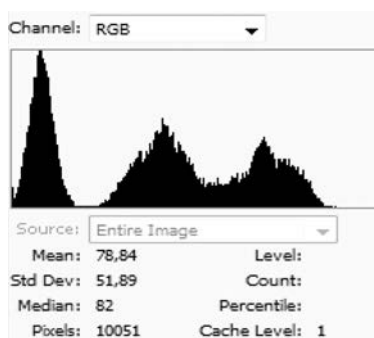


Рис. 5. Распределение оптической плотности депозитов теплового τ -протеина (фосфорилированной и нефосфорилированной изоформ с молекулярным весом 55—62 кДа) при первично-генерализованной эпилепсии (пациент П., 27 лет)

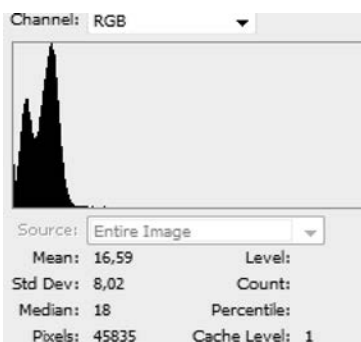


Рис. 6. Распределение оптической плотности депозитов теплового τ -протеина здоровой женщины (31 год)

Виявлено достовірне підвищення рівня τ -протеїна в крові на 0,29 од. опт. пл. у больних епілепсією по порівнянню з контрольною групою (0,33 і 0,04 од. опт. пл. відповідно; $p < 0,05$).

По даним аналізу ступеня відхилення від контрольних значень рівня τ -протеїна, t -критерій склав 2,59 і 1,84 відповідно. То єсть, у больних парціально-генералізованою епілепсією з когнітивними розладами відмічено статистично достовірне незначительне підвищення рівня τ -протеїна в крові в міжприступний період.

Тау-протеїн у больних з первично-генералізованою (рис. 1) і парціально-генералізованою епілепсією (рис. 2) в реакції з моноклональними антитілами імунофлуоресцентно окрашивався. В якості первичних антител для виявлення специфічної реакції були використані моноклональні анти- τ тіла. Фото показує імун-

ные флуоресцирующие корпускулы (immune particles) τ -протеїна (green fluorescent tau protein, GfTP), меченого антимышиными IgG FITC коньюгированными (Fluorescein Isothiocyanate) моноклональними антитілами.

Гістограми розподілення оптичної щільності депозитів τ -протеїна (фосфорилирована і нефосфорилирована ізоформи з молекулярним весом 55—62 кДа) при парціально-генералізованою епілепсією (рис. 3) і при первично-генералізованою епілепсією (рис. 4, 5) і D фонового свечення здорового пацієнта (рис. 6).

Выводы

У пацієнтів, страждаючих парціально-генералізованою епілепсією з вираженими когнітивними порушеннями, відмічено незначительне підвищення рівня τ -протеїна в крові в міжприступний період ($p < 0,05$).

Литература

1. Болезни нервной системы: В 2 т. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2001. — 480 с.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). — М.: Мед. информ. агентство, 2002. — 416 с.
3. Abdi F. et al. Detection of biomarkers with a multiplex quantitative proteomic platform in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative disorders // J. Alz. Dis.— 2006.— Vol. 9 (3).— P. 293—348.
4. Avanzini J., Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis // Lancet.— Neurol.— 2003.— 2.— P. 33—42.
5. Avila J., Lucas J.J., Mar Rez, Hernjndes F. Role of Tau protein in both physiological and pathological conditions // Physiol. Rev. 2004.— Vol. 84.— P. 361—384.
6. Bonte F. et al. Differential diagnosis between Alzheimer's and frontotemporal disease by the posterior cingulate sign // J. Nucl. Med.— 2004.— Vol. 45 (5).— P. 771—774.
7. Brandt R. The tau proteins in neuronal growth and development // Bioscience.— 1996.— P. 118—130.
8. Higuchi M., Trojanowski J., Lee V. Tau protein and Taupathy // Tau positive filamentous lesions in neurodegenerative diseases.— 2000.— 332 p.
9. Hopkins A. Epilepsy.— London: Chapman and Hall, 1987.— 585 p.
10. Irazuzta J., Courten-Myers G., Zemlan F. et al. Serum cleaved Tau protein and neurobehavioral battery of tests as markers of brain injury in experimental bacterial meningitis // Brain Research.— 2001.— Vol. 913, Is. 1.— P. 95—105.
11. Jones S., Yazzie B., Middaugh R. Polyanions and proteome // Molecular and Cellular Proteomics.— 2004.— Vol. 3.— P. 746—769.
12. Mailliot C., Dimster V., Rosentha R. et al. Rapid Tau protein dephosphorylation and differential rephosphorylation during cardiac arrest-induced cerebral ischemia and reperfusion // J. Cerebral Blood Flow & Metabolism.— 2000.— Vol. 20.— P. 543—549.
13. Maniati E., Potter P., Rogers N., Morley B. Control of apoptosis in autoimmunity // J. Pathol.— 2008.— Vol. 214.— P. 190—198.
14. Shorvon S. The epidemiology of epilepsy // British branch of the International League Against Epilepsy.— Oxford: Keble College.— 1995.— P. 1—6.
15. Sussmuth S. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: disease stage related changes of tau protein and S100 beta in cerebrospinal fluid and creatine kinase in serum // Eur. Neurol.— 2003.— Vol. 43.— P. 232—244.
16. Wagner U., Utton M., Gallo J., Miller C. Cellular phosphorylation of tau by GSK influences tau binding to microtubules and microtubule organization // J. Cell Sci.— 1996.— Vol. 109.— P. 1537—1543.
17. Zemlan P., Frank P. US Patent 6589746 — Method of detecting axonally-derived protein tau in patients with traumatic CNS injury // Traumatic CNS injury.— 2003.— US Patent.
18. Zlutnick S.I., Mayville W.J., Moffat S. Behavior control of seizures disorders: the interruption of chained behavior // Behavior Therapy and Health Care.— 1995.— Vol. 11.— P. 119—124.

Є.В. ЛЕКОМЦЕВА, Т.В. ГОРБАЧ, Г.І. ВАКУЛІК-ГУБІНА

Парціально-генералізована епілепсія з когнітивними розладами: характеристика вмісту теплового τ -протеїну

Мета — вивчити вміст теплового τ -протеїну в крові хворих з парціально-генералізованою епілепсією і когнітивними розладами у період між нападами.

Матеріали і методи. Обстежено 18 хворих на фармакорезистентну парціально-генералізовану епілепсію з когнітивними розладами і психічними порушеннями. Рівень τ -протеїну визначали імунофлюоресцентним методом з використанням первинних і вторинних моноклональних антитіл.

Результати. Фосфопротеїн тау аксонального походження являє собою розщеплений τ -протеїн з молекулярною масою 32—50 кДа. Виявляється в крові як у фосфорильованій, так і в нефосфорильованій формі. У 6 (33 %) хворих спостерігали парціально-генералізовані напади, у 12 (66 %) — поліморфні. В усіх хворих виявлено значні зміни психіки.

Висновки. У хворих на парціально-генералізовану епілепсію з когнітивними порушеннями підвищується рівень теплового τ -протеїну в крові у період між нападами.

Ключові слова: тепловий τ -протеїн, парціально-генералізована епілепсія, когнітивні розлади.

Ye.V. LEKOMTSEVA, T.V. GORBACH, G.I. VAKULIK-GUBINA

Partial epilepsy with secondary generalization and cognitive impairments: characteristic of serum content of heat τ -protein

Object – to study heat tau protein content in the serum of patients with partial epilepsy with secondary generalization with cognitive impairment under a baseline condition.

Methods and subjects. The investigation measured heat τ -protein in sera of 18 patients with partial epilepsy with secondary generalization and psychiatric complications, pharmacoresistance course and frequent seizures. Serum tau level was measured by immunofluorescent method using monoclonal anti- τ antibodies and secondary monoclonal antibodies FITS conjugated.

Results. Phosphoprotein tau is axonal derived protein and cleaved tau protein with molecular weight ranged between 32–50 kDa; in sera in both phosphorylated and non-phosphorylated isoforms; clinically: 6 patients (33 %) had partial seizures with secondary generalization and 12 patients (66 %) had polymorphic seizures, all patients had severe psychiatric complications.

Conclusions. All patients with partial epilepsy with secondary generalization and cognitive impairment have increased serum level heat tau protein under a baseline condition.

Key words: heat τ -protein, partial epilepsy with secondary generalization, cognitive impairment.



А.Н. БОЙКО, Т.В. СИДОРЕНКО, Е.И. ГУСЕВ

Российский государственный
медицинский университет, Москва

Патогенетическое лечение рассеянного склероза

Представлены современные направления лечения рассеянного склероза. Особое внимание уделено препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза, рассмотрены основные эффекты этой группы препаратов и приведены аргументы в пользу раннего начала такой терапии. Дан анализ различных препаратов группы бета-интерферонов и глатирамера ацетата. Описан эффект препаратов второй линии терапии — митоксантрона и моноклонального антитела Тизабри. Приведены также сведения о препаратах третьей линии терапии, которые в настоящее время проходят различные этапы клинических испытаний, и возможных комбинациях упомянутых препаратов. Представлен опыт Московского городского центра рассеянного склероза относительно длительного использования препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, лечение, бета-интерфероны, глатирамера ацетат.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), возникающее в молодом возрасте и во многих случаях приводящее к прогрессирующей инвалидности пациента. Лечение РС остается одной из наиболее серьезных проблем современной медицины, хотя в последние годы достигнут существенный прогресс в понимании механизмов развития заболевания, его патогенеза. Если ранее терапевтическая помощь пациентам с РС сводилась лишь к попыткам купирования обострений заболевания и проведению симптоматического лечения, то к настоящему времени появились методы воздействия на течение болезни. Это стало возможным благодаря разработке современных подходов, опирающихся на знание иммунопатогенеза РС, и результатам успешных мультицентровых клинических исследований, организованных по всем правилам доказательной медицины.

Лечение РС проводят в трех направлениях. Первое — лечение обострения или резкого прогрессирования заболевания. В этом случае препаратами выбора остаются пульс-дозы кортикостероидов для снижения активности аутоиммунного воспаления. В тяжелых случаях используют плаз-

маферез, сильные иммуносупрессоры (митоксантрон и другие цитостатики в пульс-дозах). Второе — коррекция неврологических симптомов, то есть проявлений стойкого нарушения функций (симптоматическая терапия). В настоящее время существенный прогресс достигнут в лечении спастического тонуса, появилась возможность уменьшить нарушения мочеиспускания, адекватно корректировать депрессивные состояния, уменьшить выраженность синдрома хронической усталости, купировать пароксизмальные нарушения, головокружение и другие проявления РС. Однако пока отсутствуют методы адекватного симптоматического лечения нарушений координации и тремора, минимальны возможности по компенсации тяжелых стойких парезов и прогрессирующих когнитивных нарушений, нет методов лечения зрительных нарушений на стадии атрофии зрительного нерва, то есть нет возможности существенно компенсировать проявления нейродегенеративного процесса на поздних стадиях. Третье направление — предупреждение проявлений заболевания, обострений и прогрессирования неврологического дефицита. Это направление активно внедряется в практическую неврологию только последние 10 лет, что поз-

волило существенно снизить активность патологического процесса, в первую очередь, аутоиммунного воспаления и демиелинизации. Эта группа препаратов получила название «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС, англоязычный вариант Disease Modifying Treatment — DMT). Однако на сегодняшний день еще не разработан препарат, который был бы способен полностью остановить развитие заболевания. Имеющиеся в распоряжении врачей препараты позволяют лишь снизить частоту и тяжесть обострений, а также замедлить темпы накопления неврологического дефицита, что подтверждается позитивной динамикой данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга [32, 36, 39, 42, 43, 47].

Основным достижением в лечении РС является разработка методов, предупреждающих нарастание заболевания, патогенетической направленности, эффективность которых была подтверждена с позиций доказательной медицины. ПИТРС позволяют контролировать активность патологического процесса (особенно на ранних стадиях), но не останавливают его полностью. Длительность использования ПИТРС у тысяч больных РС уже превышает 10 лет, что позволяет говорить об устойчивости позитивных изменений и хорошей переносимости такого лечения. В России имеется многолетний позитивный опыт использования этих препаратов [1].

Исследования патогенеза РС и клинические испытания новых методов лечения продолжаются, и в ближайшие годы ожидается внедрение в клиническую практику еще нескольких новых лекарственных средств для лечения РС. Поэтому препараты для патогенетического лечения этого заболевания мы распределили на две группы: 1) препараты, зарегистрированные для лечения РС и 2) препараты, находящиеся на стадии клинических испытаний.

Препараты, разрешенные к использованию при РС

В настоящее время повсеместно используют пять препаратов из группы ПИТРС с доказанной эффективностью (табл. 1). Показана возможность эффективного использования этих препаратов не только во время ремиттирующего течения РС, но и

на ранних стадиях РС (клинически изолированный синдром) и при вторичном прогрессировании с обострениями. Особенности действия и переносимость каждого из них дают широкие возможности для индивидуального подбора. При вторичном прогрессировании без обострений единственным препаратом пока остается митоксантрон. Доказательства длительного устойчивого эффекта этих препаратов получены и клинически, и по данным МРТ в динамике. Основные эффекты ПИТРС:

- снижение частоты обострений (на 25—30 % по сравнению с плацебо в рандомизированных испытаниях, на 60—70 % по сравнению с периодом до лечения в открытых наблюдениях);
- замедление скорости прогрессирования необратимых нарушений (инвалидности);
- снижение активности воспалительной реакции, демиелинизации и нейродегенерации (последнее в меньшей степени) по данным МРТ.

Каждый из препаратов имеет свои недостатки и преимущества, наибольшую эффективность в определенной подгруппе больных. Учитывая очень высокую стоимость этих препаратов (за исключением митоксантрона), необходимо четко определить подгруппы больных РС, у которых использование каждого из ПИТРС будет иметь максимальный положительный эффект при минимальных побочных реакциях. Наиболее эффективны бета-интерфероны (β -ИФН) и глатирамера ацетат (ГА) на ранних стадиях развития заболевания («что потеряно, уже не вернуть»). Основные аргументы в пользу максимально раннего начала курса β -ИФН и ГА, особенно при наличии диссеминированного поражения ткани мозга по данным МРТ уже при первом клиническом эпизоде:

- не допустить развития нейродегенеративных изменений (необратимых), в первую очередь, связанных с воспалением и демиелинизацией;
- предупредить развитие феномена «распространение антигена» (antigen spreading), способствующего хронизации процесса;
- популяционные исследования показали, что активность РС в первые 5 лет обуславливает тяжесть течения РС в течение всей последующей жизни больного;

Т а б л и ц а 1

Препараты, изменяющие течение РС, разрешенные к применению в России

Основное название	Сокращенно	Дозировка	Способ введения	Течение РС
Бетаферон	β -ИФН-1b	250 мкг через день	Подкожно	КИС, РРС, ВПРС с обострениями
Ребиф	β -ИФН-1a	22 или 44 мкг три раза в неделю	Подкожно	КИС, РРС, ВПРС с обострениями
Авонекс	β -ИФН-1a	30 мкг один раз в неделю	Внутримышечно	КИС, РРС, ВПРС с обострениями
Копаксон	Коп или ГА (Глатирамера ацетат)	20 мг каждый день	Подкожно	РРС
Митоксантрон (Новантрон)	МТКН	5 или 12 мг на 1 м ² поверхности тела 1 раз в три месяца 8—12 раз	Внутривенно капельно	ВПРС с или без обострений

РРС — ремиттирующий РС; ВПРС — вторично-прогрессирующий РС; КИС — клинически изолированный синдром.

- на поздних стадиях РС механизмы восстановления функций могут быть существенно снижены;
- воспаление — основная мишень ПИТРС — наиболее выражено именно на ранних стадиях РС (подробнее см. в [3]).

На сегодняшний день нет данных об эффективности какого-либо препарата при первично прогрессирующем РС, а при вторично прогрессирующем РС без обострений препаратом выбора является митоксантрон.

Препараты бета-интерферона

Препараты β-ИФН представляют собой рекомбинантные бета-интерфероны человека, вырабатываемые штаммом *E.coli* (β-ИФН-1b) или культурой клеток млекопитающих (β-ИФН-1a). β-ИФН-1b — негликозилированный белок, который отличается по аминокислотной последовательности от природного человеческого β-ИФН отсутствием N-концевого метионина и заменой остатка серина в 17-м положении на цистеин [1]. β-ИФН-1b (Бетаферон) стал первым препаратом β-ИФН, одобренным для лечения РС в 1993 г. β-ИФН-1a был разрешен к использованию позднее, этот препарат идентичен человеческому β-ИФН по последовательности аминокислот и, как и последний, гликозилирован [67]. Препараты β-ИФН отличаются по режиму дозирования и способу введения.

β-ИФН присущи такие виды биологического действия: противовирусное, антиопухолевое и иммуномодулирующее, которые проявляются комплексной реакцией цитокиновой системы и изменениями в иммуномодуляции. Изучение механизма действия β-ИФН при лечении экспериментального аллергического энцефаломиелимита (модель РС) и пациентов с РС показало что его связывание со специфическим рецептором инициирует ряд антипролиферативных и иммуномодулирующих реакций, которые вызывают изменение экспрессии на поверхности клеток антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) и костимулирующих молекул. Это, в свою очередь, может приводить к ингибированию активации CD4⁺ Т-лимфоцитов, а также к изменению баланса цитокинов в сторону уменьшения продукции провоспалительных (Th₁-цитокинов) и увеличения продукции противовоспалительных цитокинов [65]. Было также показано, что β-ИФН блокирует резистентность Т-лимфоцитов к апоптотическим сигналам [62]. В исследованиях *in vitro* установлено, что β-ИФН ингибирует экспрессию молекул адгезии [64] и матриксных металлопротеиназ (ММП) [65], увеличивает уровень ингибитора ММП — TIMP-1 [68] и, следовательно, Т-клеточную миграцию. Это позволяет объяснить роль β-ИФН в уменьшении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что определяется по данным МРТ с усиленным парамагнитным контрастом (гадолинием). Большое значение имеет блокирующее влияние β-ИФН на активность ММП

[5, 65] — фермента, с помощью которого лимфоциты повреждают базальную мембрану ГЭБ и проникают в ткань мозга. Это объясняет быстрое, выраженное и стойкое уменьшение количества очагов на МРТ, накапливающих контраст (то есть с активным воспалением), на фоне курса лечения β-ИФН.

Профиль побочных эффектов препаратов β-ИФН включает локальные реакции в местах инъекций, гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, миалгии, лихорадка), реже — изменения уровня ферментов печени, лимфопению, тромбоцитопению и депрессию. Частота этих эффектов наиболее выражена в первые месяцы курса и варьирует при использовании разных препаратов. Как правило, все эти побочные эффекты легко купируются, в некоторых случаях это может стать основной причиной прекращения курса лечения. Большой проблемой является индивидуальная нечувствительность к данному виду терапии, причины которой часто остаются невыясненными. Один из возможных механизмов резистентности — выработка нейтрализующих антител (НАТ) к β-ИФН, частота зависит от лекарственной формы β-ИФН.

Интерферон бета-1b для подкожного введения через день (Бетаферон/Бетасерон). Первые результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования β-ИФН-1b для лечения ремиттирующего РС были опубликованы еще в 1993 г. [36, 37]. В 1995 г. обнародованы результаты 2-летнего исследования Бетаферона, согласно которым частота возникновения новых очагов на МРТ была ниже на 80 % при использовании данного препарата, чем в группе плацебо [38]. Доза β-ИФН-1b 250 мкг подкожно через день считается оптимальной с точки зрения сочетания эффективности, безопасности и переносимости. Показана эффективность этого препарата для лечения больных с вторично-прогрессирующим РС, в большей степени — при наличии обострений [22, 30].

Недавно опубликованы результаты исследования Бетаферона как стартовой терапии при клинически изолированном синдроме (исследование BENEFIT). Назначение препарата Бетаферон в стандартной дозе 250 мкг подкожно через день на 50 % снижало риск развития клинически достоверного РС (второй атаки) в течение 2 лет у пациентов с первым эпизодом демиелинизации и картиной МРТ, характерной для РС. В этом исследовании также были уточнены критерии высокого риска развития РС с учетом данных МРТ на момент развития дебюта заболевания [35].

Интерферон бета-1a 44 и 22 мкг для подкожного введения три раза в неделю (Ребиф). Эффективность препарата Ребиф была продемонстрирована в рамках рандомизированного двойного слепого контролируемого двухлетнего исследования III фазы PRISMS, не только по сравнению с плацебо. Также показан значимый дозозависимый

мый эффект при сравнении эффективности доз 22 и 44 мкг для подкожного введения [32]. В исследовании приняли участие 560 пациентов с ремиттирующим РС, не получавших ранее лечения ПИТРС. После окончания данного исследования пациентам было предложено продолжить наблюдение в рамках расширенного исследования PRISMS-4 длительностью до 4 лет, а затем посетить визит длительного наблюдения PRISMS LTFU (Long-Term Follow-Up) через 7—8 лет после начала лечения. В рамках этих исследований была показана долгосрочная эффективность, удовлетворительная переносимость и безопасность препарата Ребиф, а также преимущество раннего начала лечения (пациенты группы активного лечения исследования PRISMS-2) [32, 33, 34].

Проведено исследование с целью изучения возможной эффективности тех же доз β -ИФН-1а (22 и 44 мкг) при введении один раз в неделю (исследование OWIMS) [27]. Было показано преимущество этого режима дозирования препарата по сравнению с плацебо, однако влияние на клинические и МРТ-параметры было довольно ограниченным [27], что в совокупности с результатами других крупных исследований сравнения различных доз подтверждает выраженную зависимость клинического эффекта от дозы β -ИФН-1а для подкожного введения. В исследовании EVIDENCE была продемонстрирована высокая эффективность более высокой дозы β -ИФН-1а для более частого подкожного введения (Ребиф 44 мкг) по сравнению с низкой дозой (30 мкг) для внутримышечного введения (Авонекс) [16].

На ранних стадиях демиелинизирующего процесса, то есть при клинически изолированном синдроме (КИС) Ребиф 22 мкг один раз в неделю уменьшал вероятность наступления второго обострения и постановки диагноза «достоверного» РС, что сопровождалось снижением количества активных очагов на МРТ [63]. Также показана возможность использования Ребифа 44 мкг при вторично-прогрессирующем РС с обострениями, что подтверждено снижением частоты обострений и выраженности воспалительного процесса (по данным МРТ) [69, 70].

Согласно предварительным результатам крупного исследования III фазы препарата Ребиф Новая Формула (РНФ), снизилась частота возникновения нежелательных побочных явлений, связанных с инъекциями, почти в 3 раза (29,6 % по сравнению 83,8 %), а также частота выработки НАТ при использовании РНФ, по сравнению с лечением традиционным препаратом [58].

Интерферон бета-1а 30 мкг для внутримышечного введения (Авонекс). Данную лекарственную форму β -ИФН используют внутримышечно (в/м) один раз в неделю, что иногда является преимуществом с точки зрения больного. Впервые эффективность β -ИФН-1а в/м была показана в ис-

следовании с участием 301 пациента с ремиттирующим РС (1996) [39]. По результатам масштабного (677 пациентов в 56 центрах) рандомизированного исследования с независимой оценкой (EVIDENCE) препаратов β -ИФН-1а (Авонекс 30 мкг в/м один раз в неделю и Ребиф 44 мкг подкожно (п/к) три раза в неделю), среди пациентов, получавших Авонекс, значительно реже встречались реакции в местах инъекций (33 % против 85 % при лечении препаратом Ребиф). Однако влияние на среднегодовую частоту обострений, долю пациентов без обострений в течение 2 лет лечения, МРТ-характеристики активности заболевания оказалось достоверно большим в группе лечения препаратом Ребиф 44 мкг п/к [16]. При сравнении эффективности β -ИФН-1b (Бетаферон) и β -ИФН-1а (Авонекс) в стандартных дозировках в рамках многоцентрового рандомизированного исследования INCOMIN были получены данные в пользу лечения препаратом Бетаферон [41]. При сравнении эффективности Авонекса, Копаксона и Бетаферона и течения заболевания у пациентов без лечения частота обострений составила 0,81, 0,49, 0,55 и 1,02 обострений в год соответственно. Для Авонекса показатель снижения частоты обострений оказался статистически незначимым [40].

Авонекс имеет более слабую клиническую эффективность по сравнению с другими препаратами β -ИФН, сочетающуюся с более благоприятным профилем безопасности и переносимости, что делает его привлекательным при выборе лечения РС у детей, подростков, при КИС (исследование CHAMPS) [25, 26]. В исследовании CHAMPS и его продолжении — CHAMPIONS было доказано, что применение β -ИФН-1а один раз в неделю способствует замедлению развития клинически достоверного рассеянного склероза при КИС [27, 29].

Исследование эффективности препарата в дозе 60 мкг при вторично-прогрессирующем РС (ИМПАСТ) не дало положительных результатов в отношении способности пациентов к передвижению, однако Авонекс на 40 % снижал темпы нарастания инвалидности и на 33 % — частоту обострений, а также оказывал положительный эффект на МРТ-параметры заболевания [31].

При использовании Авонекса реже выявляются НАТ, хотя степень влияния НАТ на эффективность препаратов β -ИФН остается до конца не выясненной [16, 17, 18, 20]. В большинстве исследований отмечается, что при наличии высокого титра НАТ хуже МРТ-динамика на фоне лечения препаратами β -ИФН (появление новых очагов, накапливающих контраст, и общее количество очагов на T2-взвешенных изображениях), однако появление НАТ не всегда связано с изменением клинических параметров активности РС [19, 20, 22, 23]. Значимого дозозависимого эффекта при исследовании двух доз Авонекса (30 и 60 мкг) не отмечено [21]. Была предпринята попытка лечения РС β -ИФН-1а

для перорального приема, однако в рамках многоцентрового рандомизированного, двойного слепого исследования с участием 173 пациентов было продемонстрировано отсутствие эффекта трех доз препарата для перорального приема по сравнению с плацебо [24].

Глатирамера ацетат (Кополимер-1, Копаксон)

Глатирамера ацетат (ГА) был создан в конце 1960-х годов группой израильских ученых как синтетический аналог основного белка миелина (ОБМ) для изучения молекулярных механизмов развития экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ). В качестве потенциальных энцефалитогенных пептидов было синтезировано 11 различных кополимеров, имеющих разную степень гомологии по аминокислотному составу с ОБМ — белком, наиболее представленным в миелиновой оболочке аксонов. Оказалось, что ни один из них не вызывает развития ЭАЭ, а некоторые, напротив, предупреждают его развитие или уменьшают клинические проявления у животных с уже развившимся ЭАЭ. Наиболее эффективным оказался Кополимер-1 с молекулярной массой от 4,7 до 11 кДа, который представляет собой уксуснокислую соль смеси синтетических полипептидов, состоящих из L-изомеров глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина (отсюда и название — глатирамера ацетат) в таком же молярном соотношении, как и в молекуле ОБМ [71]. Эффективность ГА, выпускаемого под торговым названием «Копаксон», была подтверждена как при лечении ЭАЭ у животных, так и в клинических испытаниях, что позволило применить ГА в качестве лекарственного препарата при ремиттирующем течении РС.

В основе механизма действия ГА при лечении РС лежит индукция устойчивых ГА-специфичных клонов Т-клеток фенотипа Th₂, которые продуцируют цитокины и нейротрофические факторы, снижающие активность патологического процесса при РС. Также предполагается конкуренция ГА с ОБМ — основным иммуногенным и энцефалитогенным антигеном миелина — за связывание с главным комплексом ГКГ на поверхности антиген-презентирующих клеток, приводящая к ингибированию антиген-презентирования и, как следствие, — к подавлению развития миелин-реактивных Th₁-клеток. Воздействие ГА приводит также к уменьшению продукции Th₁- и увеличению продукции Th₂-цитокинов, а также обеспечивает нейропротективный эффект в ЦНС за счет продукции нейротрофических факторов [3, 71, 73].

Первые данные клинических испытаний ГА показали, что по истечении двух лет среди пациентов группы активного лечения частота обострений была значительно ниже, чем в группе плацебо [42, 43]. Эта дозировка считается оптимальной, хотя в данное время проводится исследование двойной дозы ГА. Исследование PRECISE — многоцентро-

вое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование с участием 481 пациента с КИС и как минимум с двумя T2-очагами на МРТ на момент включения в исследование показало, эффективность препарата при КИС. После того как 80 % пациентов прошли 3-летний курс лечения, комиссия по безопасности сочла эффективность ГА доказанной и рекомендовала прекратить двойную слепую фазу исследования и перевести всех пациентов на активное лечение. По результатам промежуточного анализа, лечение ГА, начатое после первого эпизода демиелинизации, снижает риск развития клинически достоверного РС на 45 % по сравнению с плацебо, длительность периода до возникновения второго обострения составила 722 дня против 336 дней в группе плацебо. Эффективность активного лечения была также продемонстрирована в отношении МРТ-характеристик заболевания. В то же время, в рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом пилотном исследовании ГА при вторично-прогрессирующем РС не получено статистически значимых данных об эффективности препарата в отношении первичной конечной точки — стойкого нарастания инвалидности [44]. Исследование Копаксона при первично-прогрессирующем РС (исследование ProMiSe) при промежуточном анализе не выявило положительных результатов в отношении первичной конечной точки, прогрессирования заболевания по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale), и лечение пациентов в рамках данного исследования было преждевременно прекращено. Однако при дальнейшем наблюдении за пациентами была выявлена тенденция к более медленному прогрессированию заболевания у больных, получивших активный препарат по сравнению с получившими плацебо [45]. Также выявлена большая группа пациентов, не восприимчивых к этому виду терапии. Как и в случае с β-ИФН, причина такой резистентности к используемому препарату не ясна. Среди побочных эффектов отмечены местные реакции и редко встречающаяся системная реакция (внезапное развитие тахикардии, одышки, головной боли), по клиническим проявлениям близкая к паническим атакам у пациентов с вегетативной дисфункцией. В некоторых случаях побочные реакции стали причиной отмены ГА.

Митоксантрон

Возможность лечения РС цитостатиками была предметом многочисленных клинических исследований. Все попытки изменить течение РС азатиоприном оказались неудачными. Как «метод отчаяния» циклофосфамид, еще реже — циклоспорин А применяют в крайне редких случаях особо агрессивного течения заболевания (например, вариант Марбурга), когда не помогает никакой другой метод лечения. Основное ограничение — выраженные тяжелые побочные эффекты при недостаточно

доказанной эффективности. Но в последние годы все более широкое применение в терапии быстро прогрессирующего РС находят так называемые «цитостатики второго поколения» — синтетические препараты, такие как митоксантрон (возможно, скоро и кладрибин), обладающие узконаправленным действием на иммунокомпетентные клетки. Они имеют меньше побочных эффектов по сравнению с цитостатиками первого поколения и лучше переносятся больными [74].

Митоксантрон является синтетическим производным антрацендиона. Механизм его действия окончательно не выяснен. Показано, что препарат встраивается между основаниями молекулы ДНК, блокируя процессы репликации и транскрипции. Кроме того, митоксантрон ингибирует топоизомеразу II. Это способствует подавлению пролиферации Т-, В-лимфоцитов и макрофагов. Обнаружено, что митоксантрон обладает также некоторыми иммуномодулирующими свойствами: он нарушает презентацию антигенов энцефалитогенным Т-лимфоцитом, уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов. Кроме того, он ингибирует продукцию антител и опосредованную макрофагами дегенерацию миелина [75, 76]. Митоксантрон также индуцирует апоптоз лимфоцитов, моноцитов и дендритных клеток [77], может ингибировать миграцию воспалительных клеток в ЦНС [78]. Все это позитивно влияет на патологический процесс при РС. Длительность использования препарата ограничивается потенциальным кардиотоксическим эффектом, в качестве побочных эффектов возможно угнетение процессов кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, реде — эритроцитопения), гастроинтестинальные нарушения.

По данным клинических испытаний, митоксантрон (в дозе 5 или 12 мг на 1 м² поверхности тела раз в три месяца) замедляет прогрессирование заболевания при вторично прогрессирующем РС с/без обострений, а также при агрессивном течении РС [12]. Препарат обладает умеренной эффективностью в отношении замедления прогрессирования заболевания и снижения частоты обострений у пациентов с различными типами течения РС, кроме первично прогрессирующего, в рамках коротких (два года) исследований [79, 80]. При анализе результатов исследований с применением митоксантрона не отмечено серьезных случаев новообразований (в частности лейкозов) или проявлений кардиотоксичности, однако, до получения данных более длительных исследований рекомендованная длительность лечения митоксантроном на сегодняшний день составляет 2 года при соблюдении рекомендаций по наблюдению за пациентами [47]. Митоксантрон при ремиттирующем РС относят ко второй линии препаратов, используемых только при неэффективности препаратов β -ИФН и ГА. Также ко второй линии отнесен ряд известных препаратов, эффективность которых только пред-

полагается в предварительных исследованиях или которые имеют выраженные побочные реакции (внутривенно иммуноглобулины в больших дозах — внутривенные иммуноглобулины, пересадка клеток костного мозга и др.), и Тизабри или натализумаб, который в настоящее время разрешен к использованию при РС в ряде стран Европы и Северной Америки, но пока не в России.

Препараты моноклональных антител

Эта группа высокоспецифичных иммуномодуляторов состоит, как правило, из гуманизированных антител, направленных против определенной молекулы. Первый препарат из этой группы — Тизабри, или **натализумаб**, показал свою высокую эффективность при РС, поэтому мы включили его в первую группу, хотя он пока и не разрешен к использованию в России.

Тизабри является селективным антагонистом одной из молекул адгезии (альфа-4 и бета-1-интегринов) на поверхности лимфоцитов, которые отвечают за прикрепление лимфоцитов к эндотелию — необходимое условие для выхода активированных лимфоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления, в частности для прохождения через ГЭБ [6, 9]. Препарат представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное тело [7]. Данный препарат используется также для лечения болезни Крона [11]. Эффективность препарата Тизабри, первого представителя этой перспективной группы лекарственных средств, при РС оказалась выше, чем эффективность β -ИФН. Так, по результатам 2-годичного плацебоконтролируемого исследования III фазы AFFIRM, натализумаб снижает среднегодовую частоту обострений по сравнению с плацебо, а также снижает риск стойкого нарастания инвалидности (на 42 %) [6, 51].

Внедрение препарата было приостановлено в 2005 г. после сообщения о трех случаях (два из которых закончились летальным исходом) развития тяжелого заболевания — прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии из-за активации вирусной инфекции (JC-вирус из группы полиомавирусов) у больных, получавших натализумаб в комплексе с Авонексом [10, 13, 15]. Это заболевание было описано у пациентов с выраженной иммуносупрессией (больные ВИЧ-инфекцией, с злокачественными новообразованиями кроветворной системы, после трансплантации органов) [46]. В последующем повторных случаев зарегистрировано не было, сейчас уже более пяти тысяч больных получают этот препарат. Тем не менее, на сегодняшний день, натализумаб рекомендован для лечения пациентов с РС только при неэффективности других иммуномодулирующих препаратов (терапия второй линии) и соблюдении необходимых мер предосторожности, в частности, проведение серологического контроля возможности активации JC-вируса [14].

Препараты, находящиеся на стадии клинических испытаний

Клинические исследования новых методов патогенетического лечения РС проходят в таких направлениях:

- препараты более сильные, чем β -ИФН, ГА и митоксантрон, при хорошей переносимости (в основном, моноклональные антитела);
- препараты, более удобные в использовании (как правило, иммуносупрессоры и противовоспалительные лекарственные средства в таблетированной форме), при хорошей переносимости;
- более эффективные и имеющие меньше побочных реакций лекарственные формы известных препаратов или их комбинации.

Исключение составляют два препарата:

1) **MBP8298**, который проходит стадию изучения в одном клиническом исследовании II фазы при ремиттирующем РС (MINDSET-01) и двух исследованиях III фазы при вторично прогрессирующем РС (MAESTRO-01 в Европе и Канаде и MAESTRO-03 в США). Препарат представляет собой синтетический пептид, состоящий из 17 аминокислот, идентичный участку ОБМ, вводится один раз в 6 месяцев внутривенно;

2) **Tovaxin**, являющийся аутологичной Т-клеточной вакциной, проходит изучение в исследовании II фазы при ремиттирующем РС и клинически изолированном синдроме (TERMS). Препарат представляет собой замороженные клоны Т-клеток, реактивных к основным антигенам миелина — ОБМ, протеолипидному протеину и миелинолигодендропроцитарному гликопротеину, которые вводят 5 раз за 24 недели для стимуляции анти-идиотипических и антиэрготипических реакций. Первые данные, полученные у 150 больных (100 — в активной группе и 50 — в группе плацебо), при сравнении с плацебо не выявили достоверных отличий по количеству активных очагов на МРТ, но клинически обнаружена тенденция к снижению частоты обострений в активной группе. Хорошая переносимость препарата позволяет авторам рассчитывать на позитивные результаты в более широком исследовании.

Моноклональные антитела

Помимо Тизабри, на сегодняшний день положительные результаты в исследованиях II фазы для лечения РС показали еще три препарата моноклональных антител: алемтузумаб, ритуксимаб и даклизумаб [6, 59, 81, 82, 83, 84].

Анти-CD52-антитело (**алемтузумаб**, или Campath) — моноклональное антитело к поверхностному рецептору лимфоцитов, стимулирует цитопатическое повреждение Т- и В-клеток и естественных киллеров (NK-клеток). В исследовании II фазы при ремиттирующем РС Campath при внутривенном введении существенно и достоверно снижал количество активных очагов на МРТ (накапливающих парамагнитный контраст) и частоту обост-

рений РС по сравнению с β -ИФН. Среди побочных эффектов отмечено повышение частоты инфекционных заболеваний и тромбоцитопенической пурпуры.

Анти-CD20-антитело (**ритуксимаб**, или Rituxan) — моноклональное антитело к поверхностному рецептору В-клеток, способствующее их повреждению. В клиническом исследовании II фазы при ремиттирующем РС Rituxan при внутривенном введении раз в 6 месяцев существенно и достоверно снижал количество активных очагов на МРТ и количество больных с обострениями заболевания по сравнению с плацебо.

Анти-CD25-антитело (**даклизумаб**, или Zenarax) — моноклональное антитело к α -субъединице рецептора интерлейкина-2, одного из основных активационных цитокинов. В исследовании II фазы при ремиттирующем РС Зенапакс в дозировке 2 мг на 1 кг массы тела существенно снижал количество активных очагов на МРТ по сравнению с плацебо.

Исследования этих антител продолжаются в рамках III фазы, возможно, через несколько лет они будут использоваться в лечении РС.

Препараты в таблетированной форме

Неинъекционный препарат для лечения РС гораздо удобнее для пациентов и способствует повышению приверженности и общей удовлетворенности процессом лечения. На стадии изучения сейчас находится сразу несколько препаратов для перорального приема, все примерно на одном уровне разработки, после регистрации эти препараты должны значительно изменить выбор методов лечения для пациентов с РС.

Кладрибин. После получения многообещающих результатов исследований инъекционной формы в настоящее время проходит двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование III фазы пероральной таблетированной формы кладрибина. Препарат является аналогом пуринового нуклеозида, действие которого направлено против определенных популяций лимфоцитов, что приводит к снижению количества лимфоцитов в крови. По данным исследований кладрибина для парентерального введения в дозах 0,7—2,8 мг/кг при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС, лечение приводит к снижению количества и размера T1-контрастных очагов, количества и суммарной площади T2-очагов, частоты обострений и темпа прогрессирования инвалидности. Частота нежелательных явлений зависит от дозы препарата, поэтому для разработки пероральной формы была взята более низкая доза препарата.

В исследовании CLARITY (кладрибин для перорального приема в таблетках для лечения РС) принимает участие 1200 пациентов с ремиттирующей формой РС. Исследование с длительностью фазы лечения 2 года находится в стадии завершения. Его

цель — изучение влияния лечения кладрибином на частоту клинических обострений, нарастание степени инвалидизации и количество очагов на МРТ. Еще в одном исследовании III фазы изучается эффективность кладрибина в комбинации с β -ИФН-1a (Ребиф). Длительность эффекта кладрибина позволяет провести курсовое лечение, что должно повысить приверженность к лечению и удовлетворенность пациентов его результатами [61].

Терифлуноמיד — это модифицированная форма лефлуномида, которая сейчас находится на стадии изучения III фазы при ремиттирующем и вторично прогрессирующем РС с обострениями, после демонстрации эффективности и безопасности в фазе II [52, 53].

Финголимонд (FTY720) — первый модулятор рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P), который в 6-месячном исследовании II фазы показал эффективность в отношении снижения частоты обострений (на 50 %) и активности заболевания по данным МРТ [55]. Механизм действия препарата заключается в связывании со специфическими рецепторами на поверхности лимфоцитов, в результате чего лимфоциты задерживаются в периферических лимфоузлах и не проникают в ЦНС. В расширенной фазе исследования 173 пациента получали активное лечение в течение 3 лет. Постоянный прием препарата способствовал стойкому снижению частоты обострений, 67 % пациентов не имели обострений на протяжении 3 лет. У 89 % пациентов по данным МРТ не выявлено активности заболевания.

Лаквинимонд — это новый иммуномодулирующий препарат, подавляющий воспаление, демиелинизацию и повреждение аксонов при ОАЭ, что может свидетельствовать о противовоспалительных и нейропротективных его свойствах. На сегодняшний день завершено исследование IIb фазы, в котором была показана эффективность дозы 0,6 мг при активном течении ремиттирующего РС. У человека доза 0,6 мг 1 раз в день per os значительно (на 40 %) снижала активность заболевания по данным МРТ по сравнению с плацебо. Переносимость препарата удовлетворительная, имеется тенденция к снижению частоты обострений и доли пациентов без обострений по сравнению с плацебо. Начато исследование III фазы ALLEGRO — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах. Также проводятся дополнительные исследования II фазы для оценки эффективности более высоких доз лаквинимонда при ремиттирующем РС [56].

BG-12 (Panaclar, BG-00012, FAG-201) — производное фумаровой кислоты, имеет цитопротективное и противовоспалительное действие. В исследовании II фазы использовались три дозы препарата: 120, 360 и 720 мг в сутки. В группах лечения 120 и 360 мг не было получено данных о значительной эффективности по сравнению с группой

плацебо, тогда как в группе 720 мг в сутки было отмечено снижение количества появления новых контрастных T1-очагов на 69 % при ежемесячных исследованиях с 12 по 24 недели лечения, а также на 48 % — количества новых или увеличившихся T2-очагов через 6 месяцев лечения. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были приливы жара/гиперемия, нарушения со стороны пищеварительного канала, головная боль и назофарингит.

Статины обладают способностью снижать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний независимо от гиполипидемического эффекта, возможно, благодаря своему противовоспалительному действию. Интерес к их потенциальной эффективности при РС возрос после опубликования результатов открытого исследования, продемонстрировавших способность **симвастатина** (Zocor) снижать количество и объем очагов, накапливающих контрастное вещество, на МРТ [57]. Серьезных нежелательных эффектов в ходе исследования не отмечено, но, хотя статины обладают доказанной эффективностью и безопасностью при сердечно-сосудистой патологии, их эффективность и безопасность при длительном применении у пациентов с РС еще требует подтверждения.

Комбинированные схемы лечения РС

Современные представления о патофизиологии РС и механизмах действия имеющихся препаратов для его лечения сделали возможными новые варианты комбинированной терапии. Так, комбинация 20 мг **митоксантрона** внутривенно и 1000 мг **метилпреднизолона** внутривенно один раз в 6 месяцев оказалась более эффективной, чем монотерапия метилпреднизолоном для профилактики появления новых очагов, накапливающих контраст, у пациентов с агрессивным течением ремиттирующего и вторично-прогрессирующего РС [12].

Получены положительные результаты применения комбинации **митоксантрона** и **ГА**. Предполагается, что индукция митоксантроном в данном случае приводит к элиминации патологических активированных лимфоцитов, а затем ГА индуцирует образование клона ГА-специфичных Т-лимфоцитов, вырабатывающих противовоспалительные цитокины. Предварительные клинические данные, представленные пока только на неврологических конгрессах, указывают на существенное снижение риска возникновения новых очагов, накапливающих контраст, и частоты обострений при использовании такой комбинированной терапии. Лечение проводилось по следующей схеме: 3 инфузии митоксантрона 12 мг/м² с интервалом в 1 месяц, затем ежедневные инъекции ГА в дозе 20 мг подкожно ежедневно.

Изучаются эффекты β -ИФН-1a (Ребиф) в комбинации с ГА (Копаксон), при III фазе. Предваритель-

ные данные указывают на усиление благоприятных клинических эффектов [50]. В небольших пилотных исследованиях получены предварительные данные о возможной эффективной комбинации β -ИФН-1 и циклофосамида при неэффективности монотерапии β -ИФН-1 [48], а также циклофосамида, метилпреднизолона и β -ИФН-1а (Авонекс) [49], однако для подтверждения этих данных необходимо проведение контролируемых рандомизированных клинических исследований.

Комбинация доксициклина — мощного ингибитора ММП — и β -ИФН-1а (Авонекс) способствует значительному снижению количества контрастных очагов на МРТ и степени инвалидности. В рамках исследования длительностью 7 месяцев такая комбинация препаратов приводила к значительному снижению в крови уровня ММП-9, что в свою очередь угнетало трансэндотелиальную миграцию лимфоцитов *in vitro* [54].

Опыт Московского городского центра РС по длительному использованию ПИТРС

В результате целевых закупок Департамента здравоохранения Москвы (руководитель — А.П. Сельцовский) с начала 2002 г. больные РС — жители Москвы имеют возможность получать ПИТРС бесплатно. Проанализированы результаты 5-летнего наблюдения за 255 больными РС, из которых 100 больных 5 лет назад начали получать Бетаферон и 155 больных — Копаксон. Критериями назначения ПИТРС были: достоверный РС, наличие обострений, активное течение РС (не менее 2 обострений за последние два года), а также тяжесть заболевания по шкале EDSS от 1,5 до 6,0. Копаксон назначали только больным с ремиттирующим течением РС (РРС), Бетаферон — с РРС и с вторично прогрессирующим РС (ВПРС) с обострениями. РРС имел 191 больной (74,9 %, все 155 в группе Копаксона и 36 — Бетаферона) и ВПРС — 64 пациента (25,1 %, все из группы Бетаферона). Группа больных, получавших Бетаферон, была более тяжелой и с более высокой активностью и длительностью заболевания, 64 % из них составили пациенты с ВПРС, что делает невозможным прямое сравнение результатов лечения двумя препаратами.

Курсы лечения проводили по стандартным схемам в рекомендуемой дозировке (Бетаферон по 250 мкг подкожно через день, Копаксон по 20 мг подкожно каждый день). Больные раз в 3 месяца обязательно проходили комплексное обследование. Регистрировали частоту обострений, их тяжесть и длительность, скорость нарастания подтвержденного (устойчивого не менее 3 месяцев) неврологического дефицита по шкале EDSS, а также выраженность побочных реакций. Через 5 лет течение заболевания было проанализировано у всех больных, независимо от того, продолжали ли они получать препарат или он был отменен. Без перерывов 5 лет получали Бетаферон и Копаксон

147 больных (57,6 %, группа А), 108 больных прекратили лечение по разным причинам. Бетаферон не менее 5 лет получали 56 больных (56 % общего количества начавших эту терапию), Копаксон — 91 (58,7 %).

Медицинскими причинами отмены курса ПИТРС были беременность, развитие непереносимых некуррабельных побочных реакций и клиническая неэффективность, которая расценивалась как сохранение прежней частоты обострений или прогрессирование тяжести РС на 1 и более балла по шкале EDSS за 6 месяцев наблюдения. В этих случаях обсуждалась возможность замены препарата другим ПИТРС и в почти половине случаев (53 случая, 49 % от количества прекративших лечение по разным причинам) пациенты начинали получать другие ПИТРС. В случае отмены по собственному желанию пациент должен был предоставить письменное заявление, которое затем обязательно детально обсуждалось с больным на предмет изменения решения, что и происходило во многих случаях. Тем не менее, за 5 лет наблюдения в 26 случаях (10,2 % от всех начавших курс) исключительно желание пациента явилось основной причиной прекращения курса ПИТРС.

У тех больных, которые продолжали использовать Бетаферон без перерывов 5 лет, клиническая эффективность препарата была высокой и стойкой на протяжении всех лет наблюдения (табл. 2) независимо от типа течения заболевания. Уже на первом году лечения было отмечено достоверное снижение частоты обострений, этот показатель в целом оставался стабильным. Не было ни одного обострения за 5 лет у 15 больных (26,8 %). Показатель EDSS в этой группе продолжал постепенно увеличиваться, достигая статистически достоверного отличия от уровня на момент начала курса на 4-й год лечения ($p < 0,05$), в первую очередь, за счет больных с ВПРС, у которых статистически достоверное отличие от показателя до лечения отмечено уже на 3-й год ($p < 0,05$). У некоторых больных с РРС достоверное отличие от среднего показателя до лечения отмечено только на 5-й год курса Бетаферона. На протяжении 5 лет вообще не было увеличения показателя EDSS у 15 больных (26,8 %); в 44 % случаев с РРС и почти в 13 % — с ВПРС. Таким образом, несмотря на стойкое снижение частоты обострений в целом по группе, у части больных, в основном с ВПРС, заболевание продолжало прогрессировать с повышением показателя EDSS не менее чем на один балл. Это свидетельствовало о продолжении прогрессирования нейродегенеративного процесса у этих больных, хотя и с меньшей активностью, чем до начала лечения.

У тех больных, которые продолжали использовать Копаксон без перерывов 5 лет, положительный клинический эффект также был стойкий. Уже на первый год отмечено достоверно снижение частоты обострений (табл. 3), имеющее устойчивый

Т а б л и ц а 2
Результаты лечения Бетафероном больных РС на протяжении 5 лет

Показатель	Все РС (n = 56)	PPC (n = 25)	ВПРС (n = 31)
Возраст	39,5 ± 1,2	38,5 ± 2,6	40,3 ± 1,3
Количество женщин	35 (62,5 %)	19 (76,0 %)	16 (51,6 %)
Длительность РС	10,7 ± 0,9	9,8 ± 1,5	11,4 ± 1,2
ВПРС на начало лечения	31 (55,4 %)	0	31 (100 %)
До лечения	Частота обострений	1,84 ± 0,08	1,88 ± 0,14
	Уровень EDSS	3,37 ± 0,19	2,32 ± 0,17
1-й год	Частота обострений	0,52 ± 0,09*	0,52 ± 0,14*
	Уровень EDSS	3,47 ± 0,21	2,32 ± 0,17
2-й год	Частота обострений	0,46 ± 0,10*	0,60 ± 0,15*
	Уровень EDSS	3,73 ± 0,22	2,50 ± 0,22
3-й год	Частота обострений	0,61 ± 0,11*	0,56 ± 0,16*
	Уровень EDSS	3,96 ± 0,23	2,76 ± 0,25
4-й год	Частота обострений	0,36 ± 0,05*	0,37 ± 0,07*
	Уровень EDSS	4,26 ± 0,25*	2,92 ± 0,30
5-й год	Частота обострений	0,22 ± 0,06*	0,22 ± 0,06*
	Уровень EDSS	4,36 ± 0,25*	3,04 ± 0,29*
Без увеличения EDSS	15 (26,8 %)	11 (44,0 %)	4 (12,9 %)
Увеличение EDSS на 0,5 балла	12 (21,4 %)	5 (20,0 %)	7 (22,6 %)
Увеличение EDSS на более чем 1 балл	18 (32,1 %)	4 (16,0 %)	14 (45,2 %)
Без обострений	15 (26,8 %)	7 (28 %)	8 (25,8 %)
Переход к ВП без обострений	9 (16,1 %)	1 (4 %)	8 (25,8 %)

* $p < 0,05$.

характер. За 5 лет вообще не было обострений у 29 (31,9 %) больных. Показатель тяжести РС по шкале EDSS длительное время оставался стабильным, в первые три года в среднем он был даже ниже, чем до лечения. Только на 5-й год в этой группе больных с PPC отмечено достоверное повышение среднего балла по шкале EDSS. У 57 (62,6 %) больных из этой группы на протяжении 5 лет не отмечено прогрессирования тяжести РС, а у 12 (13,2 %) пациентов — только на 0,5 балла, то есть несущественно. Таким образом, у 75,8 % больных (более чем у 2/3 из постоянно получавших Копаксон) на протяжении 5 лет не было прогрессирования тяжести заболевания (36,8 % от всех больных, начавших курс 5 лет назад), что подтверждает возможный нейропротективный эффект препарата.

Побочные эффекты на протяжении 5 лет отмечены практически у всех больных, в том числе гриппоподобный синдром и местные реакции в начале курса Бетаферона, колебания уровня биохимических показателей крови во время последующего курса, системная и местные реакции на фоне курса Копаксона. В большинстве случаев эти побочные реакции не приводили к отмене препаратов. Только у 6 больных, начавших курс Бетаферона (6 % от числа начавших курс; 4 случая местных реакций и 2 — гриппоподобного синдрома), и в 10 случаях на фоне Копаксона (6,5 % от числа начавших курс; 2 случая местных реакций и 8 — повтор-

Т а б л и ц а 3
Результаты лечения Копаксоном больных PPC на протяжении 5 лет (n = 91)

Возраст	36,5 ± 1,0	
Количество женщин	70 (76,9 %)	
Длительность РС	8,1 ± 0,8	
ВПРС на начало лечения	0	
До лечения	Частота обострений	1,43 ± 0,08
	Уровень EDSS	2,50 ± 0,11
1-й год	Частота обострений	0,27 ± 0,06*
	Уровень EDSS	2,34 ± 0,11
2-й год	Частота обострений	0,57 ± 0,08*
	Уровень EDSS	2,41 ± 0,11
3-й год	Частота обострений	0,29 ± 0,05*
	Уровень EDSS	2,46 ± 0,12
4-й год	Частота обострений	0,53 ± 0,09*
	Уровень EDSS	2,58 ± 0,13
5-й год	Частота обострений	0,39 ± 0,07*
	Уровень EDSS	3,06 ± 0,17*
Без увеличения EDSS	57 (62,6 %)	
Увеличение EDSS на 0,5 балла	12 (13,2 %)	
Увеличение EDSS на более чем 1 балл	6 (6,6 %)	
Без обострений	29 (31,9 %)	

* $p < 0,05$.

ной системной сосудистой реакции) эти побочные эффекты стали причиной отмены препарата. Это указывает на высокую переносимость длительно-го курса Бетаферона и Копаксона.

Основными причинами прекращения курса Бетаферона были клиническая неэффективность (17 больных, 38,6 % от числа прекративших) и желание пациента (15, 34,1 %). Среди клинических причин наиболее частой было быстрое прогрессирование тяжести заболевания и сохраняющаяся частота обострений. Дополнительный анализ течения РС у этих больных на протяжении 5 лет показал, что после прекращения приема Бетаферона и при неиспользовании других ПИТРС течение РС становилось практически таким же, как и до назначения препарата.

Среди основных причин прекращения курса Копаксона — клиническая неэффективность у 29 (45,3 %) больных, в основном, переход к ВПРС, собственное желание пациентов (11 пациентов, 17,2 % от всех прекративших), беременность (7, 10,9 %) и побочные реакции (10, 15,6 %, из них 12,5 % — из-за системной сосудистой реакции). При прекращении курса Копаксона и не назначении других ПИТРС течение заболевания последующие годы напоминало первоначальное, но без синдрома отмены.

Таким образом, открытое 5-летнее наблюдение за больными РС, получавшими ПИТРС в повседневной неврологической практике, подтвердило высокую эффективность и переносимость длительного курса. Если имеется положительный эффект, то препарат надо применять как можно дольше. Причиной прекращения лечения в редких случаях могут быть непереносимые побочные эффекты, препятствующие продолжению курса. В нашей группе больных побочные эффекты отмечены за 5 лет у большинства больных, но только в 6 % случаев на фоне Бетаферона и в 6,5 % — Копаксона эти побочные эффекты привели к отмене курса. Таким образом, при правильном ведении больных в подавляющем большинстве случаев побочные эффекты должны быть купированы и не являются основной причиной отмены препаратов. Необходимо предпринимать все попытки, в том числе медикаментозные и немедикаментозные, чтобы повысить мотивацию и приверженность к терапии и свести к минимуму частоту отказов от лечения по собственному желанию.

Заклучение

В настоящее время ПИТРС являются препаратами выбора в патогенетическом лечении РС, пока не доказаны преимущества других методов лечения. Препаратами первой линии являются бета-интерфероны и глатирамера ацетат, второй — митоксантрон и натализумаб (там, где он разрешен). Высокая эффективность и хорошая переносимость этих лекарственных средств доказана как в клинических рандомизированных исследованиях, так и при длительном использовании. При невозможности использования из-за непереносимости или низкой эффективности (резистентности к этим препаратам) используют методы третьей линии, к которым можно отнести сильные иммуносупрессоры в пульс-дозах (например, циклофосфамид), внутривенные иммуноглобулины в больших дозировках и аутологичную трансплантацию клеток костного мозга (по специальному протоколу). Последний метод чаще относят к терапии отчаяния, так как он используется при злокачественном течении заболевания и неэффективности других методов лечения, позволяя в ряде случаев стабилизировать состояние таких тяжелых больных.

Современные ПИТРС не решают проблему РС полностью, поэтому поиск новых препаратов продолжается. Высока вероятность, что к 2010 г. в распоряжении неврологов будет более 10 препаратов этой группы, что позволит индивидуально подбирать схему лечения в зависимости от особенностей клинического течения РС и других показателей, например фармакогенетических данных. Основная проблема современного этапа изучения РС — лечение нарастающего нейродегенеративного процесса. Это объясняется тем, что только часть предполагаемых механизмов нейродегенерации при РС может быть напрямую связана с воспалением и аутоиммунными реакциями. Поэтому одно из перспективных современных направлений в разработке новых методов лечения этого заболевания связано с нейропротекцией — замедлением или, в оптимальном варианте, остановкой прогрессирования заболевания путем предотвращения дегенерации или восстановления нервных клеток и аксонов. В связи с этим активно изучается противоапоптозный и иммуномодулирующий эффект нейротрофических факторов и стимуляторов их продукции, которые, возможно, в скором времени также будут представлены для клинических испытаний при РС.

Литература

- Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Демина Т.Л. и др. Опыт длительного использования Бетаферона и Копаксона в повседневной практике неврологов — результаты 5-летнего лечения больных рассеянным склерозом в Московском городском центре рассеянного склероза // Журн. неврол. психиатр.— 2007.— Спец. выпуск 4 «Рассеянный склероз».— С. 84—94.
- Бойко А.Н., Татарина М.Ю., Алексеева Т.Г. и др. Мониторинг уровня матричной металлопротеиназы 9 (ММП) в оценке клинических и биологических эффектов бета-интерферона при ремиттирующем рассеянном склерозе // Нейроиммунология. Исследования, клиника, лечение.— СПб, 2002.— С. 28—30.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журн. неврол. психиатр.— 2007.— Спец. выпуск 4 «Рассеянный склероз».— С. 4—14.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Сланова А.В., Нестерова В.А. Новые данные о механизмах действия копаксона при рассеянном склерозе: у ряда больных отмечено существенное усиление продукции нейротрофического фактора BDNF // Нейроиммунология. Исследования, клиника, лечение.— СПб, 2002.— С. 78—79.
- Angelucci F., Batocchi A.P., Caggiola M. et al. In vivo effects of mitoxantrone on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells of secondary progressive multiple sclerosis patients // Neuroimmunomodulation.— 2006.— 13.— P. 76—81.
- Arnon R. The development of Cop 1 (Coproxone), an innovative drug for the treatment of multiple sclerosis: personal reflections // Immunol. Lett.— 1996.— 50.— P. 1—15.
- Arnon R., Aharoni R. Neurogenesis and neuroprotection in the CNS — fundamental elements in the effect of Glatiramer acetate on treatment of autoimmune neurological disorders // Mol. Neurobiol.— 2007.— 36.— P. 245—253.
- Bielekova V., Richert N., Howard T. et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2004.— 101 (23).— P. 8705—8708.
- Billiau A., Kieseier B., Hartung H.— P. Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis // J. Neurol.— 2004.— 251 (suppl. 2).— P. 10—14.
- Bornstein M.B., Miller A., Slagle S. et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis // Neurology.— 1991.— 41.— P. 533—539.
- Buttmann M., Rieckmann P. Interferon-beta1b in multiple sclerosis // Exp. Rev. Neurother.— 2007.— 7 (3).— P. 227—239.
- Buttmann M., Rieckmann P. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies // Exp. Rev. Neurother.— 2008.— 8.— P. 433—455.
- Chofflon M. Mechanisms of action for treatments in multiple sclerosis. Does a heterogeneous disease demand a multi-targeted therapeutic approach? // Biodrugs.— 2005.— 19.— P. 299—308.
- Cohen J.A., Goodman A.D., Heidenreich F.R. et al. Benefit of IFN beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS // Neurology.— 2002.— 59.— P. 679—686.
- Comi G., Filippi M., Barkhof F. et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study // Lancet.— 2001.— 357.— P. 1576—1582.
- Cree B. Emerging monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis // Neurologist.— 2006.— 12 (4).— P. 171—178.
- Durelli L., Verdun E., Barbero P. et al. Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN) // Lancet.— 2002.— 359.— P. 1453—1460.
- Edan G., Miller D., Clarnet M. et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1997.— 62.— P. 112—118.
- Elices M.J. Natalizumab // Curr. Opin. Investig. Drugs.— 2003.— 4.— P. 1354—1362.
- European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis // Lancet.— 1998.— 352.— P. 1491—1497.
- Fox E.J. Mechanism of action of mitoxantrone // Neurology.— 2004.— 63 (suppl. 6).— P. S15—18.
- Francis G.S., Rice G.P., Alsop J.C. et al. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS // Neurology.— 2005.— 65.— P. 48—55.
- Freedman M.S., Francis G.S., Sanders E.A. et al., Once Weekly Interferon beta-1alpha for Multiple Sclerosis Study Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study // Mult. Scler.— 2005.— 11.— P. 41—45.
- Freedman M.S., Hughes B., Mikol D.D. et al. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison // Eur. Neurol.— 2008.— 60.— P. 1—11.
- Ghezzi A. Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study // Neurol. Sci.— 2005 (suppl. 4).— P. S183—186.
- Giovannoni G., Barbarash O., Casset-Semanaz F. et al. Immunogenicity and tolerability of an investigational formulation of interferon-beta1a: 24- and 48-week interim analyses of a 2-year, single-arm, historically controlled, phase iiib study in adults with multiple sclerosis // Clin. Ther.— 2007.— 29.— P. 1128—1145.
- Gonsette R.E. New immunosuppressants with potential implication in multiple sclerosis // J. Neurol. Sci.— 2004.— 223.— P. 87—93.
- Goodin D.S., Frohman E.M., Hurwitz B. et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology.— 2007.— 68.— P. 977—984.
- Hartung H.P., Gonsette R., Konig N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized multicentre trial // Lancet.— 2002.— 360.— P. 2018—2025.
- Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis // Ther. Clin. Risk. Manag.— 2007.— 3.— P. 259—268.
- Jacobs L.D., Beck R.W., Brownschidle C.M. et al. A profile of patients at high risk for the development of clinically definite MS (CDMS): the first report of the CHAMPS study // Neurology.— 1999.— 52A.— 495.
- Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J. et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis // N. Engl. J. Med.— 2000.— 343.— P. 898—904.
- Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) // Ann. Neurol.— 1996.— 39 (3).— P. 285—294.
- Jensen J., Krakauer M., Sellebjerg F. Cytokines and adhesion molecules in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta1b // Cytokine.— 2005.— 7.— P. 24—30.
- Johnson K.P. Natalizumab (Tysabri) treatment for relapsing multiple sclerosis // Neurologist.— 2007.— 13.— P. 182—187.
- Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a Phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial // Neurology.— 1995.— 45.— P. 1268—1276.
- Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al. Extended use of glatiramer acetate (Coproxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group // Neurology.— 1998.— 50.— P. 701—708.
- Kappos L., Bates D., Hartung H.P. et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring // Lancet.— Neurol 2007.— 6.— P. 431—441.
- Kappos L., Clanet M., Sandberg-Wollheim M. et al., European Interferon Beta-1a IM Dose-Comparison Study Investigators. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study // Neurology.— 2005.— 65.— P. 40—47.
- Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S. et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes // Neurology.— 2006 67.— P. 1242—1249.
- Kappos L., Radue E.W., Antel J. et al. FTY720 in relapsing MS: results of a double-blind placebo-controlled trial with a novel oral immunomodulator. Presented at The 15th European Neurological Society Meeting. Vienna (18—22 June 2005).
- Kappos L., Traboulsee A., Constantinescu C. et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS // Neurology.— 2006.— 67.— P. 944—953.
- Khan O.A., Tselis A.C., Kamholz J.A. et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of ifnbeta-1a (Avonex), ifnbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Coproxone) on the

- relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy // *Mult. Scler.*— 2001.— 7.— P. 349—353.
44. Kinkel R.P., Kollman C., O'Connor P. et al., CHAMPIONS Study Group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event // *Neurology.*— 2006.— 66.— P. 678—684.
 45. Kleinschmidt-demasters B.K., Tyler K.L. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— 353.— P. 369—374.
 46. Kopadze T., Dehmel T., Hartung H.P. et al. Inhibition by mitoxantrone of in vitro migration of immunocompetent cells: a possible mechanism for therapeutic efficacy in the treatment of multiple sclerosis // *Arch. Neurol.*— 2006.— 63.— P. 1572—1578.
 47. Kovarik P., Sauer I., Schaljo B. Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons // *Immunobiology.*— 2007.— 212.— P. 895—901.
 48. Langer-Gould A., Atlas S.W., Green A.J. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— 353.— P. 375—381.
 49. Langer-Gould A., Steinman L. Progressive multifocal leukoencephalopathy and multiple sclerosis: lessons from natalizumab // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*— 2006.— 6.— P. 253—258.
 50. Leist T.P., Vermersch P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2007.— 23.— P. 2667—2676.
 51. Li D.K., O'Connor P., Freedman M. et al. Oral teriflunomide is safe and effective in multiple sclerosis with relapses: results of a randomized, placebo-controlled Phase II study // *Mult. Scler.*— 2004.— 10 (suppl. 2).— P. P685.
 52. Li D.K.B., Zhao G.J., Paty D.W. et al. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. MRI results // *Neurology.*— 2001.— 56.— P. 1505—1513.
 53. Macdonald J.K., McDonald J.W. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2007.— 24 (1).— P. CD006097.
 54. Martinelli Boneschi F., Rovaris M. et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4, Art. No.: CD002127. DOI: 10.1002/14651858.CD002127.pub2.*
 55. Minagar A., Alexander J.S., Schwendimann R.N. et al. Combination therapy with interferon beta-1a and doxycycline in multiple sclerosis: an open-label trial // *Arch. Neurol.*— 2008.— 65.— P. 199—204.
 56. Neuhaus O., Wiendl H., Kieseier B.C. et al. Multiple sclerosis: Mitoxantrone promotes differential effects on immunocompetent cells in vitro // *J. Neuroimmunol.*— 2005.— 168.— P. 128—137.
 57. O'Connor P.W., Li D., Freedman M.S. et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses // *Neurology.*— 2006.— 66.— P. 894—900.
 58. Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS). Evidence of interferon b-1a dose response in relapsing-remitting MS // *Neurology.*— 1999.— 53.— P. 679—686.
 59. Panitch H., Miller A., Paty D. et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study // *Neurology.*— 2004, 63.— P. 1788—1795.
 60. Paty D.W., Li D.K. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neurology.*— 1993.— 43.— P. 662—667.
 61. Polman C., Barkhof F., Kappos L. et al., European Oral Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting MS Study Group. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study // *Mult. Scler.*— 2003.— 9.— P. 342—348.
 62. Polman C., Barkhof F., Sandberg-Wollheim M. et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS // *Neurology.*— 2005.— 64.— P. 987—991.
 63. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— 354.— P. 899—910.
 64. Polman C.H., Uitdehaag B.M. New and emerging treatment options for multiple sclerosis // *Lancet. Neurol.*— 2003.— 2 (9).— P. 563—566.
 65. PRISMS Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4.— P. long-term efficacy of interferon-β-1a in relapsing MS // *Neurology.*— 2001.— 56.— P. 1628—1636.
 66. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis // *Lancet.*— 1998.— 352.— P. 1498—1504.
 67. Reggjo E., Nicoletti A., Fiorilla T. et al. The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing-remitting multiple sclerosis patients- twenty-four months follow-up // *J. Neurol.*— 2005.— 252.— P. 1255—1261.
 68. Rossman H.S. Neutralizing antibodies to multiple sclerosis treatments // *J. Manag. Care Pharm.*— 2004.— 10 (suppl. B).— P. 12—19.
 69. Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. et al., SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— 354 (9).— P. 911—923.
 70. Sabath B.F., Major E.O. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Infect. Dis.*— 2002.— 186 (suppl. 2).— P. S180—186.
 71. Schwid S.R., Panitch H.S. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis // *Clin. Ther.*— 2007.— 29.— P. 2031—2048.
 72. Scott L.J., Figgitt D.P. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis // *CNS Drugs.*— 2004.— 18.— P. 379—396.
 73. Smith D.R., Weinstock-Guttman B., Cohen J.A. et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta // *Mult. Scler.*— 2005.— 11.— P. 573—582.
 74. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results // *Neurology.*— 2001.— 56.— P. 1496—1504.
 75. Stuve O., Chabot S., Jung S.S. et al. Chemokine-enhanced migration of T lymphocytes is antagonized by interferon-1b through an effect on matrix metalloproteinase-9 // *J. Neuroimmunol.*— 1997.— 80.— P. 38—46.
 76. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial // *Neurology.*— 1995.— 45.— P. 1277—1285.
 77. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neurology.*— 1993.— 43 (4).— P. 655—661.
 78. Vollmer T., Key L., Durkalski V. et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Lancet.*— 2004.— 363.— P. 1607—1608.
 79. Wagstaff A.J., Goa K.L. Recombinant Interferon-beta-1a: A Review of its Therapeutic Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis // *Biodrugs.*— 1998.— 10 (6).— P. 471—494.
 80. Wakkee M., Thio H.B. Drug evaluation: BG-12, an immunomodulatory dimethylfumarate // *Curr. Opin. Investig. Drugs.*— 2007.— 8 (11).— P. 955—962.
 81. Waubant E., Gee L., Miller K. et al. IFN-beta1a may increase serum levels of TIMP-1 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *J. Interferon Cytokine Res.*— 2001.— 21.— P. 181—185.
 82. Wolinsky J.S. Promise Study Group // *Neurology.*— 2001.— 56 (suppl. 3).— P. A378—379.
 83. Ytterberg C., Johansson S., Andersson M. et al. Combination therapy with interferon-beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.*— 2007.— 116.— P. 96—99.
 84. Ziemssen T., Kumpfel T., Klinkert W.E. et al. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy // *Brain.*— 2002.— 125.— P. 2381—2391.

О.М. БОЙКО, Т.В. СИДОРЕНКО, Є.І. ГУСЕВ

Патогенетичне лікування розсіяного склерозу

Представлено сучасні напрями лікування розсіяного склерозу. Особливу увагу приділено препаратам, що змінюють перебіг розсіяного склерозу, розглянуто основні ефекти цієї групи препаратів і наведено аргументи на користь раннього початку такої терапії. Подано аналіз різних препаратів групи бета-інтерферонів і глатирамеру ацетату. Описано ефект препаратів другої лінії терапії — мітоксантрону і моноклонального антитіла Тизабрі. Наведено дані про препарати третьої лінії терапії, які нині проходять різні етапи клінічних випробувань, а також можливі комбінації зазначених препаратів. Представлено досвід Московського міського центру розсіяного склерозу щодо тривалого використання препаратів, які змінюють перебіг розсіяного склерозу.

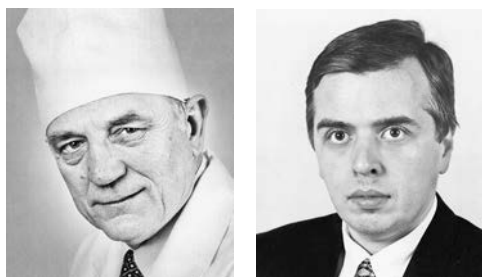
Ключові слова: розсіяний склероз, лікування, бета-інтерферони, глатирамеру ацетат.

A.N. BOYKO, T.V. SYDORENKO, E.I. GUSEV

Pathogenic treatment of disseminated sclerosis

The article deals with modern trends in disseminated sclerosis treatment. Authors pay attention to medication description which change the sclerosis course. The main effective sides of these medications are discussed. The arguments of their early application are considered. Medications of beta-interferon and glatyramera acetates group are analyzed. The effect of the second medication group mythoxantrone and monoclonal antibody Tizabry application is singled out. There is also some information about the application of the third group medications that are under the clinical research now. The experience of Moscow centre of disseminated sclerosis treatment by prolonged medication application, that change its course, is presented.

Key words: disseminated sclerosis, treatment, beta-interferon, glatyramera acetates.



М.Є. ПОЛІЩУК, А.В. МУРАВСЬКИЙ

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

Черепно-мозкова травма у боксерів

Узагальнено відомості щодо особливостей черепно-мозкової травми у боксерів. Основну увагу приділено біомеханічним особливостям, клінічним проявам, даним додаткових методів дослідження гострої черепно-мозкової та хронічної травми мозку в цій категорії спортсменів. Розглядаються результати генетичного тестування, які дають можливість прогнозувати можливість та безпечність занять боксом як на професійному, так і на любительському рівні.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, боксер, клініка, діагностика, генетичне тестування.

Фізична культура і спорт загалом позитивно впливають на організм людини, проте заняття певними видами спорту пов'язані з високим ризиком травматизму. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найсерйозніших видів травм під час занять спортом. У світових медичних і спортивних колах серйозно дискутуються питання безпеки занять спортом, запобігання травматизму, особливо ЧМТ, і верифікації ранніх ознак травми головного мозку [5, 81].

Бокс належить до видів спорту з високим ризиком отримання ЧМТ, а також з тривалими наслідками від отриманих під час занять травм. У боксі існує пряма загроза для голови суперника, оскільки перемогу часто присуджують, коли суперник втрачає свідомість. Травми, отримані під час занять боксом, можуть завдавати непоправної шкоди внутрішньочерепним структурам [9, 74], а спектр наслідків занять боксом варіює від гострих ускладнень за типом струсу головного мозку до хронічних процесів, які призводять до деменції боксерів (*dementia pugilistica*) або травматичної енцефалопатії боксерів [51, 52]. У літературі описані летальні випадки внаслідок отриманих під час боксерських поєдинків ЧМТ [20, 55].

Публікації про частоту ЧМТ, отриманих під час занять боксом, досить різноманітні [55, 76, 81]. Оцінювання цієї патології ускладнюється розбіжностями щодо визначення отримання ЧМТ. Більшість досліджень включають невеликі за кількістю групи спортсменів.

Актуальними проблемами нині є такі: вивчення гострої дії ударів по голові, кумулятивний ефект повторних ударів під час спарингів і боксерських поєдинків, прогнозування можливих наслідків частих або повторних травм голови. Незважаючи на те, що ризик отримання ЧМТ є однією з особливостей занять боксом, проведено мало досліджень щодо запобігання цьому виду травматизму, детально не вивчені гострі випадки ЧМТ у боксерів-професіоналів, структурно-функціональні зміни мозку і можливі шляхи профілактики ускладнень частих травм голови.

Поширеність ЧМТ у боксерів

Високий відсоток випадків ЧМТ у боксерів зумовлений отриманням ударів по голові, що є неодмінною умовою цього виду спорту. Проте в літературі зустрічається мало відомостей про поширеність ЧМТ у боксерів і її наслідки. У період 1918—1997 рр. у світі зафіксовано близько 650 летальних випадків, пов'язаних із заняттями боксом [70, 76], у тому числі 190 випадків серед боксерів-любителів.

ЧМТ становить 52 % усіх гострих травм [63], отриманих боксерами-любителями під час змагань. Згідно з інформацією Міжнародної асоціації любительського боксу (AIBA) через отримані ЧМТ за останнє десятиліття зупинено від 3 до 10 % поєдинків на світових чемпіонатах та олімпійських турнірах [4].

Хронічна мозкова патологія — від легко вираженої до тяжкої — виявлена у 63 % боксерів [39],

причому вираженість мозкової патології залежить від кількості проведених поєдинків. Наслідки перенесених ЧМТ виявлено у половини колишніх професійних боксерів, зокрема ознаки паркінсонізму — у 17 % [65]. Боксери-любители також страждають на травматичну енцефалопатію, проте це захворювання є характернішим для боксерів-професіоналів.

Механізми пошкоджень головного мозку при нанесенні ЧМТ у боксерів

Пошкодження головного мозку, зумовлене одним ударом або серією ударів, локалізується як у сірій, так і у білій речовині головного мозку [27].

Обертальне прискорення, спричинене більшістю ударів по голові, як і більшість прямих ударів не передаються через центр тяжіння голови. Цей вид прискорення може призвести до венозної кровотечі, хоча ризик внутрішньочерепних геморагій у боксерів не перевищує такий під час занять іншими видами спорту [34]. Прискорюючі сили можуть також спричинити дифузне аксональне пошкодження [45, 82]. Переміщення мозку і пов'язані з цим удари мозку об кісткові структури черепа можуть призвести до контузії мозкової речовини, пошкодження лобної і скроневої ділянок. Поодинокі удари зазвичай не призводять до перелому, проте сильні нокаутуючі удари в голову можуть спричинити переломи і в окремих випадках — внутрішньомозкові крововиливи [76]. Внаслідок обертального прискорення відбувається розрив малих кровоносних судин у паренхімі мозку, що сприяє внутрішньомозковому крововиливу.

Одними з найнебезпечніших є обертальні удари. Реакцією головного мозку на удар з прискоренням обертання, буде його ковзання вздовж

внутрішньої поверхні черепа [31]. Оскільки тверда мозкова оболонка щільно прикріплена до поверхні черепа, переміщення відбувається переважно між твердою мозковою і павутинною оболонкою, що зумовлює розтягування кортикальних вен, субдуральні і субарахноїдальні крововиливи.

Розглянемо дію ударів двох видів: центрального і косоного [74]. Центральний удар проходить крізь центр тяжіння черепа, зумовлюючи просте прискорення зміщення. Під час косих ударів відбувається поєднання прискорення зміщення та обертання. Чисте обертання може спричинити аперкот у підборіддя, проте під час обертання черепа головний мозок залишається на місці, що може призвести до розриву вен. Прискорення обертання є причиною до найсерйозніших пошкоджень головного мозку, що клінічно виявляється втратою свідомості і у деяких випадках — раптовою смертю [27].

Величина пошкоджень і ступінь тяжкості травми під час занять боксом залежать від багатьох чинників. До них належать: вид і маса травмуючого агента (рука, предмет), його швидкість і напрям руху під час контакту з головою, швидкість і напрям руху голови (якщо вона рухалася до удару), положення голови у момент удару (вільне або фіксоване), загальний час удару, кількість повторних ударів [77, 79].

Клінічні і неврологічні синдроми, зумовлені заняттями боксом

Пошкодження головного мозку, отримані під час занять боксом, поділяють на гострі і хронічні. Найповніше механізми гострих порушень описані P.W. Lampert, J.M. Hardman [45]. У табл. 1 наведено синдроми пошкодження головного мозку, а також механізми, які їх зумовлюють.

Т а б л и ц я 1

Гострі синдроми пошкодження головного мозку в боксерів (за P.W. Lampert, J.M. Hardman (45))

Причина	Синдром	Компоненти
Кутове прискорення	Субдуральна гематома	Зміщення кортикальних вен — найтипівіша причина смерті на рингу
	Внутрішньо-мозковий крововилив	Розрив судин головного мозку: парасагітальні ділянки кори головного мозку та підкіркова біла речовина, глибше розташована біла речовина, мозолисте тіло та ніжки мозочку
	Дифузна травма аксонів	Пошкодження аксонів білої речовини може бути спричинене відносно незначною травмою
Прискорення зміщення	Локальні ішемічні пошкодження	Переважає в мозочку, виявляються через декілька днів, пропорційні кількості нанесених ударів
	Пошкодження очей	Найчастіше — відшарування сітківки
Каротидна травма	Розшаровуюча аневризма	Може призвести до інсульту, втрати тону м'язів шиї
	Тромбоз	
	Синокаротидний рефлекс	
Сповільнення зіткнення	Забій за типом контрудару та крововиливи	Унаслідок удару об канати або мат можливі субдуральні та субарахноїдальні крововиливи
Набряк мозку, ішемія	Набряк	Може виникнути в результаті зазначених вище причин, а також внаслідок дифузної травми аксонів або ішемії
	Ішемія	Стиснення судин унаслідок набряку

Гостра ЧМТ

При оцінці неврологічних ушкоджень, отриманих під час занять боксом, слід звернути увагу на кілька важливих моментів: гострі травматичні пошкодження головного мозку відрізняються від травматичної енцефалопатії боксерів; рівень конкурентоспроможності боксерів, любителів слід розглядати окремо від професіоналів. Любительський бокс відрізняється від професійного боксу тривалістю боротьби, правилами, регулювальною політикою, рівнем медичної оцінки і використанням захисних засобів (шоломів).

Гостру черепно-мозкову травму (струс, забій, внутрішньочерепний крововилив) можна рано верифікувати порівняно з хронічними травматичними ураженнями головного мозку через її швидкий розвиток і очевидний зв'язок з недавно отриманою травмою [15, 74].

Ефективним завершенням боксерського поєдинку є нокаут. Нокаут — черепно-мозкова травма, при якій боксер перебуває у несвідомому стані понад 10 с. У разі нокауту боксер отримує пошкодження, яке можна рано розпізнати. Нокаут має місце в 1—19 % боксерських поєдинків [24, 34]. Нокаут можна розглядати як синонім струсу головного мозку [72, 78]. Близько 86 % боксерів, які перенесли нокаут, страждають від частих головних болів [23], тоді як боксери, які не перенесли нокаут, скаржаться на часті головні болі лише в 4 % випадків.

Випадки гострої ЧМТ середнього і важкого ступеня у боксерів-любителів трапляються рідше, ніж у боксерів-професіоналів, можливо, через відмінності в правилах проведення боксерських поєдинків [75]. У повідомленні про інструкторські заняття боксом серед морських піхотинців США наводяться дані, що серед 60 000 учасників за період дослідження зафіксовано тільки одну серйозну травму головного мозку (0,3 % усіх пов'язаних з боксом травм) [69].

Субдуральні крововиливи є найчастішою причиною смерті боксерів (до 75 % випадків усіх гострих боксерських травм, що закінчилися летальним наслідком) [54, 56, 70]. Епідуральні крововиливи в боксі трапляються рідше і зазвичай виникають у разі перелому скроневої кістки; клінічні симптоми можуть з'явитися відразу або через певний проміжок часу.

Тромбоз сонної артерії може виникнути в результаті занять боксом унаслідок безпосередніх ударів у шию або розтягування сонної артерії на шиї, контрлатерально до повороту голови, зумовленого кутовим ударом (наприклад ковзний аперкот). Тромбоз сонної артерії може призвести до гострої геміплегії.

У боксерів також спостерігають транзиторні порушення, а саме стани амнезії, сплутаної свідомості, уповільнення і порушення рухової функції [21], які можуть бути передвісником прогресуючої травматичної енцефалопатії боксерів. Відомі часті випадки продовження поєдинків, коли один з боксерів перебував в амнестичному стані [27].

Травматична енцефалопатія

Травматична енцефалопатія боксерів, описана як «punch-drunk» синдром [48], хронічна прогресуюча травматична енцефалопатія боксерів або деменція боксерів [57] трапляється приблизно у 6 % професійних боксерів [65] і являє собою сукупні, тривалі неврологічні наслідки повторних струсів. Травматична енцефалопатія боксерів має тенденцію до поступового початку, часто прогресує після завершення активних занять боксом [34].

Останніми роками інтерес до виникнення хронічних неврологічних пошкоджень у боксерів отримав суспільний резонанс у зв'язку з тяжким станом здоров'я таких боксерів, як Флойд Паттерсон (Floyd Patterson), Мохаммед Алі (Muhammad Ali), Уїлфред Бенітез (Wilfred Benitez).

Травматична енцефалопатія боксерів може визначатися як прогресуючий мозковий стан, який спочатку виявляється у формі легких пізнавальних розладів. Велика кількість ударів, отриманих по голові, сприяє розвитку виражених пізнавальних розладів, збільшується ризик розвитку рухових порушень. При прогресуванні хвороби можуть виникати поведінкові порушення. Неврологічні прояви, які виникли внаслідок занять боксом, прямо пропорційно корелюють з кількістю проведених поєдинків, особливо це стосується боксерів-професіоналів [65, 68] (табл. 2).

Епідеміологія травматичної енцефалопатії

На даний час не існує епідеміологічних оглядів великих за кількістю популяції боксерів, де б використовувались сучасні нейродіагностичні мето-

Т а б л и ц я 2

Неврологічні вияви у професійних боксерів (за R.J. Ross, I.R. Casson, O. Siegel, M. Cole, 1987)

Кількість поєдинків	Вияви
20—30	Відсутність будь-яких, у тому числі і субклінічних свідчень травми головного мозку
25—50	Не виявлені клінічні дисфункції, аномалії за даними комп'ютерної томографії та нейропсихологічних тестів
Більше 50	Багато з клінічних ознак (симптоми травми головного мозку) та/або відхилення за даними нейропсихологічних тестів

ди обстеження. Сорок років тому було проведено обстеження, в якому показано, що близько 17 % колишніх боксерів-професіоналів у пізньому періоді мають ознаки травматичної енцефалопатії [65].

Чинниками ризику розвитку травматичної енцефалопатії боксерів є: завершення активної боксерської кар'єри у віці після 28 років, тривалість занять боксом понад 10 років, участь у 150 або більшій кількості боксерських поєдинків [65]; збільшення кількості спарингів [39], попередні випадки нокаутів [36], велика кількість поразок, наявність аполіпопротеїну E e4 (APOE e4) у крові [40].

Актуальним є проведення додаткових досліджень для виявлення інших чинників ризику розвитку травматичної енцефалопатії боксерів.

Патологічна анатомія травматичної енцефалопатії

Патологічні зміни, виявлені в головному мозку у колишніх боксерів-професіоналів, включають: дегенерацію мозочка з втратою мозочкових клітин Пуркінє, дегенерацію чорної субстанції (substantia nigra), наявність нейрофібрилярної «плутанини» у сірій речовині, порожнини прозорої перегородки (cavum septum pellucidum) [11, 62]. Мозок боксерів з «punch-drunk» синдромом має ознаки церебральної атрофії, збільшення шлуночків і порожнини прозорої перегородки, вмісту множинних фенестрацій у стінках прозорої перегородки.

Хронічні пошкодження головного мозку при деменції «pugilistica» («кулачна» деменція) у боксерів наведені в табл. 3.

Патофізіологія травматичної енцефалопатії

Патофізіологічні механізми травматичної енцефалопатії боксерів недостатньо досліджені. Згідно з гіпотезою H.A.S. Martland [48], цей синдром є наслідком поодинокого або повторних ударів у голову, що призводять до множинних петехіальних крововиливів у мозковій речовині, які пізніше заміщаються гліозом або дегенеративно пошкоджуються. Існує думка, що для розвитку клінічної симптоматики травматичної енцефалопатії боксерів повинна бути пошкоджена критична кількість функціонуючих нейронів. У боксера, який закінчує бок-

серську кар'єру, спостерігається деяке зниження кількості функціонуючих нейронів без проявів клінічних ознак травматичної енцефалопатії. У старіючого боксера зменшується кількість функціонуючих нейронів, їхня кількість стає меншою за критичний пороговий рівень, тому можуть розвинути клінічні ознаки травматичної енцефалопатії. Ця теорія пояснює, чому травматична енцефалопатія боксерів прогресує після завершення боксерської кар'єри і виявляється значно пізніше після отриманих гострих ЧМТ.

Потенційні удари по голові можуть призвести до локальних змін у гематоенцефалічному бар'єрі, що спричинить вихід білків сироватки, які є ініціаторами вторинної імунної відповіді, це порушить нормальне функціонування центральної нервової системи [59].

Клінічні вияви травматичної енцефалопатії

Симптоми та ознаки травматичної енцефалопатії боксерів включають рухові, мнестичні, пізнавальні і поведінкові порушення. Зазвичай ці порушення стають клінічно вираженими після завершення кар'єри в боксі. Тривалість часу, необхідного для розвитку травматичної енцефалопатії після завершення боксерської кар'єри, може бути різною, проте у колишніх боксерів віком понад 50 років найчастіше виявляли відповідні неврологічні симптоми [65].

Характерними ознаками деменції «pugilistica» є: уповільнення рухової діяльності; незручність; дизартрія; атаксія; тремор; ригідність; спастичність; втрата пам'яті; сповільнене мислення; зміна особистості. За даними деяких авторів [65, 67], один або декілька з цих симптомів спостерігаються у 12—55 % професійних боксерів.

Ранні рухові порушення можуть включати помірну дизартрію, складнощі з утриманням рівноваги; раннє виявлення порушень у позі Ромберга. При прогресуванні неврологічних порушень у боксера можуть виявлятися атаксія, спастичність, порушення координації та паркінсонізм [53].

Пізнавальні порушення при травматичній енцефалопатії боксерів характеризуються порушеннями пам'яті, уваги, психічними порушеннями лобної

Таблиця 3

Хронічні пошкодження головного мозку в разі «кулачної» деменції у боксерів (за P.W. Lampert, J.M. Hardman, 1984)

Атрофічні зміни в головному мозку	Збільшення шлуночків, розширення борізід, звування звивин	Наслідки дегенерації аксонів та нейронів
	Порожнина прозорої перегородки	Збільшена, наявність фенестрацій
Дегенерація мозочку	Втрата клітин Пуркінє	Найімовірніше, зумовлена утворенням грижі на мигдалинах з вторинною ішемією
Дегенерація чорної речовини	Депігментація клітин	Схильність до пошкодження стовбура мозку; екстрапірамідні пошкодження; нейрофібрилярна «плутанина» в дегенеративних клітинах
Церебральна «плутанина»	Церебрально-невральна дегенерація	Особливо в медіальній скроневій ділянці кори головного мозку

частки. Ранні прояви травматичної енцефалопатії боксерів можуть включати зменшення комплексної уваги, що супроводжується уповільненням розумової функції, порушеннями пам'яті, уваги і здатності до виконання команд [53]. При прогресуванні хвороби у боксерів може виявлятися деменція, яка характеризується амнезією, вираженими порушеннями уваги, уповільненням розумової діяльності.

Поведінкові прояви — розторможеність, дратівливість, ейфорія, гіпоманіакальний стан, параноя [53]. Дискутабельним є питання щодо того, ранніми чи пізніми проявами синдрому травматичної енцефалопатії боксерів є поведінкові порушення [41]. Зрештою такий стан може розвинутиися в деменцію — хворобу Альцгеймера.

Залежно від пізнавальних розладів виділяють три типи травматичної енцефалопатії боксерів [80]:

- тип 1 — погіршення пам'яті (коротко- і довготривале);
- тип 2 — погіршення пам'яті, яке супроводжується погіршенням, принаймні, однієї з вищих функцій мозку, за відсутності істотної зміни повсякденної активності;
- тип 3 (деменція) — погіршення пам'яті, яке супроводжується погіршенням принаймні однієї з вищих функцій мозку, істотна зміна повсякденної активності.

Діагноз травматичної енцефалопатії

Оскільки хронічне погіршення неврологічного стану в боксерів не пов'язане з ефектом поодинокого сильного удару по голові і типово виявляється після того, як завершилася боксерська кар'єра, встановлення діагнозу травматичної енцефалопатії боксерів може бути пов'язане з певними труднощами. Якщо у боксера неврологічні дисфункції виявляються у пізніший період життя, необхідно визначити зв'язок неврологічного дефіциту із заняттями боксом.

Зв'язок травматичної енцефалопатії боксерів із заняттями боксом класифікують як: вірогідний,

можливий, неможливий [37]. Клінічні критерії травматичної енцефалопатії боксерів наведені в табл. 4.

Розроблено шкалу травматичної енцефалопатії (табл. 5), яку застосовують для оцінки вираженості травматичної енцефалопатії боксерів [40].

Боксер, у якого запідозрено травматичну енцефалопатію, має пройти детальне неврологічне обстеження.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є методом вибору серед нейрорадіологічних методів, чутливішим порівняно з комп'ютерною томографією (КТ) для виявлення зон мозкових контузій, оболонкових гематом невеликих розмірів і пошкоджень білої речовини [16, 35, 83]. КТ і МРТ знахідки у боксерів з виявленою травматичною енцефалопатією є неспецифічними, може виявлятися атрофія мозку з наявністю порожнини прозорої перегородки [11, 61, 67, 68]. Виявлення порожнини прозорої перегородки є однією з ознак наявності енцефалопатії у боксерів [12].

Комп'ютерно-томографічне дослідження у діючих боксерів-професіоналів [36] виявило виражені патологічні зміни у 7 % спортсменів, можливі патологічні зміни — у 49 %. У боксерів з вираженими патологічними змінами (за даними КТ) не було чітких відмінностей від решти обстежених за віковим діапазоном, кількістю проведених поєдинків, перемог або поразок, термінами появи змін на електроенцефалограмі (ЕЕГ). У 68 % боксерів з вираженими змінами за даними КТ реєстрували в анамнезі один або більше нокаутів. Виявлено, що порожнина прозорої перегородки може бути маркером мозкової атрофії і сформуватися через певний період часу. Це підтверджує думку, що наявність порожнини прозорої перегородки асоціюється із заняттями боксом і не є вродженою патологією.

Вивчення КТ-зображень у боксерів-любителів [28] не виявило збільшення частоти виявлення порожнини прозорої перегородки.

Фотонноемісійне комп'ютерно-томографічне сканування (SPECT) також можна використо-

Т а б л и ц я 4

Клінічні критерії травматичної енцефалопатії боксерів (за B.D. Jordan, 1993)

Зв'язок	Визначення	Клінічні приклади
Вірогідний	Будь-який неврологічний процес, який характеризується двома або більше з таких умов: дисфункція за типом деменції, захворювання пірамідного тракту, або екстрапірамідна недостатність; клінічно відрізняється від будь-якої відомої хвороби (процесу) та відповідає клінічному опису травматичної енцефалопатії	Деменція та екстрапірамідні порушення
Можливий	Будь-який неврологічний процес, який відповідає клінічному опису травматичної енцефалопатії, але може потенційно пояснити інші відомі неврологічні хвороби	Хвороба Альцгеймера чи інша первинна деменція; хвороба Паркінсона; первинна мозочкова дегенерація; корсаковський синдром
Неможливий	Будь-який неврологічний процес, який не відповідає клінічному опису травматичної енцефалопатії і може бути пояснений анатомо-фізіологічними процесами, не пов'язаними з травмою	Цереброваскулярна патологія; розсіяний склероз; новоутворення головного мозку; спадкові неврологічні розлади

Т а б л и ц я 5
Шкала травматичної енцефалопатії (за B.D. Jordan, N.R. Relkin, L.D. Ravdin et al., 1997)

Симптоми	Бали
Рухові	
Норма	0
Легка дискоординація, дизартрія, паркінсонізм, розлади ходи чи пірамідні знаки	1
Помірна дискоординація, дизартрія, паркінсонізм, розлади ходи чи пірамідні знаки	2
Виражена дискоординація, дизартрія, паркінсонізм, розлади ходи чи пірамідні знаки	3
Пізнавальні	
Норма, MMSE (коротке дослідження психічного статусу) — 28—30 балів	0
Незначне зниження інтелектуально-мнестичних показників, незначні афатичні та астереогностичні порушення, MMSE — 20—27 балів	1
Помірне зниження інтелектуально-мнестичних показників, помірні афатичні та астереогностичні порушення, MMSE — 10—19 балів	2
Виражене зниження інтелектуально-мнестичних показників, виражені афатичні та астереогностичні порушення, MMSE < 9 балів	3
Поведінкові	
Норма	0
Легке хвилювання або агресія, галюцинації, дисфорія, тривоги, апатія, ейфорія, подразливість чи лабільність	1
Помірне хвилювання або агресія, галюцинації, дисфорія, тривоги, апатія, ейфорія, подразливість чи лабільність	2
Виражене хвилювання або агресія, галюцинації, дисфорія, тривоги, апатія, ейфорія, подразливість чи лабільність	3

вувати як нейрорадіологічний тест для оцінки боксера з підозрою на прояви травматичної енцефалопатії. Зміни, виявлені на SPECT, у боксерів можуть включати дефіцит кровотоку у лобній і скроневій частках [42].

У боксерів-любителів, як і у контрольній групі, не виявлено порушень регіонарного церебрального кровотоку, а у боксерів-професіоналів констатовано дифузне зниження регіонарного церебрального кровотоку, особливо в лобній частці [66]. Зниження кровотоку, ймовірно, пов'язане з травматичною енцефалопатією боксерів, розвитком деменції «*pugilistica*» і повторними струсами головного мозку [65].

За даними **реоенцефалографії**, у діючих боксерів вищої кваліфікації реєструють порушення церебральної мікроциркуляції та вазомоторної регуляції, що виявляються підвищеним тонусом артерій різного калібру, затrudненням венозного відтоку, особливо в басейні лівої каротидної артерії і у вертебро-базиллярному басейні [1].

При обстеженні боксерів-любителів, що включає загальний неврологічний огляд і **електроенцефалографічне дослідження** відразу і через 10—15 хв після поєдинку, можна не виявити патологічних змін навіть у випадках втрати свідомості [7, 46]. Зміни на EEG можуть з'явитися пізніше (через декілька годин і днів) після отриманої травми. В 37 % випадків у боксерів, які зазнали нокауту, виявлено зміни на EEG [13].

При травматичній енцефалопатії боксерів EEG може бути нормальною або можуть виявлятися неспецифічні знахідки, такі як зниження біоелек-

тричної активності мозку [65]. Частота змін на EEG серед боксерів з травматичною енцефалопатією мало відрізняється від такої у боксерів без клінічних проявів травматичної енцефалопатії.

Нейропсихологічне тестування

Нейропсихологічні тести мають важливе значення для оцінки стану боксера, використовуються для оцінки гострої ЧМТ, травматичної енцефалопатії, пізнавальної функції як у діючих боксерів-любителів і боксерів-професіоналів, так і у колишніх боксерів [10, 58, 64]. Проте використання нейропсихологічних тестів у боксерів пов'язано з методологічними проблемами [47].

Нейропсихологічне тестування може виявити наявність ЧМТ на ранніх стадіях у деяких випадках швидше, ніж за допомогою візуальних методик. Надійність нейропсихологічного тестування вивчали в різних дослідженнях [6, 18, 22, 26, 30, 44]. Показано, що чутливість нейропсихологічного тестування при оцінці гострої ЧМТ становить 75—87,5 %, специфічність — 77—90 % [19, 26, 29]. На думку S.H. Grindel et al. [26], гостру ЧМТ можна виявити за допомогою нейропсихологічного тестування, хоча в 25 % випадках діагноз ЧМТ вчасно не був встановлений. Нейропсихологічне тестування не можна використовувати для підтвердження рівня відновлення після перенесеної ЧМТ.

Відсутні дані про чутливість і специфічність нейропсихологічного тестування щодо виявлення травматичної енцефалопатії боксерів. Проте при використанні альтернативних методик нейропсихологічне тестування є цінним методом для ран-

ньої діагностики травматичної енцефалопатії боксерів. Нині в США нейропсихологічне тестування застосовують як рутинний метод діагностики в професійному спорті.

Генетичне тестування

Останніми роками триває пошук можливих маркерів неврологічного дефіциту в боксерів. У боксерів-професіоналів існує кореляційний зв'язок між погіршенням неврологічного стану і кількістю проведених поєдинків. Боксери, в яких виявлено алельний ген аполіпопротеїну E ε4 (APOE ε4), мають виражену тенденцію до розвитку неврологічного дефіциту [40]. Наявність цього гена є фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера [4, 8], а у носіїв цього гена наслідки гострої ЧМТ можуть бути значно серйознішими [32, 71]. Спортсмени, які є носіями APOE ε4 і перенесли гострі ЧМТ, мають набагато вищий ризик розвитку травматичної енцефалопатії. Скринінгове обстеження спортсменів контактних видів спорту корисне для виявлення гена APOE ε4, що дасть можливість ідентифікувати спортсменів підвищеної групи ризику [25, 50].

При вивченні зв'язку APOE ε4 і травматичної енцефалопатії виявлено, що наявність гена APOE ε4 пов'язана із збільшенням тяжкості перебігу травматичної енцефалопатії у боксерів з великим професійним досвідом [38].

Проведення генетичного тестування дає змогу прогнозувати можливість занять боксом спортсмена і ризик розвитку травматичної енцефалопатії боксерів.

Нейроспецифічні білки — маркери ураження головного мозку

До нейроспецифічних білків — маркерів ураження мозку і порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру — належать: S-100B протеїн, NSE (нейроспецифічна енолаза) — маркер пошкодження нейронів, GFAP (гліофібрилярний кислий протеїн) — маркер пошкодження астроглії [2], MBP (основний білок мієліну), альфа1- і альфа2-глікопротеїн, NCAM (нейрональні молекули клітинної

адгезії) [3]. Ці сполуки можуть виявлятися як у сироватці крові, так і в лікворі.

Найбільш вивченим біохімічним маркером, який пов'язаний з травмою мозку, є S-100B. Цей кальційзв'язаний протеїн у нормі міститься тільки в астрогліальних клітинах мозку. Під час ЧМТ він може проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр; підвищення рівня сироваткового S-100B спостерігають навіть після легкої ЧМТ [33]. У боксерів-любителів продемонстровано збільшення рівня S-100B після змагань, яке було пов'язано з пізнавальним дефіцитом і виражено корелювало з кількістю і тяжкістю ударів, отриманих боксером у голову [60]. Проте підвищення рівнів деяких сироваткових маркерів не обов'язково свідчить про перенесену ЧМТ, воно може мати місце, наприклад, під час тривалого бігу.

Час виявлення сироваткових маркерів є коротким, звичайно, якщо не було повторних травм, через це сироваткові маркери не підходять для визначення травматичної енцефалопатії і швидкої оцінки наслідків травми.

Профілактика травматичної енцефалопатії

Профілактика травматичної енцефалопатії полягає у ретельному медичному обстеженні і спостереженні за діючими боксерами боксерськими асоціаціями і федераціями. Необхідно виявляти боксерів з високим ризиком травматичної енцефалопатії (старшого віку, з тривалою професійною кар'єрою, з множинними струсами). Потрібно розробити детальнішу неврологічну шкалу оцінки для визначення несприятливих ефектів боксерської діяльності. При погіршенні неврологічного статусу боксер має бути усунений на тривалий час від активних занять спортом.

Необхідним є подальше дослідження потенційної генетичної схильності носіїв APOE генотипу до травматичної енцефалопатії. Потребує вивчення роль нейропротекторів і антиоксидантів у зменшенні тяжкості перебігу ЧМТ і запобіганні травматичній енцефалопатії.

Отже, аналіз джерел літератури засвідчив, що особливості ЧМТ у боксерів ще до кінця не вивчені.

Література

1. Поплавская Л.И. Состояние кровообращения и ликворной системы головного мозга у боксеров высшей квалификации в возрасте 18—28 лет // Физическое воспитание студентов творческих специальностей. — Харьков: ХХПИ, 2001. — С. 42—45.
2. Хижняк А.А., Лизогуб М.В. Нейроспецифические белки — перспективные маркеры поражения головного мозга при черепно-мозговой травме // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2006. — № 2. — С. 23—28.
3. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. — М.: Медицина, 2000. — 416 с.
4. Areza-Fegyveres R., Rosemberg S., Castro R.M. et al. Dementia pugilistica with clinical features of Alzheimer's disease // Arq. Neuropsiquiatr. — 2007. — Vol. 65. — P. 830—833.
5. Bailes J.E., Miele V.J. The science of sports medicine // Clin. Neurosurg. — 2004. — Vol. 51. — P. 91—101.
6. Barr W.B., McCrea M. Sensitivity and specificity of standardized neurocognitive testing immediately following sports concussion // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 2001. — Vol. 7. — P. 693—702.
7. Beaussart M., Beaussart-Boulange L. Experimental study of cerebral concussion in 123 amateur boxers, by clinical examination and EEG before and immediately after fights // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. — 1990. — Vol. 29. — P. 529—530.
8. Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, AD pathology, and the clinical expression of Alzheimer's disease // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 246—252.
9. Bledsoe G.H., Li G., Levy F. Injury risk in professional boxing // South Med. J. — 2005. — Vol. 98. — P. 994—998.
10. Bleiberg J., Cernich A.N., Cameron K. et al. Duration of cognitive impairment after sports concussion // Neurosurgery. — 2004. — Vol. 54. — P. 1073—1078.
11. Bodensteiner J.B., Schaefer G.B. Dementia pugilistica and cavum septi pellucidum: born to box // Sports Med. — 1997. — Vol. 24. — P. 361—365.

12. Bogdanoff B., Natter H.M. Incidence of cavum septum pellucidum adults: a sign of boxer's encephalopathy // *Neurology*.— 1989.— Vol. 39.— P. 991—992.
13. Busse E.W., Silverman A.J. Electroencephalographic changes in professional boxers // *JAMA*.— 1992.— Vol. 149.— P. 1522.
14. Butler R.J. Neuropsychological investigation of amateur boxers // *Br. J. Sports Med.*— 1994.— Vol. 28.— P. 187—190.
15. Cantu R.C. Athletic concussion: current understanding as of 2007 // *Neurosurgery*.— 2007.— Vol. 60.— P. 963—964.
16. Chappell M.H., Ulug A.M., Zhang L. et al. Distribution of microstructural damage in the brains of professional boxers: a diffusion MRI study // *J. Magn. Reson. Imaging*.— 2006.— Vol. 24.— P. 537—542.
17. Clausen H., McCrory P., Anderson V. The risk of chronic traumatic brain injury in professional boxing: change in exposure variables over the past century // *Br. J. Sports Med.*— 2005.— Vol. 39.— P. 661—664.
18. Collie A., Maruff P., Snyder P.J. et al. Cognitive testing in early phase clinical trials: outcome according to adverse event profile in a Phase I study // *Hum. Psychopharmacol.*— 2006.— Vol. 21.— P. 481—488.
19. Collins M.W., Iverson G.L., Lovell M.R. et al. On-field predictors of neuropsychological and symptom deficit following sports-related concussion // *Clin. J. Sport Med.*— 2003.— Vol. 13.— P. 222—229.
20. Constantoyannis C., Partheni M. Fatal head injury from boxing: a case report from Greece // *Br. J. Sports Med.*— 2004.— Vol. 38.— P. 78—79.
21. De Bruijn S.F., Keunen R.W. Brain injury in boxers and soccer players; an advisory report from the National Health Council of the Netherlands // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*— 2004.— Vol. 148.— P. 2209—2212.
22. Diaz-Arrastia R., Baxter V.K. Genetic factors in outcome after traumatic brain injury: what the human genome project can teach us about brain trauma // *J. Head Trauma Rehabil.*— 2006.— Vol. 21.— P. 361—374.
23. Elia J.C. Traumatic headache associated with the profession of boxing // *Headache*.— 1992.— V.2.— P. 138—146.
24. Gambrell R.C. Boxing: medical care in and out of the ring // *Curr. Sports Med. Rep.*— 2007.— Vol. 6.— P. 317—321.
25. Goodwin L. Dementia pugilistica // *J. Insur. Med.*— 2006.— Vol. 38.— P. 300—302.
26. Grindel S.H. The use, abuse, and future of neuropsychologic testing in mild traumatic brain injury // *Curr. Sports Med. Rep.*— 2006.— Vol. 5.— P. 9—14.
27. Guterman A., Smith R.W. Neurological sequelae of boxing // *Sports Med.*— 1987.— Vol. 4.— P. 194—210.
28. Haglund Y., Eriksson E. Does amateur boxing lead to chronic brain damage? A review of some recent investigations // *Am. J. Sports Med.*— 1993.— Vol. 21.— P. 97—109.
29. Hinton-Bayre A.D., Geffen G., Friis P. Presentation and mechanisms of concussion in professional Rugby League Football // *J. Sci. Med. Sport*.— 2004.— Vol. 7.— P. 400—404.
30. Hofman P.A. MR imaging, single-photon emission CT, and neurocognitive performance after mild traumatic brain injury // *Am. J. Neuroradiol.*— 2001.— Vol. 22.— P. 441—449.
31. Holbourn A.H.S. Mechanics of head injuries // *Lancet*.— 1993.— Vol. 23.— P. 438—441.
32. Houlden H., Greenwood R. Apolipoprotein E4 and traumatic brain injury // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2006.— Vol. 77.— P. 1106—1107.
33. Ingebrigtsen T., Muller K., Waterloo K. et al. Mild head injury // *J. Neurosurg.*— 2005.— Vol. 102.— P. 184.
34. Jordan B.D. Neurologic aspects of boxing // *Arch. Neurol.*— 1987.— Vol. 44.— P. 453—459.
35. Jordan B.D., Zimmerman R.D. Computed tomography and magnetic resonance imaging comparisons in boxers // *JAMA*.— 1990.— Vol. 263.— P. 1670—1674.
36. Jordan B.D., Jahre C., Hauser W.A. et al. Serial computed tomography in professional boxers // *J. Neuroimaging*.— 1992.— Vol. 2.— P. 181—185.
37. Jordan B.D. Epidemiology of brain injury in boxing. Medical aspects of boxing.— Boca Raton, FL: CRC Press, 1993.— P. 147—168.
38. Jordan B.D., Kanick A.B., Horwich M.S. et al. Apolipoprotein e4 and fatal cerebral amyloid angiopathy associated with dementia pugilistica // *Ann. Neurol.*— 1995.— Vol. 38.— P. 698—699.
39. Jordan B.D., Matser E., Zimmerman R.D. et al. Sparring and cognitive function in professional boxers // *Physician Sports Med.*— 1996.— Vol. 24.— P. 87—98.
40. Jordan B.D., Relkin N.R., Ravdin L.D. et al. Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing // *JAMA*.— 1997.— Vol. 278.— P. 136—140.
41. Jordan B.D. Genetic susceptibility to brain injury in sports: a role for genetic testing in athletes // *Physician. Sports. Med.*— 1998.— Vol. 26.— P. 25—26.
42. Jordan B.D., Dane S.D., Rowen A.J. et al. SPECT scanning in professional boxers // *J. Neuroimaging*.— 1999.— Vol. 9.— P. 59—60.
43. Katzman R. The prevalence and malignancy of Alzheimer disease: a major killer // *Alzheimers Dement.*— 2008.— Vol. 4.— P. 378—380.
44. Kesler S.R. SPECT, MR and quantitative MR imaging: correlates with neuropsychological and psychological outcome in traumatic brain injury // *Brain Inj.*— 2000.— Vol. 14.— P. 851—857.
45. Lampert P.W., Hardman J.M. Morphological changes in brains of boxers // *JAMA*.— 1984.— Vol. 251.— P. 2676—2679.
46. Larsson L.E. Functional electrical stimulation // *Scand. J. Rehabil. Med. Suppl.*— 1994.— Vol. 30.— P. 63—72.
47. Levin H.S., Jordan B.D. Neuropsychological assessment of brain injury in boxing. *Medical Aspects of Boxing*.— Boca Raton, FL: CRC Press, 1993.— P. 197—206.
48. Martland H.A.S. Punch drunk // *JAMA*.— 1928.— Vol. 91.— P. 1103—1107.
49. Mayeaux R., Ottoman R., Maestre G. et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein e4 in patients with Alzheimer's disease // *Neurology*.— 1995.— Vol. 45.— P. 555—557.
50. McCrory P. Boxing and the brain. Revisiting chronic traumatic encephalopathy // *Br. J. Sports Med.*— 2002.— Vol. 36.— P. 2.
51. McCrory P. Boxing and the risk of chronic brain injury // *BMJ*.— 2007.— Vol. 20.— P. 781—782.
52. McCrory P., Zazryn T., Cameron P. The evidence for chronic traumatic encephalopathy in boxing // *Sports Med.*— 2007.— Vol. 37.— P. 467—476.
53. McIntosh A.S., McCrory P. Preventing head and neck injury // *Br. J. Sports Med.*— 2005.— Vol. 39.— P. 314—318.
54. Miele V.J., Bailes J.E., Cantu R.C., Rabb C.H. Subdural hematomas in boxing: the spectrum of consequences // *Neurosurgical Focus*.— 2006.— Vol. 21.— P. 1—6.
55. Miele V.J., Bailes J.E. Objectifying when to halt a boxing match: a video analysis of fatalities // *Neurosurgery*.— 2007.— Vol. 60.— P. 307—315.
56. Miele V.J., Carson L., Carr A., Bailes J.E. Acute on chronic subdural hematoma in a female boxer: a case report // *Med. Sci. Sports Exerc.*— 2004.— Vol. 36.— P. 1852—1855.
57. Millsbaugh J.A. Dementia pugilistica // *United States Nowal Bulletin*.— 1937.— Vol. 32.— P. 297—302.
58. Moriarty J., Collie A., Olson D., Buchanan J., Leary P., McStephen M., McCrory P. A prospective controlled study of cognitive function during an amateur boxing tournament // *Neurology*.— 2004.— Vol. 62.— P. 1497—1502.
59. Mortimer J.A., French L.R., Hutton J.T. et al. Head injury as a risk-factor for Alzheimer's disease // *Neurology*.— 1985.— Vol. 35.— P. 264—267.
60. Otto M., Holthusen S., Bahn E. et al. Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein // *Int. J. Sports Med.*— 2000.— Vol. 21.— P. 551—555.
61. Pearce J.M. Some observations on the septum pellucidum // *Eur. Neurol.*— 2008.— Vol. 59.— P. 332—334.
62. Pittella J.E., Gusmao S. Cleft cavum of the septum pellucidum in victims of fatal road traffic accidents: a distinct type of cavum associated with severe diffuse axonal injury // *Surg. Neurol.*— 2005.— Vol. 63.— P. 30—34.
63. Porter M., O'Brien M. Incidence and severity of injuries resulting from amateur boxing in Ireland // *Clin. J. Sport Med.*— 1996.— Vol. 6.— P. 97—101.
64. Porter M.D. A 9-year controlled prospective neuropsychologic assessment of amateur boxing // *Clin. J. Sport Med.*— 2003.— Vol. 13.— P. 339—352.
65. Roberts A.H. Brain damage in boxers.— London: Pittman Medical Scientific Publishing, 1969.— 219 p.
66. Rodriguez G., Vitali P., Nobili F. Long-term effects of boxing and judo-choking techniques on brain function // *Ital. J. Neurol. Sci.*— 1998.— Vol. 19.— P. 367—372.
67. Ross R.J., Cole M., Thompson J.S. et al. Boxers-computed tomography, EEG and neurosurgical evaluation // *JAMA*.— 1983.— Vol. 249.— P. 211—213.
68. Ross R.J., Casson I.R., Siegel O. et al. Boxing injuries: neurologic, radiologic, and neuropsychologic evaluation // *Clin. Sports Med.*— 1987.— Vol. 6.— P. 41—51.
69. Ross R.T., Ochsner Jr. Acute intracranial boxing-related injuries in U.S. Marine Corps recruits: report of two cases // *Mil. Med.*— 1999.— Vol. 164.— P. 68—70.

70. Smith C., Graham D.I., Murray L.S. et al. Association of APOE e4 and cerebrovascular pathology in traumatic brain injury // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2006.— Vol. 77.— P. 363—366.
71. Teasdale G.M., Murray G.D., Nicoll J.A. The association between APOE epsilon4, age and outcome after head injury: a prospective cohort study // *Brain.*— 2005.— Vol. 128.— P. 2556—2561.
72. Tommasone B.A., Valovich McLeod T.C. Contact sport concussion incidence // *J. Athl. Train.*— 2006.— Vol. 41.— P. 470—472.
73. Townend W.J., Guy M.J., Pani M.A. et al. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2002.— Vol. 73.— P. 542—546.
74. Unterharnscheidt F. About boxing: review of historical and medical aspects // *Tex. Rep. Biol. Med.*— 1970.— Vol. 28.— P. 421—495.
75. Unterharnscheidt F. A neurologist's reflections on boxing. V. Conclude remarks // *Rev. Neurol.*— 1995.— Vol. 23.— P. 1027—1032.
76. Unterharnscheidt F., Taylor-Unterharnscheidt J. Boxing medical aspects.— Elsevier Science Ltd, 2003.— 796 p.
77. Viano D.C., Casson I.R., Pellman E.J. et al. Concussion in professional football: comparison with boxing head impacts — part 10 // *Neurosurgery.*— 2005.— Vol. 57.— P. 1154—1172.
78. Weber J.T. Experimental models of repetitive brain injuries // *Prog. Brain Res.*— 2007.— Vol. 161.— P. 253—261.
79. Whiting W.C., Gregor R.J., Finerman G.A. Kinematic analysis of human upper extremity movements in boxing // *Am. J. Sports. Med.*— 1988.— Vol. 16.— P. 130—136.
80. Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of «mild cognitive impairment» and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria // *Int. Psychogeriatr.*— 1992.— Vol. 4.— P. 203—219.
81. Zazryn T.R., McCrory P.R., Cameron P.A. Neurologic injuries in boxing and other combat sports // *Neurol. Clin.*— 2008.— Vol. 26.— P. 257—270.
82. Zhang L. Increased diffusion in the brain of professional boxers: a preclinical sign of traumatic brain injury // *AJNR.*— 2003.— Vol. 24.— P. 52—57.
83. Zhang L., Heier L.A., Zimmerman R.D. et al. Diffusion anisotropy changes in the brains of professional boxers // *AJNR.*— 2006.— Vol. 27.— P. 2000—2004.

Н.Е. ПОЛИЩУК, А.В. МУРАВСКИЙ

Черепно-мозговая травма у боксеров

Обобщены данные об особенностях черепно-мозговой травмы у боксеров. Основное внимание уделено биомеханическим особенностям, клиническим проявлениям, данным дополнительных методов исследования острой черепно-мозговой и хронической травмы мозга у данной категории спортсменов. Рассматриваются результаты генетического тестирования, которые позволяют прогнозировать возможность и безопасность занятий боксом как на профессиональном, так и на любительском уровне.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, боксер, клиника, диагностика, генетическое тестирование.

M.E. POLISHCHUK, A.V. MURAVSKY

Boxers brain injury

The review summarizes the literature data on the characteristics of boxers brain injury. Biomechanics features, clinical manifestations, information of additional methods of research of acute brain injury and chronic brain injury at this category of people are considered. The results of the genetic testing, which enable to forecast possibility and safety of boxing both on professional and on amateur levels, are investigated.

Key words: brain injury, boxer, clinic, diagnostics, genetic testing.



І.В. ЛУШНІКОВА

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Модулююча дія міметика нейрональної молекули клітинної адгезії на нейрони гіпокампа в умовах моделювання ішемічного ураження *in vitro*

Мета — вивчення структурних змін нейронів культивованих зрізів гіпокампа під дією пептиду FGL, міметика нейрональних молекул клітинної адгезії (NCAM), в умовах короткотривалої киснево-глюкозної депривації (КГД).

Матеріали і методи. Експерименти проведені на культивованих зрізах гіпокампа. Для моделювання ішемічного ушкодження використовували 10-хвилинну КГД. Гіпокампальні клітини тестували після 4 год нормоксичної реоксигенації. FGL додавали до культурального середовища за 24 год до КГД. Морфологічну оцінку стану тіл CA1 нейронів проводили на напівтонких зрізах за допомогою світлової мікроскопії. Визначали кількість нормальних, конденсованих та набряклих клітин. Ультратонкі зрізи та електронну мікроскопію використовували для аналізу загальної кількості синаптичних контактів та співвідношення простих, перфорованих та множинних синапсів.

Результати. Мікроскопічний аналіз напівтонких зрізів органотипових культур гіпокампа засвідчив, що 10-хвилинна КГД та реоксигенація призводять до ушкодження частини CA1 нейронів, при цьому значно збільшується кількість конденсованих клітин та меншою мірою — кількість набряклих клітин. Виявлено зменшення загальної кількості синаптичних контактів та одночасне збільшення кількості перфорованих і множинних синапсів, що свідчить про наявність в умовах КГД істотних пластичних змін нейронів та активацію синапсів. Наявність у культуральному середовищі FGL значною мірою запобігала синаптичній дестабілізації та деструкції клітин.

Висновки. Розвиток ушкодження клітин після короткотривалої КГД супроводжується істотними морфологічними змінами у CA1 зоні гіпокампа. Виявлено якісні та кількісні зміни у структурі нейронів та синапсів. Пептид FGL значною мірою перешкоджає дестабілізуючим та руйнівним процесам при КГД, що свідчить про істотний внесок NCAM у підтримку гомеостазу клітин в умовах ішемічного ушкодження.

Ключові слова: культивовані зрізи гіпокампа, киснево-глюкозна депривація, нейрональні молекули клітинної адгезії.

Одним із ключових чинників, що впливають на морфогенез та пластичність нервової тканини у нормальних умовах та при патології, є нейрональні молекули клітинної адгезії (NCAM, від англ. neural cell adhesion molecule). NCAM — це багатофункціональний глікопротеїн плазматичної мембрани нейронів та гліальних клітин. Позаклітинний домен NCAM бере участь у гомофільному (взаємодія NCAM однієї клітини з NCAM іншої клітини) і гетерофільному (взаємодія NCAM з іншими протеїнами) зв'язуванні, що значною мірою зумовлює міжклітинні взаємодії, синаптогенез і залежну від функціонування синаптичну пластичність [2, 17]. Синтезовано штучні

пептиди, які повторюють послідовність амінокислот, подібну до такої частини молекули NCAM, та імітують різні типи зв'язування цієї молекули. Показано їхній стимулюючий вплив на нейритогенез, синаптогенез та активність синапсів у первинній культурі гіпокампальних нейронів. Виявлено, що один з таких пептидів — FGL, який складається з 15 амінокислот і є міметиком гетерофільного зв'язування NCAM з FGF-рецепторами — запобігає зниженню активності та життєздатності нейронів в умовах киснево-глюкозної депривації (КГД) [12, 13, 23]. Проведені численні дослідження *in vivo*, які виявили модулюючу роль NCAM у навчанні та пам'яті, значний внесок синап-

тичної пластичності у цих процесах [4, 9, 10, 15, 18, 19, 21]. Даних щодо впливу NCAM на структурні перебудови нервових клітин під час розвитку патології, зокрема при ішемічному ушкодженні, немає. Особливий інтерес становить вивчення морфологічних змін CA1 нейронів гіпокампа, які є найчутливішими до ішемії мозку [15, 20].

Мета дослідження — оцінка структурних змін пірамідних нейронів та синапсів CA1 зони культивованих зрізів гіпокампа під дією FGL в умовах короткотривалої КГД.

Матеріали і методи

Для отримання зрізів гіпокампа використовували 7-денних щурів. За допомогою автоматичного чоппера («McIlwain», Велика Британія) робили зрізи товщиною 350—400 мкм. Культивування зрізів проводили на напівпроникних мембранах, розташованих у 6-лункових планшетах на межі газового (суміш атмосферного повітря з 5 % CO₂) та рідкого середовища (50 % MEM, 25 % збалансованого сольового розчину Хенкса, 25 % інактивованої кінської сироватки, pH 7,3) при температурі +35 °С. Середовище культивування замінювали на другий день інкубації і далі двічі на тиждень [24]. Після 12—14 днів стан культур стабілізувався, і вони стали придатними до експериментів.

Для моделювання ішемічних умов використовували КГД у спеціальній камері, де газове середовище містило 95 % N₂ і 5 % CO₂, а рідке середовище — HBSS, 12,5 ммоль Hepes, 15 ммоль D-сахарози замість глюкози. Всі реактиви були виробництва «Sigma». Температуру підтримували на рівні +35 °С. Тривалість КГД становила 10 хв, після чого зрізи двічі відмивали і культивували у нормальних умовах протягом 4 год (нормоксична реоксигенація).

Синтетичний пептид FGL («Protein Lab», Данія), який повторює фрагмент молекули NCAM, додавали до культурального середовища у концентрації 20 мкг/мл за 24 год до КГД. Контрольні зрізи не піддавали обробці.

Для морфологічної оцінки культивовані зрізи, зафіксовані у суміші 2,5 % формальдегіду та 2,5 % глютаральдегіду, поміщали в епоксидну смолу за загальноприйнятою методикою [8]. Напівтонкі зрізи (1—2 мкм завтовшки) забарвлювали метиленовим синім. Пірамідні клітини CA1 зони, розташовані у межах прямокутної зони фіксованого розміру, аналізували за допомогою світлового мікроскопа (збільшення 200). Підраховували кількість нормальних, конденсованих та набряклих клітин.

Ультратонкі зрізи (40—50 нм завтовшки), контрастовані ураніл-ацетатом та нітратом свинцю, аналізували за допомогою електронного мікроскопа «JEM100-CX». Оцінювали загальну кількість асиметричних синапсів та співвідношення простих, перфорованих та множинних синаптичних контактів. Синапси підраховували у межах CA1 зони гіпокампа фіксованого розміру (50 мкм²).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica («StatSoft», США). Цифрові дані представлені як середнє ± стандартна похибка середнього. Вибірки порівнювали, використовуючи t-критерій Стьюдента. Вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Об'єктом дослідження були культивовані зрізи гіпокампа, які на момент проведення експерименту (12—14-та доба) повністю відновлювали свою життєздатність, зберігаючи при цьому первісну типovu топографію клітинних шарів гіпокампа, а нейрони CA1 зони мали традиційну пірамідну форму. Ультроструктурний аналіз зрізів засвідчив цілісність міжклітинних зв'язків та синаптичної організації.

КГД імітувала умови, аналогічні до тих, що спостерігають при ішемії мозку, тобто нестачу кисню та глюкози. У попередніх дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було показано, що короткотривала депривація та подальша реоксигенація призводять до значних структурних перебудов, які мають віддалений характер [2, 3, 11, 14, 16]. Така модель дає змогу простежити динаміку морфологічних змін, що характеризують розвиток ішемічного ушкодження клітин гіпокампа, детальніше аналізувати особливості і механізми реакції нервових клітин на дефіцит кисню та глюкози і здійснювати дослідження з пошуку засобів запобігання деструктивним змінам.

Мікроскопічний аналіз напівтонких зрізів органотипових культур гіпокампа засвідчив, що 10-хвилинна КГД та реоксигенація призводять до ушкодження CA1 нейронів (рис. 1), що виявляється конденсацією ядра і цитоплазми та/або загальною набряклістю клітин. Спостерігається значне збільшення кількості конденсованих клітин, зростання кількості набряклих клітин було менш вираженим (рис. 2). Такі зміни свідчать, що в нашій експериментальній моделі переважають процеси апоптозу ушкоджених клітин, для яких характерна конденсація ядра та цитоплазми, а не некрозу, коли відбувається порушення цілісності мембрани і набухання клітин [7, 15, 20].

Для виявлення впливу NCAM на процес розвитку ушкодження CA1 нейронів у органотиповій культурі гіпокампа використовували синтетичний пептид FGL, агоніст FGF-рецепторів, які ініціюють виникнення численних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Наявність у культуральному середовищі FGL значною мірою запобігала ушкодженню нейронів, достовірно зменшуючи відсоток як конденсованих, так і набряклих клітин щодо їх кількості при КГД (див. рис. 1, 2).

Ураховуючи віддалений характер ефектів КГД, які спостерігаються в експериментальних умовах, можна передбачити, що вони здебільшого пов'язані зі змінами у білковому синтезі, зокрема в синтезі NCAM, та виявляються структурними трансформаціями нейронів. У літературі є багато даних

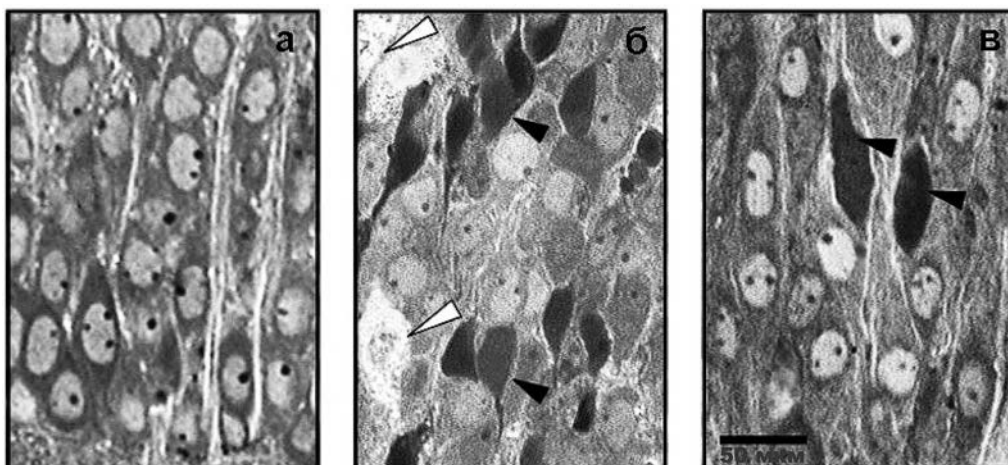


Рис. 1. Структурні зміни СА1 нейронів культивованих зрізів гіпокампа: а — контроль, б — КГД + 4 год, в — FGL / КГД + 4 год. Чорними стрілками позначено конденсовані нейрони, білими — набряклі

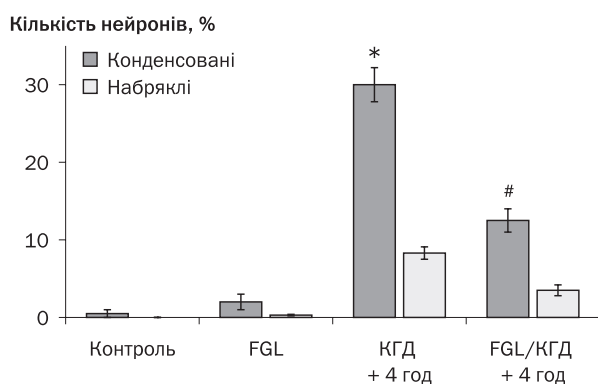


Рис. 2. Вплив FGL на кількість конденсованих та набряклих СА1 нейронів культивованих зрізів гіпокампа за нормальних умов та після КГД (10 хв) і реоксигенації (4 год): * щодо контролю, # щодо КГД

про ключову роль NCAM у міжклітинних взаємодіях і передачі сигналів через синапси, які зазнають істотних змін в умовах патології і зокрема при ішемії мозку [1, 2, 3, 14, 15]. Є відомості про участь адгезивних молекул у синаптогенезі та важливу роль комплексу NCAM-PSA (полісіалової кислоти) у цьому процесі [6, 18, 22]. Показано вплив функціональних структурних перебудов на синаптичну збудливість, що зумовлює зміни швидкості передачі сигналів від клітини до клітини. Є дані, що міметик NCAM, FGL, зв'язуючись з FGF-рецепторами, запобігає зниженню синаптичної і метаболічної активності та життєздатності культивованих нейронів в умовах КГД через запуск низки молекулярних механізмів, які відповідальні за підтримку гомеостазу та функціонування або розвиток ушкодження і загибель клітин [12, 13, 23]. При введенні FGL виявлено істотні структурні синаптичні перебудови у гіпокампі, які відбуваються як у пресинаптичних терміналях, так і у постсинаптичних шипиках. На молодих та старих щурах показано значне збільшення кількості шипиків грибоподібної форми з перфорованою постсинаптичною щільністю, що свідчить

про більшу ефективність збудливих синапсів, які переважно поширені у гіпокампі, оскільки на цих структурах утворюються додаткові AMPA- та NMDA-рецептори [5, 9, 10, 19]. В експериментах *in vivo* та *in vitro* ішемічне ушкодження призводило до зниження пресинаптичної активності. У терміналях відбувався перерозподіл везикул та знижувалася швидкість вивільнення з них медіатора. Присутність пептиду FGL запобігала негативним проявам, які виникали внаслідок нестачі кисню та глюкози. Наведене вище свідчить про те, що NCAM значною мірою модулює синаптичну пластичність і зумовлює морфологічні та функціональні зміни нейронів гіпокампа в умовах ішемії. Становить інтерес визначення ультраструктурних перебудов в умовах моделювання ішемічного ушкодження та при дії FGL, що і стало предметом нашого дослідження.

Аналізували кількісні морфологічні показники збудливих асиметричних синапсів СА1 зони stratum radiatum культивованих зрізів гіпокампа, які у цій зоні найбільш поширені. Розрізняють три типи синаптичних контактів: прості, перфоровані та множинні (рис. 3). Прості синапси характеризуються суцільною постсинаптичною щільністю, перфоровані — переривчастою, множинні — це випадки, коли до однієї терміналі підходить декілька постсинаптичних шипиків. Виявлено, що короткотривала КГД та реоксигенація (4 год) призводили до значних змін у кількості та якості синапсів. Зокрема зменшувалася щодо контролю їхня загальна кількість на одиницю площі (рис. 4) і збільшувалася кількість перфорованих та множинних, що свідчить про активацію пластичних змін у синапсах (рис. 5). Можливо, перерозподіл синаптичних контактів на користь перфорованих компенсує відсутність необхідної для передачі інформації кількості синапсів в умовах, які впливають на загальний метаболізм нейронів. Наявність у середовищі культивування міметика NCAM запобігала дестабілізації синапсів в умовах КГД, що свідчить про істотну роль цього чинника у підтримці життєздатності нейронів та їх-

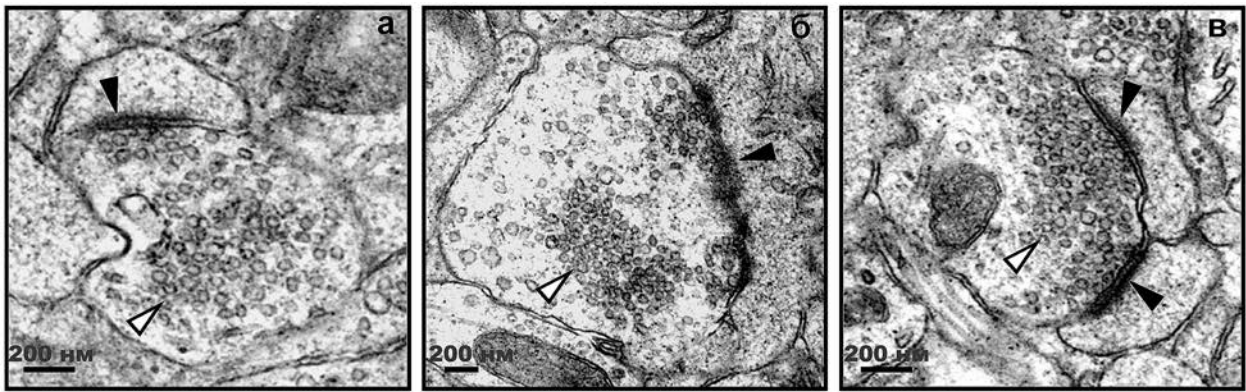


Рис. 3. Електроннограми СА1 зони *stratum radiatum* культивованих зрізів гіпокампа. Фрагменти нейрополя з різними типами синапсів: а — простий, б — перфорований, в — множинний. Чорними стрілками позначено постсинаптичну щільність, білими — синаптичні везикули

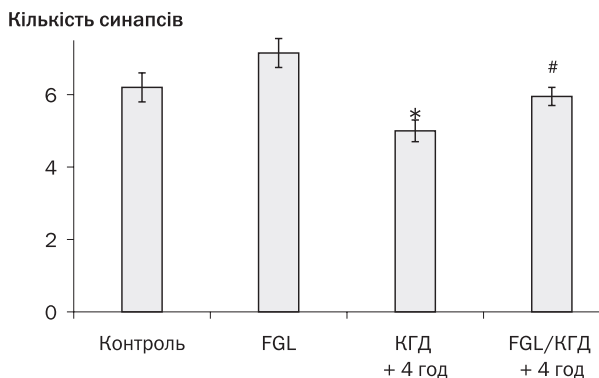


Рис. 4. Вплив FGL на кількість синапсів на одиницю площі *stratum radiatum* СА1 зони культивованих зрізів гіпокампа за нормальних умов та після КГД (10 хв) і реоксигенації (4 год): * щодо контролю, # щодо КГД

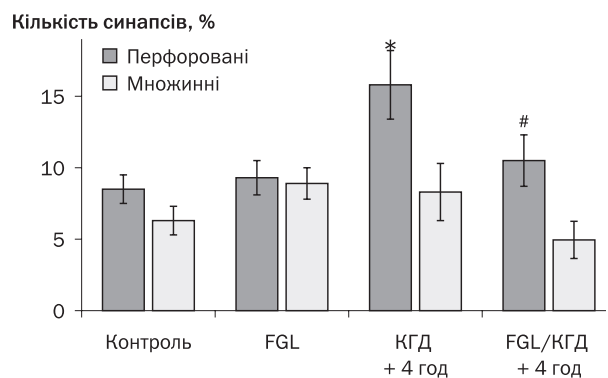


Рис. 5. Вплив FGL на кількість перфорованих та множинних синапсів СА1 зони *stratum radiatum* культивованих зрізів гіпокампа за нормальних умов та після КГД (10 хв) і реоксигенації (4 год): * щодо контролю, # щодо КГД

ньої синаптичної активності в умовах патологічних впливів, зокрема, у разі нестачі кисню та глюкози. Отримані дані свідчать, що наявність пептиду FGL за нормальних умов зумовлює збільшення кількості синапсів, за рахунок множинних. Це свідчить про підвищення збудливості нейронів та прискорення передачі сигналів, що підтверджує важливу участь NCAM у процесах навчання і пам'яті.

Висновки

Таким чином, розвиток ушкодження клітин після КГД супроводжується істотними морфологічними

змінами у СА1 зоні гіпокампа. Виявлено якісні та кількісні зміни у структурі нейронів та синапсів щодо контролю. Отримані дані підтверджують, що важливим чинником, який бере участь у забезпеченні життєздатності клітин та синаптичної активності в умовах КГД, є молекули клітинної адгезії. Вони сприяють передачі сигналів та стійкості нейронів до патологічного впливу. Пептид FGL, міметик гомофільного зв'язування NCAM, запобігав дестабілізації синаптичних контактів і деструкції нейронів, що свідчить про істотний внесок NCAM у підтримку гомеостазу клітин при ішемічному ушкодженні.

Література

1. Лушнікова І.В., Никоненко І.Р., Никоненко О.Г., Скибо Г.Г. Просторовий розподіл везикул у синапсах зони СА1 гіпокампа в умовах викликані довготривалої потенціації *in vitro* // Фізіол. журн.— 2008.— Т. 54, № 1.— С. 35—44.
2. Никоненко О.Г., Скибо Г.Г. Роль молекул клітинної адгезії у модуляції синаптичної активності // Фізіол. журн.— 2007.— Т. 53, № 2.— С. 69—76.
3. Скибо Г.Г., Коваленко Т.М., Осадченко І.О. та ін. Структурні зміни в гіпокампі при експериментальній ішемії мозку // Укр. невролог. журн.— 2006.— Т. 1, № 1.— С. 86—92.

4. Bourne J., Harris K.M. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? // *Current Opinion in Neurobiology.*— 2007.— Vol. 17, N 3.— P. 381—386.
5. Cambon K., Hansen S.M., Venero C. et al. A synthetic neural cell adhesion molecule mimetic peptide promotes synaptogenesis, enhances presynaptic function, and facilitates memory consolidation // *J. Neurosci.*— 2004.— Vol. 24, N 17.— P. 4197—4204.
6. Dityatev A., Dityateva G., Sytnyk V. et al. Polysialylated neural cell adhesion molecule promotes remodeling and formation of hippocampal synapses // *J. Neurosci.*— 2004.— Vol. 24, N 42.— P. 9372—9382.

7. Edinger A.L., Thompson C.B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy // *Curr. Opin. Cell Biol.*— 2004.— Vol. 16, N 6.— P. 663—669.
8. Fedoroff S., Richardson A. *Protocols for neural cell culture.*— Totowa, New Jersey: Humana Press, 2001.— P. 13—27.
9. Ganeshina O., Berry R.W., Petralia R.S. et al. Differences in the expression of AMPA and NMDA receptors between axospinous perforated and nonperforated synapses are related to the configuration and size of postsynaptic densities // *J. Comp. Neurol.*— 2004.— Vol. 468, N 1.— P. 86—95.
10. Ganeshina O., Berry R.W., Petralia R.S. et al. Synapses with a segmented, completely partitioned postsynaptic density express more AMPA receptors than other axospinous junctions // *Neurosci.*— 2004.— Vol. 125, N 3.— P. 615—623.
11. Jourdain P., Nikonenko I., Alberi S., Muller D. Remodeling of hippocampal synaptic networks by a brief anoxia-hypoglycemia // *J. Neurosci.*— 2002.— Vol. 22, N 8.— P. 3108—3116.
12. Kiryushko D., Kofoed T., Skladchikova G. et al. synthetic peptide ligand of NCAM, C3d, promotes neuritogenesis and synaptogenesis and modulates presynaptic functions in primary cultures of rat hippocampal neurons // *J. Biol. Chem.*— 2003.— Vol. 278, N 14.— P. 12325—12334.
13. Kiselyov V.V., Skladchikova G., Hinsby A.M. et al. Structural basis for a direct interaction between FGFR1 and NCAM and evidence for a regulatory role of ATP // *Structure.*— 2003.— Vol. 11, N 6.— P. 691—701.
14. Kovalenko T., Osadchenko I., Nikonenko A. et al. Ischemia-induced modifications in hippocampal CA1 stratum radiatum excitatory synapses // *Hippocampus.*— 2006.— Vol. 16, N 10.— P. 814—825.
15. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons // *Physiological Reviews.*— 1999.— Vol. 79, N 4.— P. 1431—1568.
16. Lushnikova I.V., Voronin K.Y., Malyarevskyy P.Y., Skibo G.G. Morphological and functional changes in rat hippocampal slice cultures after short-term oxygen-glucose deprivation // *J. Cell. Mol. Med.*— 2004.— Vol. 8, N 2.— P. 241—248.
17. Marrone D.F., LeBoutillier J.C., Petit T.L. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus // *Brain Res.*— 2004.— Vol. 1005, N 1—2.— P. 124—136.
18. Muller D., Wang C., Skibo G. et al. PSA-NCAM is required for activity-induced synaptic plasticity // *Neuron.*— 1996.— Vol. 17, N 3.— P. 413—422.
19. Nicholson D.A., Trana R., Katz Y. et al. Distance-dependent differences in synapse number and AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons // *Neuron.*— 2006.— Vol. 50, N 3.— P. 431—442.
20. Noraberg J., Kristensen B.W., Zimmer J. Markers for neuronal degeneration in organotypic slice cultures // *Brain Res. Protoc.*— 1999.— Vol. 3, N 3.— P. 278—290.
21. Popov V.I., Medvedev N.I., Kraev I.V. et al. A cell adhesion molecule mimetic, FGL peptide, induces alterations in synapse and dendritic spine structure in the dentate gyrus of aged rats: a three-dimensional ultrastructural study // *Eur. J. Neurosci.*— 2008.— Vol. 27, N 2.— P. 301—314.
22. Schuster T., Stalder M. et al. Immunoelectron microscopic localization of the neural recognition molecules L1, NCAM, and its isoform NCAM180, the NCAM-associated polysialic acid, beta1 integrin and the extracellular matrix molecule tenascin-R in synapses of the adult rat hippocampus // *J. Neurobiol.*— 2001.— Vol. 49, N 2.— P. 142—158.
23. Skibo G.G., Lushnikova I.V., Voronin K.Y. et al. A synthetic NCAM-derived peptide, FGL, protects hippocampal neurons from ischemic insult both in vitro and in vivo // *Eur. J. Neurosci.*— 2005.— Vol. 22, N 7.— P. 1589—1596.
24. Stoppini L., Buchs P.A., Muller D. A simple method for organotypic cultures of nervous tissue // *J. Neurosci. Methods.*— 1991.— Vol. 37, N 2.— P. 173—182.

І.В. ЛУШНИКОВА

Модулюючеє действие миметика нейрональної молекулы кліточної адгезії на нейрони гіпокампа в умовах моделювання ішемічного пошкодження *in vitro*

Цель — изучение структурных изменений нейронов культивированных срезов гиппокампа под действием пептида FGL, миметика нейрональных молекул клеточной адгезии (NCAM), в условиях краткосрочной кислород-глюкозной депривации (КГД).

Материалы и методы. Эксперименты проведены на культивированных срезах гиппокампа. Для моделирования ишемического повреждения использовали 10-минутную КГД. Гиппокампаальные клетки тестировали после 4 ч нормоксической реоксигенации. FGL вносили в культуральную среду за 24 ч до КГД. Морфологическую оценку состояния тел CA1 нейронов проводили на полутонких срезах с помощью световой микроскопии. Определяли количество нормальных, конденсированных и набухших клеток. Ультратонкие срезы и электронную микроскопию использовали для анализа общего количества синаптических контактов и соотношения простых, перфорированных и множественных синапсов.

Результаты. Микроскопический анализ полутонких срезов органотипических культур гиппокампа показал, что 10-минутная КГД и последующая за ней реоксигенация приводят к повреждению части CA1 нейронов, при этом значительно увеличивалось количество конденсированных клеток и в меньшей степени — количество набухших клеток. Выявлено уменьшение общего количества синаптических контактов и одновременное увеличение количества перфорированных и множественных синапсов, что свидетельствует о наличии в условиях КГД существенных пластических изменений и активации синапсов. Наличие в культуральной среде FGL в значительной мере предотвращало синаптическую дестабилизацию и деструкцию клеток.

Выводы. Развитие повреждения клеток после краткосрочной КГД сопровождается существенными морфологическими изменениями в CA1 зоне гиппокампа. Выявлены качественные и количественные изменения в структуре нейронов и синапсов. Пептид FGL в значительной степени предотвращает дестабилизирующие и разрушительные процессы при КГД, что свидетельствует о существенном вкладе NCAM в поддержание гомеостаза клеток в условиях ишемического повреждения.

Ключевые слова: культивируемые срезы гиппокампа, кислород-глюкозная депривация, нейрональные молекулы клеточной адгезии.

I.V. LUSHNIKOVA

The modulation by neuronal cell adhesion molecule mimetic of hippocampal neurons under modeling of ischemia damage in vitro

Object – to study the effects of FGL peptide (NCAM mimetic) on the structure of neurons in hippocampal slice cultures after oxygen-glucose deprivation.

Methods and subjects. The experiments were carried out with hippocampal slice cultures. To simulate ischemic conditions the oxygen-glucose deprivation was used. The cells were tested 4h after normoxic reoxygenation. FGL was added to the cultures 24 h before OGD. Semithin sections and light microscopy were used for the test of CA1 neural bodies. The number of normal, condensed and swollen pyramidal cells were analyzed. Ultrathin sections and electron microscopy were used for the test of the total synapses number and the ratio of single, perforated and multiple synapses.

Results. Microscopical analysis of the slices showed that 10-min OGD and following reoxygenation cause the increase of condensed and swollen CA1 pyramidal cells number. Decreasing of the total number of synapses and simultaneous increasing of the relative number of perforated and multiple synapses was revealed. Treatment with FGL was found to increase the total number of synapses in normal slices and essentially prevent OGD effects.

Conclusions. Short-term OGD leads to significant morphological changes and cell damage of hippocampal CA1 neurons. The qualitative and quantitative changes of neuronal and synaptic structure were shown. FGL considerably prevents the destabilization and destruction of neurons.

Key words: hippocampal slice cultures, oxygen-glucose deprivation, neuronal cell adhesion molecule.



В.И. ЦЫМБАЛЮК, А.Т. НОСОВ, А.П. ЭНГЛЕЗИ

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

НИИ травматологии и ортопедии Донецкого
национального медицинского университета
им. Максима Горького

Использование магнитной стимуляции совместно с фармакологическими и биологическими методами нейропротекции при экспериментальном ушибе головного мозга

Часть 1. Исследование ионного, прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, степени гидратации мозговой ткани

Цель — исследование нейропротекторных свойств низкочастотного переменного магнитного поля при применении совместно с фармакологическими и биологическими факторами нейропротекции в динамике послеоперационного периода хирургической обработки (ХО) очагов экспериментальной деструкции головного мозга.

Материалы и методы. Исследование проведено на 280 лабораторных мышах. Экспериментальные опытные группы животных: 1) сочетанное применение ХО и низкочастотного переменного магнитного поля (ХО + Н_А) (45 мышей); 2) ХО + схема медикаментов (СМ) + Н_А (45); 3) ХО + трансплантация эмбриональной нервной ткани (ТЭНТ) + Н_А (45); 4) ХО + нейротрофин + Н_А (45 мышей). Группы делили на три подгруппы (по 15 животных в каждой), в зависимости от экспериментальных сроков — 7, 14 и 30 суток. Данные, полученные в экспериментальных группах, анализировали относительно контрольных групп: 1) группа интактных мышей (10 животных); 2) группа животных, которым проведена ХО путем отмывания мозгового детрита (45); 3) группа животных с экспериментальным очагом деструкции головного мозга (45).

Результаты. Показана нейропротекторная роль низкочастотного магнитного поля в послеоперационный период после хирургической обработки очагов экспериментальной деструкции головного мозга. Применение магнитного поля изолированно и совместно с биологическими факторами нейропротекции способствовало активации нейропротекторных процессов за счет снижения перекисных процессов и нормализации гидратации перифокальной зоны. Комбинированное применение переменного магнитного поля с медикаментозной терапией — процесс двухфотонный: альтерация и собственно нейропротекция.

Выводы. ХО очага деструкции нервной ткани активирует санагенетические механизмы комплексной нейропротекции в послеоперационном периоде за счет снижения активности процессов перекисного окисления липидов, эксайтотоксичности и нормализации степени гидратации нервной ткани. При изолированном применении магнитостимуляции в ранний послеоперационный период отмечено восстановление синаптической проводимости, нормализация степени гидратации травмированной нервной ткани. При сочетанном применении магнитостимуляции и экспериментальной медикаментозной терапии после первичного роста вторичных продуктов перекисного окисления липидов отмечен мощный нейропротекторный эффект на вторую и четвертую недели послеоперационного периода в виде нормализации гидратации нервной ткани, антиперекисного эффекта. При сочетанном применении магнитостимуляции и ТЭНТ, нейротрофинов и переменного магнитного поля отмечен выраженный нейропротекторный эффект в первые две недели послеоперационного периода в виде мощного антиперекисного эффекта.

Ключевые слова: хирургическая обработка, переменное магнитное поле.

В последнее время в нейробиологии возрос интерес к слабым низкочастотным переменным магнитным полям (H_A) как к терапевтическому средству, поскольку H_A является неинвазивным средством, а значит, не наносит дополнительной травмы, как, например, вживление электродов при электростимуляции. В работах [6, 12] показано, что использование H_A приводит к снижению уровня кальция и повышению содержания магния в поврежденной нервной ткани. Нейропротекторный эффект H_A усиливается, если дополнительно применяют трансплантацию эмбриональной нервной ткани (ТЭНТ) [7]. Нейропротекторные свойства H_A выявлены при экспериментальном ушибе головного мозга [10]. Известны также нейропротекторные свойства нейротрофинов, хотя механизмы их реализации изучены мало [2, 13].

Цель работы — исследование нейропротекторных свойств низкочастотного переменного магнитного поля (магнитоимпульсации) при применении совместно с фармакологическими и биологическими факторами нейропротекции в динамике послеоперационного периода хирургической обработки (ХО) очагов экспериментальной деструкции головного мозга.

Материалы и методы

В нашей работе было использовано 280 белых лабораторных мышей.

Контрольными группами были: 1) группа интактных мышей (10 животных); 2) группа животных, которым проведена ХО путем отмывания мозгового детрита (45); 3) группа животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой (45).

Опытные группы: 1) совместное применение хирургической обработки и магнитоимпульсации низкочастотного H_A (ХО + H_A) — 45 животных; 2) совместное применение ХО, схемы медикаментов (СМ) и H_A (ХО + СМ + H_A) — 45; 3) ХО + ТЭНТ + H_A — 45 животных; 4) ХО + трофин + H_A — 45 животных. Опытные группы разделили на три подгруппы (по 15 животных), в зависимости от экспериментальных сроков — 7, 14 и 30 суток.

Методика нанесения открытой дозированной травмы и хирургической обработки путем отмывания мозгового детрита и сгустков крови описаны в работе А.П. Энглези и соавт. [5]. В группе ХО + СМ + H_A в качестве экспериментальной нейропротекторной терапии использовали кальциевый блокатор — сульфат магния (10 % раствор энтерально), пирacetам (2 % раствор 0,1 мл парентерально), альфа-липоевую кислоту (парентерально в дозе 60 мг) ежедневно. В группе ХО + ТЭНТ + H_A после нанесения травмы проводили ХО с последующей трансплантацией эмбриональной нервной ткани по методике, описанной в литературе [3, 4].

В группе ХО + трофин + H_A после создания открытой дозированной проникающей черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и ХО методом отмывания моз-

гового детрита и сгустков крови опытным животным внутрибрюшинно в послеоперационный период один раз в трое суток вводили нейротрофин BDNF в дозе 0,16 мл.

Животных опытных групп ежедневно подвергали магнитоимпульсации ($H_A = 30$ Э с частотой 40 Гц), время экспозиции — 30 мин. Экспериментальная установка описана в работе [10].

Данные, полученные в опытных группах, анализировали по отношению к данным, полученным в контрольных группах.

Для оценки нейропротекторной эффективности использовали следующие методики:

1. Эмиссионный спектральный анализ (ЭСА).
2. Биохимический метод оценки активности перекисной и антиперекисной систем [1].
3. Раздельная мозговая импедансометрия с применением униполярного отведения.

Эксперименты на животных проводили согласно правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в научных целях.

Полученные обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

При ХО очага деструкции отмечены высокие значения коэффициента Ca^{2+}/Mg^{2+} в течение первой и второй недели эксперимента — 2,2 и 2,6 соответственно (рис. 1). На четвертую неделю он снизился до 1. При применении экспериментальной модели ХО + H_A в первую неделю эксперимента величина этого коэффициента ионов составила 5,7, а во вторую и четвертую неделю она снизилась. Во все сроки эксперимента коэффициент Ca^{2+}/Mg^{2+} достоверно отличался от ХО. При применении экспериментальной модели ХО + СМ + H_A величина данного показателя равномерно увеличивалась в течение всего эксперимента, относительно показателя в контрольной группе (ЧМТ) он был достоверно ниже в первую и выше — во вторую и четвертую недели эксперимента. В модели ХО + ТЭНТ + H_A значения коэффициента Ca^{2+}/Mg^{2+} были выше значений в группах ХО и интактного контроля, на первую и четвертую недели — ниже, чем в контрольной группе ЧМТ.

В опытной группе ХО + трофин + H_A значения коэффициента Ca^{2+}/Mg^{2+} снижались до конца эксперимента. В первую и четвертую неделю по сравнению с контрольной группой ЧМТ он был ниже, а по сравнению с контрольной группой ХО — выше.

При анализе различных схем применения магнитного поля выявлено, что в первую неделю послеоперационного периода наименьшие значения данного показателя были характерны для вариантов ХО + СМ + H_A и ХО + ТЭНТ + H_A . На вторую неделю наиболее эффективным оказалось ХО + H_A , на четвертую — ХО + трофин + H_A .

Исследование уровня малонового диальдегида — вторичного продукта перекисного окисления липи-

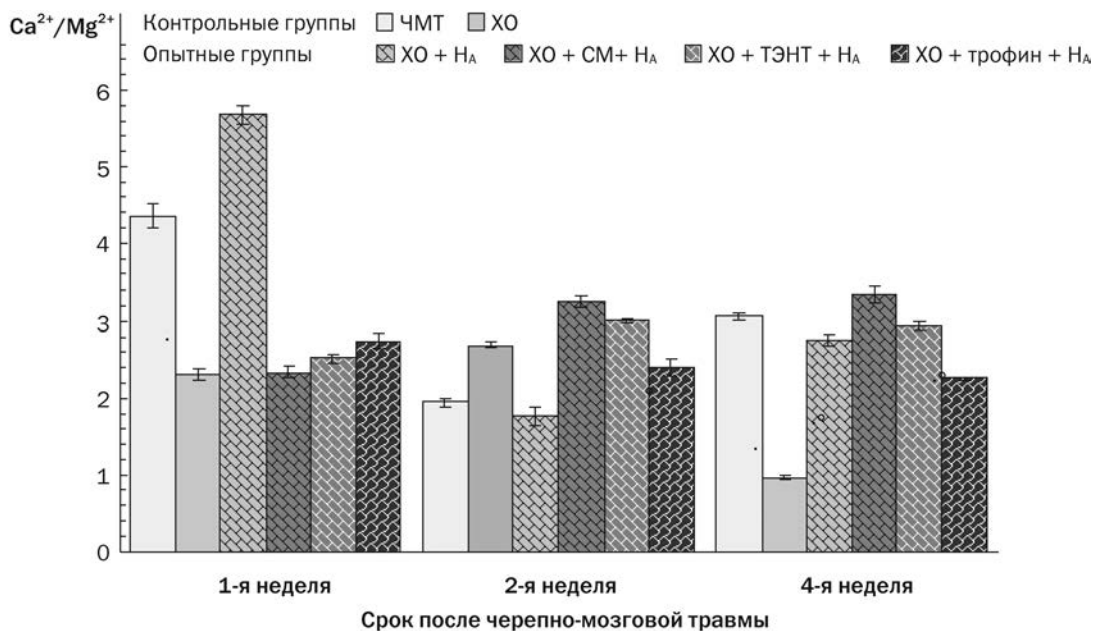


Рис. 1. Динамика коэффициента Ca^{2+}/Mg^{2+} при разных схемах нейропротекции

дов показало, что относительно контрольной группы ЧМТ он снижался на 30 % при применении экспериментальных моделей ХО + ЭНТ + НА и ХО + НА. Уровень МДА возрастает в 1,9 раза в первую неделю эксперимента при применении модели ХО + трофин + НА. На вторую неделю послеоперационного периода отмечено при всех видах воздействия в 2,6—3,2 раза по сравнению с контрольной группой ЧМТ. На четвертую неделю уровень МДА по сравнению с контрольной группой ЧМТ снижался в экспериментальных моделях ХО + СМ + НА и ХО + трофин + НА, при ХО + НА и ХО + ТЭНТ + НА.

Анализ динамики уровня МДА относительно контрольной группы ХО через неделю после операции показал его повышение в моделях ХО + трофин + НА и ХО + СМ + НА, в 3,1 и 1,8 раза соответственно. При изолированном использовании магнитной стимуляции и совместном ее применении с нейротрофинами уровень накопления вторичных продуктов ПОЛ не отличается от контроля. На вторую неделю эксперимента отмечено снижение накопления МДА во всех экспериментальных моделях на 60—70 %. Низкий уровень накопления МДА отмечен на четвертую неделю эксперимента в моделях ХО + трофин + НА и ХО + СМ + НА и высокий — в моделях ХО + НА и НА + ТЭНТ + НА.

Относительно контрольной группы интактного мозга, в первую неделю послеоперационного периода во всех моделях отмечено повышение уровня МДА. Максимальное — в модели ХО + трофин + НА (в 6,3 раза), минимальное — в моделях ХО + ТЭНТ + НА, и ХО + НА (рис. 2). На вторую неделю послеоперационного периода также отмечено повышение накопления МДА, хотя и в меньшей степени. Так, в экспериментальной модели ХО + СМ + НА данный показатель превышал контроль в 1,7 раза.

При применении НА совместно с нейротрофинами и СМ на четвертую неделю не отличался от соответствующего показателя группы интактного мозга.

Каталазная активность в первую неделю послеоперационного периода была ниже показателя группы интактного контроля во всех экспериментальных моделях, кроме ХО + ТЭНТ + НА, где она превышала контрольные значения в 3,3 раза. Обращает на себя внимание снижение активности каталазы на вторую неделю эксперимента на 80 %. На четвертую неделю в этой модели отмечено увеличение каталазной активности в 2,9 раза, при применении модели ХО + СМ + НА значение данного показателя приближалось к контрольному.

Таким образом, обращает на себя внимание значительная активация каталазы при применении магнитного поля и ТЭНТ. В остальных случаях ее функция угнетена.

По сравнению с контрольной группой ЧМТ в первую неделю эксперимента значения каталазной активности были ниже контроля на 80—90 % при применении экспериментальных моделей ХО + трофин + НА и ХО + СМ + НА, и выше — в модели ХО + ТЭНТ + НА (в 2 раза). На вторую неделю эксперимента отмечено снижение каталазной активности — максимальное в модели ХО + трофин + НА (на 85 %). На четвертую неделю данный показатель соответствовал контролю лишь в модели ХО + ТЭНТ + НА, в остальных случаях он был ниже на 70—85 %.

По сравнению с контрольной группой ХО в первую неделю эксперимента активность каталазы значительно повышалась в модели ХО + ТЭНТ + НА (в 7,7 раза). В остальных вариантах данный показатель был ниже контроля на 24—56 %. В модели ХО + НА каталазная активность не отличалась от

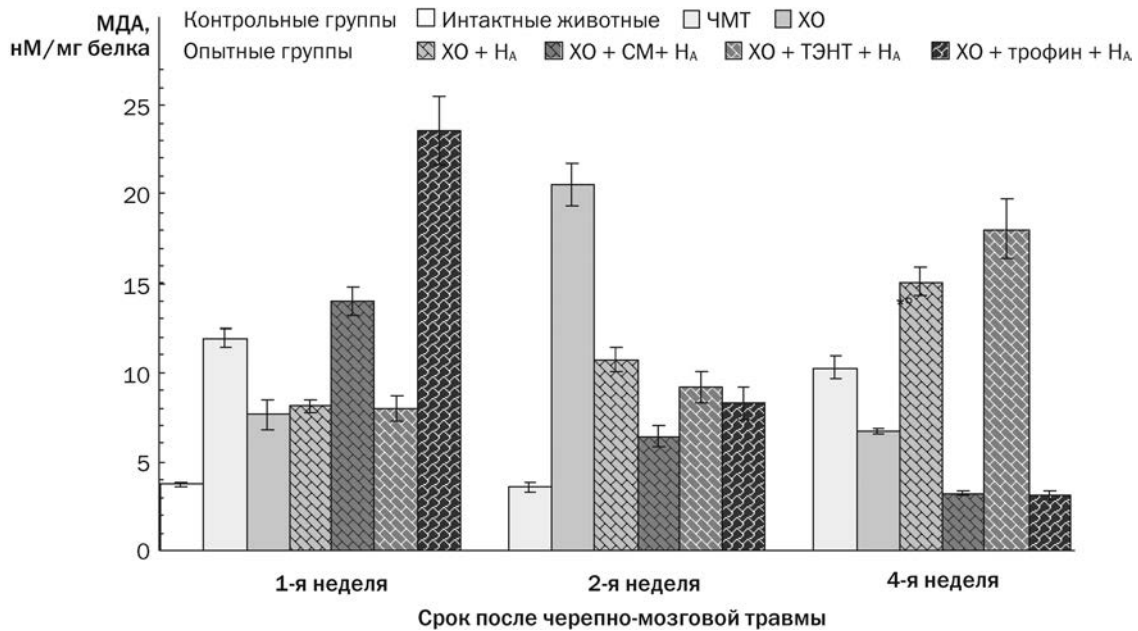


Рис. 2. Динамика накопления МДА при разных видах нейропротекции

контрольной. На вторую неделю эксперимента отмечено снижение активности каталазы во всех моделях, особенно в ХО + ТЭНТ + H₂O₂ — на 95 %. На четвертую неделю величина данного показателя повышалась максимально в модели ХО + ТЭНТ + H₂O₂ (в 7,6 раза), в 2 раза в модели ХО + CM + H₂O₂. В модели ХО + трофин + H₂O₂ каталазная активность не отличалась от контрольной.

Анализ динамики показателя омического сопротивления относительно контрольной группы интактного мозга, выявил тенденцию к нормализации значений данного показателя в течение всего послеоперационного периода, за исключением модели ХО + трофин + H₂O₂, где этот показатель на

четвертую неделю эксперимента был ниже, чем в контроле на 25 %.

По сравнению с интактным мозгом отмечается некоторая гидратация межклеточных пространств на протяжении всего эксперимента в модели ХО + H₂O₂.

Относительно контрольной группы ХО в первую и вторую недели эксперимента отмечено повышение омического сопротивления. На четвертую неделю — снижение. Относительно контрольной группы ЧМТ выявлено снижение данного показателя во все сроки эксперимента.

При ограниченном полевым воздействии клетки перифокальной зоны дегидратированы, особенно на вторую неделю экспериментального срока

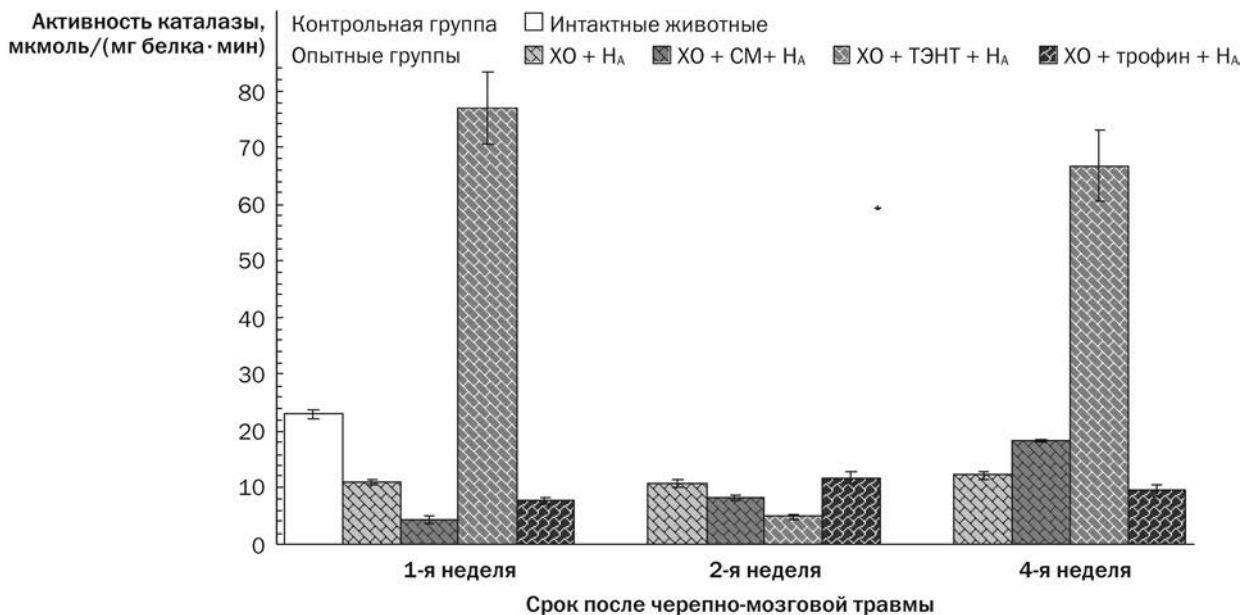


Рис. 3. Динамика активности каталазы при разных видах нейропротекции

((131 ± 1,03) пФ). Эта величина близка к соответствующим значениям контрольной группы ХО в первую и вторую неделю экспериментов и выше показателей контрольной группе ЧМТ на вторую-четвертую неделю.

При введении в экспериментальную схему лекарственных веществ значения омического сопротивления по сравнению с группой ХО + Н_А не менялись, а емкость перифокальной зоны снижалась в сторону нормогидратации клетки, на четвертую неделю клетки несколько гидратированы. По сравнению с контрольной группой ХО в первую и вторую недели в модели ХО + СМ + Н_А отмечено снижение емкости на 25—30 %.

При введении в экспериментальную схему ТЭНТ уровень гидратации межклеточных пространств мало изменился. Наблюдалась незначительно выраженную гипергидратацию клетки, особенно к четвертой неделе эксперимента. По сравнению с контрольной группой ХО в первую и вторую недели данный показатель был ниже на 44 %.

При введении в экспериментальную схему нейротрофинов по сравнению с другими моделями отмечена незначительно выраженная гидратация межклеточных пространств перифокальной зоны (значения R снижены на 25 % по сравнению с контрольной группой интактного мозга). В первую и вторую неделю экспериментов значения С при данном сочетании факторов приближаются к интактным. На четвертую неделю клетки перифокальной зоны в модели ХО + нейротрофин + Н_А резко дегидратированы. По сравнению с контрольной группой ХО отмечена гидратация клетки в первую и вторую недели эксперимента и дегидратация — на четвертую. По сравнению с контрольной группой ЧМТ зафиксирована гидратация клетки в первую неделю и дегидратация — на четвертую.

Таким образом, при введении в экспериментальную модель ХО + Н_А нефизического (фармакологического или биологического) фактора изменяется в основном уровень гидратации клеточного сектора перифокальной зоны.

При применении магнитной стимуляции на фоне высокой величины коэффициента Ca²⁺/Mg²⁺ в первую и четвертую недели эксперимента наблюдали снижение уровня накопления вторичных продуктов ПОЛ на вторую неделю и повышение — на четвертую, уменьшение каталазной активности в первую и увеличение — на четвертую неделю послеоперационного периода по сравнению с контрольной группой ХО, дегидратация межклеточного пространства в первую и вторую недели эксперимента и гидратация — на четвертую. Уровень клеточной гидратации достоверно снижается на четвертую неделю.

При включении в схему СМ также наблюдали высокие значения коэффициента Ca²⁺/Mg²⁺ и нормализацию уровня МДА на вторую-четвертую недели послеоперационного периода. Отмечен рост каталазной активности к четвертой неделе, значение данного показателя, значительно превышало таковое контрольной группы ХО. По сравнению с изолированным применением Н_А отмечена тенденция к нормализации емкости клеток перифокальной зоны. В модели ТЭНТ + Н_А уровень МДА снижался в первую и вторую недели, а каталазная активность повышалась в первую и четвертую недели послеоперационного периода. Отмечена нормализация гидратации межклеточного пространства и клеточного сектора перифокальной зоны в течение всего эксперимента. В модели трофин + Н_А зафиксированы некоторое снижение величины коэффициента Ca²⁺/Mg²⁺ и нормализация содержания МДА на вторую-четвертую недели эксперимента, а также нормализация гидратации межклеточного пространства.

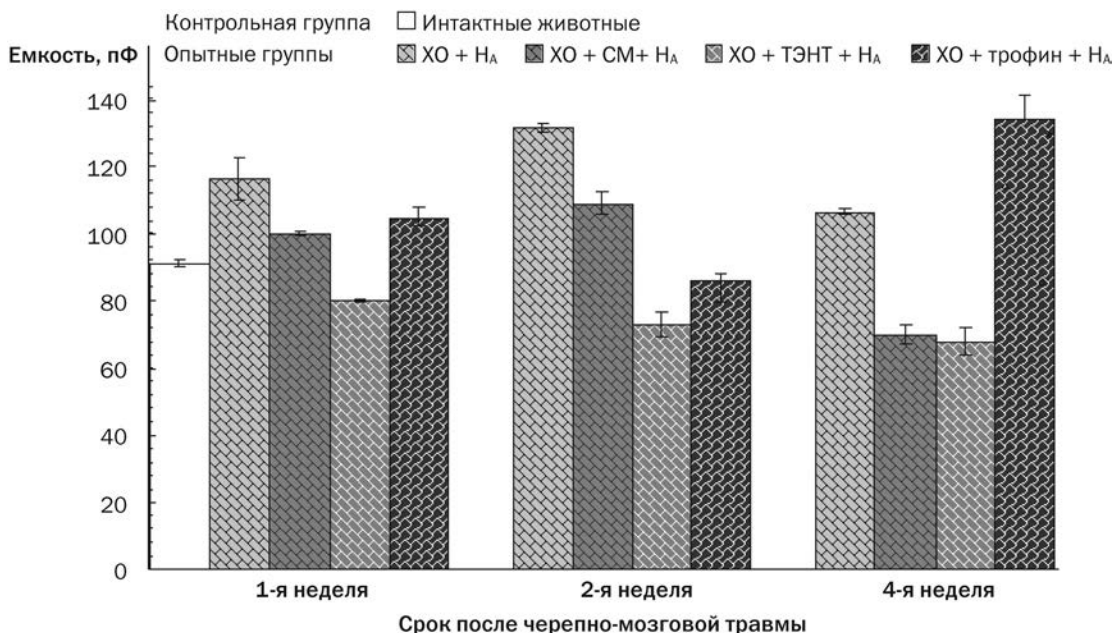


Рис. 4. Динамика емкости перифокальной зоны при разных видах нейропротекции

точного пространства и клеточного сектора в первую и вторую неделю.

Сравнивая параметры кальцие-магниевого и прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, степени гидратации мозговой ткани с соответствующими показателями контрольных групп ЧМТ и ХО, можно прийти к заключению, что ХО активует санагенетические механизмы комплексной нейропротекции за счет снижения активности процессов перекисного окисления липидов, величины кальцие-магниевого коэффициента и нормализации степени гидратации нервной ткани. В свою очередь, применяемая в послеоперационный период комплексная нейропротекция способствует снижению деструктивных процессов в нервной ткани.

Выводы

ХО очага деструкции нервной ткани активует санагенетические механизмы комплексной нейропротекции в послеоперационный период за счет

снижения активности процессов перекисного окисления липидов, эксайтотоксичности и нормализации степени гидратации нервной ткани.

При изолированном применении магнитостимуляции в ранний послеоперационный период отмечено восстановление синаптической проводимости, нормализация степени гидратации травмированной нервной ткани.

При сочетанном применении магнитостимуляции и экспериментальной медикаментозной терапии после первичного роста вторичных продуктов перекисного окисления липидов отмечен мощный нейропротекторный эффект на вторую и четвертую недели послеоперационного периода в виде нормализации гидратации нервной ткани, антиперекисного эффекта.

При сочетанном применении магнитостимуляции и ТЭНТ, нейротрофинов и переменного магнитного поля отмечен выраженный нейропротекторный эффект в первые две недели послеоперационного периода в виде мощного антиперекисного эффекта.

Литература

1. Климовицкий В.Г., Энглези А.П., Бублик Л.А. Изменение динамики течения экспериментального ушиба головного мозга под действием нейротрофического фактора // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты.— 2007.— Т 3, № 1—2.— С. 22—25.
2. Цымбалюк В.И., Васильева И.Г., Чопик Н.Г. Экспрессия нейротрофических факторов в эмбриональном мозге человека 5—9 недель гестации // Нейрохир. журн.— 2003.— № 3.— С. 13—16.
3. Цимбалюк В.И., Носов А.Т., Бондар Л.В. та ін. Лікувально-відновний вплив експериментальної нейротрансплантації на ультраструктурні ураження тканини ішемізованого мозку // Трансплантологія.— 2000.— Т. 1.— С. 260—264.
4. Цимбалюк В.И., Сутковий Д.А., Троян О.І. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини на активність процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту у віддалений період експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми // Укр. нейрохир. журн.— 2001.— № 1.— С. 109.
5. Энглези А.П., Верхоглядюв Ю.П., Хохлов А.Г. Спосіб моделювання відкритої дозованої проникаючої черепно-мозкової травми у експериментальних тварин.— Деклараційний патент № UA 57314. Опубл. 16.06.2003. Бюл. № 6.
6. Энглези А.П. Влияние магнитных полей на ионный баланс головного мозга при экспериментальном повреждении // Одес. мед. журн.— 2006.— № 1.— С. 15—19.
7. Энглези А.П. Комбинированное использование эмбриональной нервной ткани и физических факторов в остром периоде экспериментального ушиба головного мозга // Запорож. мед. журн.— 2006.— № 1.— С. 55—58.
8. Энглези А.П., Колесникова Л.И., Нецветов М.В. Хирургическая обработка очагов травматической деструкции головного мозга как способ нейропротекции в остром периоде черепно-мозговой травмы // Вестн. неотл. и восстан. мед.— 2005.— Т. 6, № 1.— С. 17—20.
9. Энглези А.П., Нецветов М.В. Применение фармакологической нейропротекторной терапии в послеоперационном периоде экспериментального ушиба головного мозга // Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского.— 2006.— Т. 142, ч 3.— С. 192—196.
10. Энглези А.П., Нецветов М.В. Электромагнитная стимуляция при экспериментальных ушибах головного мозга // Травма.— 2006.— Т. 7, № 4.— С. 254—260.
11. Энглези А.П., Пономарева О.Ф., Верхоглядюв Ю.П. Водно-электролитный обмен в тканях головного мозга животных при открытой дозированной черепно-мозговой травме и действии переменным магнитным полем // Вісн. пробл. біол. і мед.— 2003.— № 6.— С. 45—49.
12. Энглези А.П., Хиженков П.К., Титов Ю.Д. Влияние низко- и средне-низкочастотных магнитных полей на ионный обмен и патоморфологию нервной ткани головного мозга при открытой проникающей черепно-мозговой травме // Вестн. проблем биологии и медицины.— 2002.— N 2.— С. 86—93.
13. Lindvall O., Kokaia Z., Bengzon j. et al. Neutrophins and brain insults // TINS.— 1994.— N 11.— P. 490—496.

В.І. ЦИМБАЛЮК, А.Т. НОСОВ, А.П. ЕНГЛЕЗИ

Використання магнітної стимуляції разом з фармакологічними і біологічними методами нейропротекції при експериментальному забитті головного мозку

Частина 1. Дослідження іонного, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ступеня гідрації мозкової тканини

Мета — дослідження нейропротекторних властивостей низькочастотного змінного магнітного поля при застосуванні разом з фармакологічними і біологічними факторами нейропротекції в динаміці післяопераційного періоду після хірургічної обробки (ХО) вогнищ експериментальної деструкції головного мозку.

Матеріали і методи. Дослідження проведене на 280 лабораторних мишах. Експериментальні групи тварин: 1) поєднане застосування ХО і низькочастотного змінного магнітного поля (ХО + Н_А) (45 мишей); 2) ХО + схема медикаментів (СМ) + Н_А (45); 3) ХО + трансплантація ембріональної нервової тканини (ТЕНТ) + Н_А (45); 4) ХО + нейротрофін + Н_А (45 мишей). Групи поділяли на три підгрупи (по 15 тварин у кожній) залежно від експериментальних термінів — 7, 14 і 30 діб. Дані, отримані в експериментальних групах, аналізували порівняно з контрольними групами: 1) група інтактних тварин (10 мишей); 2) група тварин, яким проведена ХО шляхом відмивання мозкового детриту (45); 3) група тварин з експериментальним вогнищем деструкції головного мозку (45).

Результати. Показано нейропротекторну роль низькочастотного магнітного поля в післяопераційний період після хірургічної обробки вогнищ експериментальної деструкції головного мозку. Застосування магнітного поля ізольовано і разом з біологічними факторами нейропротекції сприяло активації нейропротекторних процесів за рахунок зниження перекисних процесів і нормалізації гідратації перифокальної зони. Комбіноване застосування змінного магнітного поля з медикаментозною терапією — процес двухфотонний: альтерація і власне нейропротекція.

Висновки. ХО вогнища деструкції нервової тканини активує санагенетичні механізми комплексної нейропротекції у післяопераційний період за рахунок зниження активності процесів перекисного окиснення ліпідів, ексайтотоксичності і нормалізації ступеня гідратації нервової тканини. При ізольованому застосуванні магнітостимуляції в ранній післяопераційний період відзначено відновлення синаптичної провідності, нормалізація ступеня гідратації травмованої нервової тканини. У разі поєданого застосування магнітостимуляції та експериментальної медикаментозної терапії після первинного росту вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів спостерігався значний нейропротекторний ефект на другий і четвертий тижні післяопераційного періоду у вигляді нормалізації гідратації нервової тканини, антиперекисного ефекту. У разі поєданого застосування магнітостимуляції і ТЕНТ, нейротрофінів і змінного магнітного поля відзначено виражений нейропротекторний ефект у перші два тижні післяопераційного періоду у вигляді значного антиперекисного ефекту.

Ключові слова: хірургічна обробка, змінне магнітне поле.

V.I. TSYMBALYUK, A.T. NOSOV, A.P. ENGLEZI

Application of magnetic stimulation, pharmacological and biological neuroprotection methods under experimental bruise of the brain

Part I. Ionic, oxidant-antioxidant balance, hydration level of the nervous tissue examination

Object – a study neuroprotect characteristic of low rated alternating magnetic field with pharmacological and biological factor neuroprotection in dynamic's of the postoperative period after the surgical processing (SP) of focus experimental destruction of the brain.

Methods and subjects. The examination was carried out on 280 laboratory mice. The Experimental experienced groups animal were 1) combined using the surgical processing and alternating magnetic field (SP + H_A) – (n = 45); 2) combined using SP, schemes medication (REFER TO) and ON (SP + SM + H_A) – (n = 45); 3) combined using SM, TENT and alternating magnetic field (SP + TENT + H_A) – 45 animals; 4) combined using SP, trophine and alternating magnetic field (SP + TROFIN + H_A) – (n = 45). The Afore-cited groups were divided into three subgroups (on 15 animals), depending on experimental periods – 7, 14 and 30 day. Obtained data were analyzed according to groups: 1) group of intact animals (10 mice); 2) animals with surgical processing by means of washing out the cerebral detritus (45); 3) animals with experimental cerebral destruction focus (45).

Results. The neuroprotection role of magnetic field at postoperative period of the surgical processing focus of cerebral experimental destruction is considered. Application of the magnetic field apart and with biological factors of neuroprotection furthers the activation of neuroprotective processes due to the peroxide processes reduction and hydration perifocal zone normalization. Multifunction application of alternating magnetic field with experimental medical therapy is two sides process – alteration and neuroprotection.

Conclusions. The SP focus destruction of nervous fabrics activates the sanagenetic's mechanisms in applicable at postoperative period complex neuroprotection due to peroxide processes reduction and hydration perifocal zone normalization. Under insulated application of magnetic stimulation in early postoperative period the restoration of synaptic conductivity, hydration normalization were defined. Under combined application of magnetic stimulation and experimental medical therapy after primary growing of the secondary products POL there was powerful neuroprotect effect on the second and fourth weeks of the postoperative period. Under combined using magnetic stimulation and NT, neurotrophines and alternating magnetic field the marked neuroprotect effect in the first fortnight of the postoperative period was noted.

Key words: surgical processing, alternating magnetic field.



Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

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

Возможности современной вазоактивной терапии больных с хронической ишемией мозга

Цель — оценка клинической эффективности сочетанного применения вазоактивных препаратов Вазонит и Вазокет в комплексной терапии больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) I—II стадии.

Материалы и методы. Проведено обследование в динамике 133 пациентов с клиническими проявлениями ХИМ I—II стадии, установленными на основании стандартных критериев. Больные основной группы получали гипотензивные препараты, ноотропы, витамины группы В, а также Вазонит (пентоксифиллин) в дозе 600 мг/сут (по полтаблетки каждые 12 ч) и Вазокет (полусинтетический диосмин) в дозе 600 мг/сут (по 1 таблетке 1 раз утром натощак). Контрольная группа пациентов получала гипотензивные препараты, ноотропы, витамины группы В, без включения в схему лечения вазоактивных лекарственных средств. Курс лечения в обеих группах составил 12 недель. Анализ эффективности терапии проводили на основании данных комплекса методов в динамике.

Результаты. Полученные результаты клинико-функциональных и инструментальных исследований свидетельствовали о более выраженной положительной динамике в основной группе пациентов.

Выводы. Сочетанное назначение современных лекарственных препаратов Вазонит и Вазокет представляет особый интерес, так как они оказывают взаимодополняющее влияние на основные патогенетические механизмы развития ХИМ I—II стадии и значительно повышают результативность лечения, о чем свидетельствовало улучшение показателей центральной и периферической гемодинамики, биоэлектрической деятельности мозга, оптимизация метаболизма тканей, как в центральной нервной системе, так и на периферии, регресс проявлений цефалгического, вестибулоатактического и астенического синдромов заболевания.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, Вазонит, Вазокет.

Проблема хронической ишемии мозга (ХИМ) является социально значимой в связи с широкой распространенностью и значительной инвалидизацией населения экономически развитых стран [13]. При этом наблюдается тенденция как к дальнейшему увеличению количества больных, так и к омоложению данной патологии. ХИМ формируется у лиц трудоспособного возраста и приводит к развитию широкого спектра субъективных и объективных неврологических нарушений, ограничивающих интеллектуально-мнестические функции человека, его физические возможности и значительно ухудшающих качество жизни [14]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра термин «хроническая ишемия мозга» используют вместо ранее применявшегося термина «дисциркуляторная энцефалопатия».

Клинические проявления ХИМ могут варьировать от легких невротоподобных нарушений до выраженного неврологического дефекта или деменции. При ХИМ I стадии у больных выявляют рассеянную неврологическую микросимптоматику, в генезе которой ведущая роль принадлежит стойким церебральным реакциям и регионарной гипоперфузии. Выраженные проявления с признаками вовлечения в патологический процесс пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой систем характерны для ХИМ II стадии. Уже на ранних стадиях ХИМ обнаруживается изменение вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения, преобладающим является симпатический фон [3]. Прогрессирование патологического процесса происходит в результате повторных декомпенсаций заболевания, что обуславливает

формирование псевдобульбарного, экстрапирамидного, вестибуломозжечкового и психоорганического синдромов, клинически соответствующих ХИМ III стадии.

В последнее время большое внимание уделяется проблеме профилактики ишемических нарушений, выявлению заболевания еще на ранних стадиях развития патологического процесса и предотвращению его дальнейшего прогрессирования, так как «легче предупредить развитие болезни, чем ее лечить» [15].

Эффективность терапии во многом зависит от понимания этиопатогенетических механизмов и стадийности ХИМ, что обосновывает современные методы диагностики и тактику лечения данного заболевания. Центральное место в развитии ХИМ занимают артериальная гипертензия и атеросклероз. Сочетание этих факторов влияет на системную и церебральную гемодинамику с перестройкой сосудов микроциркуляторного русла и поражением мелких артерий, что вызывает гиперперфузию мозга и нарушение метаболических процессов.

Существенную роль в развитии хронических форм нарушения мозгового кровообращения играют недостаточность притока крови к тканям мозга и затруднение церебрального венозного оттока [9]. Эти два процесса тесно взаимосвязаны, так как при нарушениях кровообращения в артериях мозга в той или иной степени страдает венозный отток, а патология вен мозга приводит к нарушению артериальной гемодинамики и метаболизма мозга [1]. Аномалии развития церебральной венозной системы предрасполагают к развитию венозной дисциркуляции мозгового кровообращения. В этом случае характерным является симметричный тотальный венозный застой по всей системе головного мозга.

Нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) могут инициировать дисфункцию эндотелия, который перестает синтезировать в достаточном количестве эндотелиальный релаксирующий фактор — оксид азота (NO), а активно продуцирует цитокины и молекулы клеточной адгезии [4]. Эндотелиальная дисфункция сопровождается структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки и эритроцитов, нарушением гемореологии, оксидативными реакциями, дисбалансом между эндотелиальным простаглинном, оксидом азота и тромбоксаном A₂ (тромбоцитов и моноцитов), что повышает риск тромбообразования и прогрессирования ишемически-перфузионных изменений в системе церебрального микроциркуляторного русла.

Деформационная способность эритроцитов в микроциркуляторном русле — важный, но не единственный фактор, определяющий состояние перфузии ткани. Лейкоциты, кроме антимикробной функции, также играют отрицательную роль в па-

тофизиологии ишемии, влияют на вязкость крови и микроциркуляторную перфузию. В настоящее время продолжается дискуссия о лейкоцитарных «капканах» как о возможном механизме повреждения тканей при ишемии, в частности, уменьшение фильтруемости лейкоцитов и увеличение образования свободных радикалов вследствие гипоксии создают порочный круг, способствуя закупорке капилляров и нарастанию ишемии [7]. В ряде исследований доказано, что в условиях регионарной гипоксии повышается активность полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивается их адгезия к эндотелиальным клеткам с образованием агрегатов и повышением сосудистого сопротивления, усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукцией медиаторов воспаления и иммунной активности интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α). В свою очередь, ФНО-α стимулирует адгезию лейкоцитов, оказывает прямое токсическое влияние на клетки эндотелия, приводящее к локальному сосудистому спазму в зоне повреждения, является мощным индуктором окислительного стресса, участвует в патогенезе развития церебральной и кардиальной ишемии, хронической ишемии нижних конечностей, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и других патологических состояний [10].

Таким образом, ХИМ характеризуется нарушением реактивности и морфологическими изменениями церебральных сосудов, снижением общего уровня мозгового кровотока и цереброваскулярного резерва, нарушением функции эндотелия, повышением коагулянтной активности, ухудшением реологических свойств крови, метаболическими и иммунными расстройствами.

При недостаточно развитом коллатеральном кровотоке на уровне сосудов велизиева круга у больных на фоне ухудшения системной гемодинамики увеличивается риск декомпенсации дренажной системы головного мозга, которая в норме обеспечивает сеть анастомозов поверхностных и глубоких вен. Со временем хроническая ишемия мозга приводит к истощению компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и нарушению функционирования физиологической артерио-венозной помпы. Маркером декомпенсации церебрального кровотока является нарастание явлений внутричерепного венозного застоя с прогрессирующим расстройством мозговых функций.

В настоящее время для лечения больных с ХИМ применяют большое количество лекарственных средств, способных воздействовать на различные стороны развития ишемического поражения мозга [8, 11]. Без адекватной терапии заболевание имеет тенденцию к прогрессированию патологического процесса, что ведет к нарушению профессиональной и социальной адаптации больных. Расстройства

функцій головного мозга на начальных стадиях ХИМ являются обратимыми, что обосновывает необходимость назначения оптимальных схем фармакологического лечения на ранних стадиях заболевания, направленных на нормализацию АД и коррекцию локальных патофизиологических механизмов (нарушение тонуса мозговых артерий и вен, метаболизма мозга, реологии крови и микроциркуляции).

Таким образом, вазоактивная терапия является неотъемлемой частью лечебной программы ХИМ. Лекарственные средства для лечения больных с ХИМ должны оптимизировать всю систему микроциркуляции, так как при ХИМ способность сосудов к вазодилатации снижена из-за поражения гладкомышечных структур, а расширение сосудов в ишемизированных зонах близко к максимальному за счет ацидоза и накопления в них недоокисленных метаболитов. Максимальная коррекция гемодинамики возможна при воздействии на механизмы развития патологических реакций и структурных изменений сосудов.

Среди корректоров микроциркуляции, целенаправленно воздействующих на этиопатогенез ХИМ, следует выделить пентоксифиллин, который обладает широким спектром фармакологического действия, устраняет спазм стенозированных сосудов, оптимизирует структурно-функциональные взаимоотношения между активными компонентами сосудистого русла при одновременном благоприятном влиянии на липидный обмен. Пентоксифиллин увеличивает мозговой кровоток, улучшает мозговое и периферическое кровообращение, реологические показатели, тормозит агрегацию тромбоцитов, снижает периферическое сопротивление сосудов, повышает фибринолитическую активность крови. Данный препарат используют при синдроме венозной гипертензии и как антигипертензивное средство [5].

В последние десятилетия выявлены новые свойства пентоксифиллина [18, 20]. Он оказывает иммуномодулирующий эффект, снижает степень повреждения эндотелиальных клеток посредством ингибирования хемотаксиса нейтрофилов, ингибирует воспалительное действие ФНО- α , уменьшает уровень провоспалительных цитокинов в крови и продукцию ИЛ-1 моноцитами и макрофагами, подавляет цитотоксичность клеток-киллеров на разных стадиях иммунологической реакции. При отеке мозга препарат уменьшает количество натрия и воды в нервных клетках при одновременном сохранении содержания калия, что улучшает энергетический потенциал нервных клеток и их функцию [12]. Пентоксифиллин усиливает синаптическую передачу, является активатором церебрального метаболизма и нейропротектором смешанного действия [6]. Данные литературы свидетельствуют также о рено- и гепатопротективных эффектах препарата [16, 19].

В большинстве проведенных клинических, плацебо-контролируемых исследований применения пентоксифиллина при различных заболеваниях, сопровождающихся сосудистыми нарушениями, доказан максимальный эффект препарата при применении дозы 600—1200 мг/сут в течение не менее 8 недель.

Высокая эффективность пентоксифиллина послужила основанием для включения его в дозу 1200 мг/сут в Европейские стандарты лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей [21].

Наиболее современной и эффективной лекарственной формой пентоксифиллина является Вазонит ретард 600, который, сохраняя все достоинства пентоксифиллинов предыдущих поколений, отличается уникальной гидрогелевой матричной технологией производства, что обеспечивает препарату отличную фармакокинетику и максимальный профиль безопасности. Характерной особенностью Вазонита является сохранение постоянной терапевтической концентрации пентоксифиллина в плазме крови на протяжении всего курса терапии, отсутствие ночного перерыва в лечении и хорошая переносимость.

Учитывая, что у больных с ХИМ нарушения церебрального кровотока включают венозную дисгемию, необходимо назначать венотонические средства, например, препараты полусинтетического диосмина, оказывающие комплексное воздействие на механизмы развития симптомов лимфо-венозной недостаточности и нарушений микроциркуляции. С этой целью наиболее целесообразно использование препарата Вазокет, который отличается минимальным содержанием вспомогательных веществ в лекарственной форме, что снижает риск развития побочных эффектов при длительном его приеме, и является экономически доступным для пациентов.

Полусинтетический диосмин, действуя на уровне основных молекулярных и клеточных механизмов, улучшает венозный отток, оказывает эндотелиопротективное действие, повышает резистентность капилляров, уменьшает внутритканевую отек, улучшает диффузию кислорода [17].

Цель исследования — оценка клинической эффективности сочетанного применения современных вазоактивных препаратов — пентоксифиллина (Вазонит) и полусинтетического диосмина (Вазокет) — в комплексной терапии больных с ХИМ I—II стадии.

Материалы и методы

Обследовано 133 больных с ХИМ I—II стадии. Сопутствующей патологией у всех была артериальная гипертензия: среднее систолическое давление — (150 ± 15) мм рт. ст., диастолическое — (105 ± 10) мм рт. ст. Длительность заболевания составляла в среднем $(4,2 \pm 1,5)$ года. Средний возраст больных — $(46,8 \pm 3,5)$ года. В зависимости от характе-

ра проводимой терапии больные были распределены на две группы.

Основная группа состояла из 91 пациента, в терапии которых применяли гипотензивные препараты, ноотропы, витамины группы В, а также Вазонит (пентоксифиллин) в дозе 600 мг/сут (по 1/2 таблетки каждые 12 ч) и Вазокет (полусинтетический диосмин) в дозе 600 мг/сут (по 1 таблетке 1 раз утром натощак).

Контрольная группа состояла из 42 больных с ХИМ I—II стадии, для лечения которых применяли гипотензивные препараты, ноотропы, витамины группы В, без включения вазоактивных лекарственных средств.

Длительность терапии для обеих групп составляла 12 недель.

Больные обеих групп были обследованы до и после курса лечения. Для оценки механизмов влияния на клиничко-функциональные показатели больных проводили комплексное обследование — оценивали жалобы больных и объективные признаки заболевания: клиничко-неврологическое и инструментальное обследования (электроэнцефалография (ЭЭГ); ультразвуковая доплерография (УЗДГ), реоэнцефалография (РЕГ), реовазография (РВГ), электротермометрия). ЭЭГ-исследование было проведено на аппарате «EEG-16S», УЗДГ — на аппарате «Биомед» (Россия) с мощностью датчика от 10 до 200 мВт/см² и частотой 2, 4 и 8 МГц; РЕГ и РВГ — на 4-канальном реографе «4 РГ-1А», электротермометрия — электротермометром «ТПЭМ-60». Объективные и субъективные признаки оценивали в баллах в зависимости от выраженности симптомов. На основании статистической оценки полученных средних значений параметров в обеих группах до и после лечения был сделан вывод об эффективности проведенного лечения.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ Statistics, Excel. В исследовании принят критический уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты обследования

Наиболее частыми жалобами обследованных больных были: головные боли преимущественно диффузного характера (76 %), тяжесть и шум в голове (33 %), отечность кожи лица и век, более выраженная в утренние часы (41 %), головокружение (29 %), пошатывание во время ходьбы (15 %), боли в области сердца (46 %), эмоциональная гиперсенситивность (52 %), ослабление внимания и снижение памяти на текущие события (43 %), повышенная утомляемость (65 %), парестезии конечностей (36 %), гипергидроз (24 %), зябкость (18 %), периодические судорожные стягивания икроножных мышц (4 %).

В результате клиничко-неврологического обследования были выявлены следующие синдромы: цефалгический, астенический, вестибулоатакти-

ческий, пирамидной и периферической вегетативной недостаточности.

Средний суммарный балл оценки жалоб в основной группе больных до лечения составлял ($10,4 \pm 0,66$), после лечения он снизился до ($2,3 \pm 0,44$), то есть на 79 %. В контрольной группе соответственно ($11,03 \pm 0,47$) и ($6,79 \pm 0,33$) балла (на 38 %). Таким образом, уровень качества жизни, определяемый на основе жалоб больных, после лечения в основной группе повысился в 2 раза.

В основной группе уменьшение частоты жалоб было более равномерным, чем в группе контроля. Под влиянием проведенной терапии существенно снизились выраженность и частота приступов головной боли, в значительной степени нормализовалась вегетативная регуляция, что проявлялось снижением симпатикотонии, утомляемости, шаткости, уменьшением головокружений, а также расстройств периферической вегетативной недостаточности. В основной группе после курса лечения отмечено более выраженное по сравнению с группой контроля снижение систолического и диастолического давления.

Сопоставление выраженности объективных клинических признаков заболевания в динамике показало, что в группе контроля средний суммарный балл этих признаков до лечения составлял $7,90 \pm 0,34$, а после его — $6,91 \pm 0,28$, то есть снизился на 19 %. В основной группе — соответственно ($8,5 \pm 0,31$) и ($3,38 \pm 0,30$) балла (снизился на 55 %).

При проведении ЭЭГ-исследования у больных обеих групп были выявлены нарушения процессов нейродинамики в виде явлений гиперсинхронизации со стертой регионарных различий альфаритма (29,4 и 26,9 % по группам соответственно), дезорганизации биоэлектрической активности по низкоамплитудно-десинхронизированному типу (64,7 и 46,0 % соответственно) и различные формы пароксизмальной активности вплоть до эпилептиформной (35,2 и 34,9 %).

Анализ данных ЭЭГ в зависимости от выраженности заболевания показал, что изменения биоэлектрической активности на начальных стадиях заболевания были негрубыми, диффузными, без очаговых изменений, с тенденцией к стиранию зональных различий в распределении основного ритма. Расстройства электрогенеза носили функциональный характер, о чем свидетельствовала лабильность и неустойчивость их при наблюдении в динамике. Они проявлялись в основном нарушением регулярности ритма, неустойчивостью амплитудного уровня бета-активности, некоторой его редукцией, деформацией, усилением быстрой активности, появлением непатологических компонентов медленной активности. Нередко выявлялись признаки функциональной заинтересованности структур, регулирующих вегетативно-сосудистые реакции. При умеренной выраженности заболевания (ХИМ II стадии) регистрировались умеренные нарушения

Таблиця 1
Динамика ЭЭГ-показателей у обследованных больных

Группа больных		Тип ЭЭГ				α
		I	II	III	IV	
Контрольная (n = 42)	До лечения	0	12	19	11	29,9 ± 1,24
	После лечения	0	12	24	6	35,2 ± 1,08
Основная (n = 91)	До лечения	0	25	56	10	31,6 ± 1,27
	После лечения	28	56	7	0	46,8 ± 1,84

α — индекс.

электрической активности мозга, дезорганизованный деформированный альфа-ритм, большое количество острых волн, иногда — заостренные альфа- и бета-колебания, потенциалы увеличенной амплитуды. Наблюдала также нарушения частотной и пространственной коррекции альфа-ритма, нередко — гиперсинхронизацию.

Выявленные нарушения на ЭЭГ свидетельствовали о дисфункции ретикулярной формации на мезодизэнцефальном уровне ствола мозга (табл. 1). В процессе лечения в обеих группах имелась тенденция к улучшению функционального состояния мозга, при этом в основной группе она была более выраженной. Так, при исходно одинаковом распределении различных типов ЭЭГ в обеих группах больных после лечения в основной группе IV тип кривой не зарегистрирован (до лечения он был у 10 больных), уменьшилось количество больных с III типом ЭЭГ за счет увеличения количества больных со II типом. А у 28 больных после лечения зарегистрированы нормальные значения параметров ЭЭГ. Динамика ЭЭГ в контрольной группе больных была значительно хуже (см. табл. 1).

В основной группе в результате лечения отмечено более выраженное увеличение альфа-активности коры головного мозга. Если до лечения обе группы были по этому показателю сопоставимы ($p < 0,05$), то после лечения они различались с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,001$).

Результаты проведенной УЗДГ показали у больных основной группы достоверное снижение исходно повышенной максимальной систолической частоты ($p < 0,05$) в общей и наружной сонных артериях. В надблоковой артерии снижение максимальной систолической частоты было отмечено в виде тенденции. Однако динамика этого показателя достоверно отличалась от динамики аналогичного показателя в группе контроля. В интракраниальных артериях под влиянием курсового применения вазотропных препаратов достоверное изменение гемодинамики в виде снижения средней скорости кровотока выявлено только в передне- и среднемозговых артериях. Величина этого показателя после лечения достоверно отличалась как от величины исходного показателя, так и от величины показателей в соответствующих артериях больных группы контроля (табл. 2).

Снижение средней скорости кровотока в экстра- и интракраниальных артериях происходило, по-видимому, за счет снижения тонуса сосудов среднего и крупного калибров, о чем свидетельствуют снижение величины индекса циркуляторного сопротивления в магистральных артериях головы и пульсационного индекса в интракраниальных артериях. Кроме того, отмечено уменьшение коэффициента асимметрии на 3,9 % в магистральных артериях и на 4,8 % — в интракраниальных. В группе контроля коэффициенты асимметрии изменялись незначительно (1,7 и 2,3 % соответственно).

При РЭГ-исследовании показателей центральной гемодинамики выявлено повышение сосудистого тонуса у 58,9 %, нарушения венозного оттока крови из полости черепа — у 82,4 %, снижение эластичности сосудов — у 35,3 %, снижение скорости кровотока по позвоночным артериям — у 41,2 %, в каротидном бассейне — у 5,5 %, в обоих бассейнах — у 35,3 % (табл. 3). Проведенная терапия в обеих группах больных способствовала благоприятным изменениям церебрального кровообращения в виде увеличения степени кровенаполнения церебральных сосудов, уменьшения спазма

Таблиця 2
Динамика показателей средней скорости кровотока в различных артериях под влиянием курсового приема препаратов по данным УЗДГ

Артерия	Группа	До лечения	После лечения
Внутренняя сонная	Основная	48,7 ± 2,9	42,3 ± 2,9
	Контрольная	45,9 ± 2,8	45,1 ± 3,1
Средняя сонная	Основная	68,4 ± 4,7	60,9 ± 1,8*
	Контрольная	63,0 ± 3,4	62,4 ± 3,1
Передняя мозговая	Основная	51,2 ± 2,6	43,8 ± 3,0*
	Контрольная	50,6 ± 3,2	46,7 ± 3,1
Задняя мозговая	Основная	37,4 ± 2,4	35,4 ± 3,2
	Контрольная	36,9 ± 2,3	36,5 ± 2,2
Основная	Основная	37,6 ± 2,4	36,1 ± 2,3
	Контрольная	38,1 ± 2,7	37,6 ± 2,8
Позвоночная	Основная	41,8 ± 3,2	40,3 ± 2,6
	Контрольная	42,0 ± 2,4	42,2 ± 2,5

* Различия до и после лечения достоверны, $p < 0,05$.

Таблиця 3
Состояние церебральной гемодинамики по данным РЭГ

Группа больных		Амплитуда артериальной компоненты, Ом	α , с	α/T , %	Дикротический индекс	Диастолический индекс	Кoeffициент асимметрии
Контрольная (n = 42)	До лечения	0,06 ± 0,001	0,15 ± 0,004	17,10 ± 0,54	65,7 ± 2,2	73,9 ± 3,0	10,9 ± 1,40
	После лечения	0,07 ± 0,002	0,14 ± 0,004	15,60 ± 0,41	66,0 ± 91,7	67,7 ± 2,1	8,5 ± 1,14
Основная (n = 91)	До лечения	0,06 ± 0,004	0,16 ± 0,001	16,80 ± 0,83	66,4 ± 2,7	72,4 ± 3,3	11,8 ± 0,90
	После лечения	0,09 ± 0,003	0,120,003	12,87 ± 0,30	54,3 ± 1,0	59,3 ± 1,1	4,9 ± 0,61

Амплитуда артериальной компоненты равна $A/K \cdot 0,1$ Ом.
 α — длительность анакроты; α/T — отношение длительности анакроты к длине РЭГ-волны.

Таблиця 4
Состояние периферической гемодинамики по данным РВГ у обследованных больных

Группа больных		Амплитуда артериальной компоненты, Ом	α , с	α/T , %	Дикротический индекс	Диастолический индекс	Кoeffициент асимметрии
Контрольная (n = 42)	До лечения	0,05 ± 0,003	0,13 ± 0,01	15,08 ± 0,60	58,7 ± 2,2	65,7 ± 2,10	10,7 ± 3,43
	После лечения	0,06 ± 0,003	0,13 ± 0,01	14,1 ± 0,40	54,9 ± 1,6	62,1 ± 1,56	9,16 ± 0,85
Основная (n = 91)	До лечения	0,06 ± 0,004	0,13 ± 0,01	14,75 ± 0,74	57,8 ± 2,5	65,9 ± 2,40	10,7 ± 1,10
	После лечения	0,09 ± 0,004	0,11 ± 0,04	12,36 ± 0,30	51,6 ± 1,0	58,6 ± 0,96	4,6 ± 0,69

Амплитуда артериальной компоненты равна $A/K \cdot 0,1$ Ом.
 α — длительность анакроты; α/T — отношение длительности анакроты к длине РЭГ-волны.

артерий среднего и мелкого калибров и венозного полнокровия. Эти изменения были статистически значимыми, но в основной группе больных они оказались более выраженными и проявлялись существенным изменением показателей РЭГ. Так, при близких исходных значениях амплитуды РЭГ в обеих группах прирост этого показателя в результате лечения составил для контрольной группы 4 %, а для основной — 49 %. Время магистрального систолического наполнения сосудов мозга сократилось после лечения соответственно на 8 и 26 %. Коэффициент асимметрии РЭГ снизился на 22 и 58 % (см. табл. 3).

Показатели РВГ до лечения у больных обеих групп свидетельствовали об исходном нарушении у них механизмов регуляции сосудистого тонуса (табл. 4). У больных основной группы величина амплитудных значений РВГ после лечения увеличилась более чем в три раза, то есть сочетанное применение вазоактивных препаратов способствует существенному улучшению гемодинамики периферических сосудов.

Время магистрального систолического наполнения сосудов статистически значимо уменьшилось под влиянием терапии (на 0,02 с; $p = 0,0005$) (рис. 1).

Сравнительный анализ отдельных показателей РВГ показал, что средний прирост амплитуды (А) реовазограммы в группе контроля составил 0,008 Ом, а в основной группе — 0,026 Ом.

Полученные результаты позволяют утверждать, что включение исследуемых вазоактивных препа-

ратов в терапию больных с ХИМ приводит к более существенному снижению исходно повышенного тонуса артериол дистальных отделов конечностей. Аналогичные статистически значимые тенденции отмечены и для других показателей РВГ.

Важное диагностическое значение при ишемических нарушениях имеет температура кожи, которая является референтной характеристикой состояния тканевого метаболизма.

Проведенное исследование температуры кожи тыльной поверхности стоп в обеих группах показало, что у 72 % больных температура в дистальных отделах конечностей была снижена, а у остальных — не отличалась от показателей здоровых людей (27—31 °С). Ее величина варьировала у больных от 22,4 до 32,8 °С, составив в среднем у больных основной группы (26,6 ± 0,22) °С, контрольной группы — (26,65 ± 0,26) °С. Различия этих показателей были несущественными ($p < 0,05$).

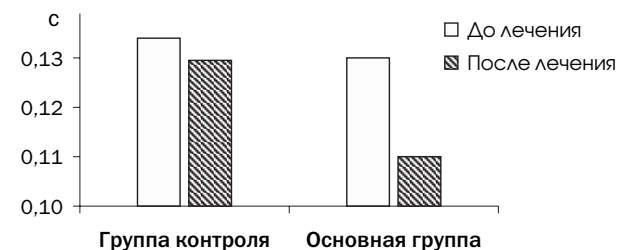


Рис. 1. Динамика средних значений времени магистрального систолического наполнения сосудов по данным РВГ



Рис. 2. Динаміка середніх значень електротермометрії

Под влиянием проведенного лечения у больных основной группы температура кожи тыльной поверхности стоп повысилась больше, чем в группе контроля, что указывало на улучшение состояния периферической гемодинамики, то есть эффект лечения в основной группе больных был более высоким (рис. 2).

Обобщение результатов

Проведенная терапия в основной группе больных способствовала существенному снижению жалоб (по данным балльной оценки) за счет уменьшения головных болей, тяжести и шума в голове, головокружения, отека лица и век, исчезновения парестезий, зябкости, улучшения настроения и памяти на текущие события. Отмечена более выраженная стабилизация систолического и диастолического артериального давления, что в целом позитивно влияло на системное и церебральное кровообращение и стало основанием для перевода больных на поддерживающие дозы гипотензивных препаратов.

Динамика среднего балла объективных неврологических признаков заболевания также свидетельствовала о большей эффективности терапии в основной группе. Это проявлялось, прежде всего, уменьшением частоты приступов головной боли и их продолжительности, выраженности локальных вегетососудистых нарушений в дистальных отделах конечностей, норморефлексией сухожильных рефлексов, дискоординаторных расстройств.

Данные различных инструментальных исследований также подтвердили эффективность проведенной комплексной терапии.

Анализ изменений клинико-функциональных показателей в результате лечения в сравниваемых группах больных выявил более выраженную положительную динамику в основной группе. Отсюда можно сделать вывод, что сочетанное применение вазоактивных препаратов у больных с ХИМ I—II стадии увеличивает эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга.— М., 1989.— 224 с.
2. Бойко А.Н., Батышева Т.Т. Патогенетический подход к лечению больных с вертебробазилярной недостаточностью // Врач.— 2005.— № 11.— С. 7—12.

Выводы

Вазонит и Вазокет оказывают интегративное нормализующее влияние на мозговую и периферическую гемодинамику, что способствует оптимизации кровоснабжения головного мозга и периферии и, тем самым, тормозит ишемизацию его отдельных регионов и центров.

Важнейшими клинико-фармакологическими эффектами комплексного лечения с применением препаратов Вазонит и Вазокет были следующие:

- повышение качества жизни (снижение среднего балла жалоб больных);
- значительное улучшение общего состояния (редукция проявлений цефалгического, вестибуло-атактического и астенического синдромов);
- улучшение показателей центральной и периферической гемодинамики (снижение повышенного тонуса мозговых и периферических сосудов, адекватное изменение пульсового кровенаполнения, увеличение мозгового кровотока, уменьшение явлений асимметрии и венозной дисциркуляции);
- вегетостабилизирующее действие (улучшение метаболизма тканей, как в центральной нервной системе, так и на периферии).

Вышеуказанные эффекты вызвали сложную перестройку функциональных систем, способствующую улучшению биоэлектрической деятельности мозга (прирост альфа-активности коры головного мозга), что служило основой для компенсации заболевания.

Перечисленные выше эффекты исследуемых вазоактивных препаратов не являются симптоматическими, а отображают их фармакологическое влияние на ведущие патогенетические механизмы гемодинамических нарушений при ХИМ. Препараты обладают достоверным клиническим эффектом в отношении комплекса симптомов данного заболевания.

Вазонит и Вазокет значительно повышают эффективность комплексной терапии больных с ХИМ I—II стадии, оказывают взаимодополняющее влияние на основные механизмы развития и прогрессирования патологического процесса, что позволяет применять их в сравнительно низких дозах, уменьшая лекарственную нагрузку и снижая стоимость лечения.

Результаты оценки эффективности проведенной терапии свидетельствуют о целесообразности сочетанного применения препаратов Вазонит и Вазокет для коррекции гемодинамических расстройств в стационарных и амбулаторных условиях.

3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Руководство для врачей.— М., 1998.— 740 с.
4. Волошин П.В., Малахов А.Н., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии.— Харьков, 2006.— 92 с.
5. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга.— 3-е изд., перер. и доп.— М., 2005.— 688 с.

6. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Классификация веществ с ноотропным действием // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 2 (12).
7. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения / Центр эндохирургии и литотрипсии.— М., 2003. <http://medi.ru/doc/071301.htm>.
8. Захаров В.В. Коррекция микроциркуляторных нарушений у пациентов с атеросклерозом церебральных и периферических артерий // Фарматека.— 2007.— № 5.— С. 3.
9. Золотухина Н.Е. Гипертоническая энцефалопатия: венозная дисциркуляция головного мозга у больных с сердечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2006.— С. 23.
10. Кошкин В.М. Пентоксифиллин в практике лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 141—147.
11. Крылова В.Ю., Насонова В.Ю., Турчина Н.С. Хроническая ишемия мозга // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 3 (13)— С. 31—35.
12. Кузнецова С.М. Клинические аспекты применения пентоксифиллина // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 2 (3)— С. 82—87.
13. Мищенко Т.С. Диагностика и лечение дисциркуляторных энцефалопатий // Здоровье Украины.— 2003.— № 23—24.— С. 16.
14. Мищенко Т.С. Анализ состояния распространенности, заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине // Судинні захворювання головного мозку.— 2007.— № 3.— С. 2—4.
15. Широков Е.А. Проблемы и перспективы превентивной ангионеврологии // Журн. неврол. и психиат.— 2004.— № 7.— С. 4—9.
16. Abdel Salam O.M., Baiuomy A.R., El-Shenawy S.M., et al. Effect of pentoxifylline on hepatic snjury caused in the rat by the administration of carbon tetrachloride or acetaminophen // Pharmacol. Rep.— 2005.— 57(5)— P. 596—603.
17. Boada J., Nazco J. Clinical effectiveness of venotonic drugs: a meta-analysis // Methods Kind Exp. Clin. Pharmacol.— 1996.— 18 (suppl. B)— P. 15—18.
18. Laurat E., Poirier B., Tupin E. et al. In vivo dowregulation of T-helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice // Circulation.— 2001.— 104.— P. 197—202.
19. Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients, a randomized, equivalent trial // Clin. Nephrol.— 2005.— 64.— P. 91—97.
20. Savas S., Delibas N., Savas C. et al. Pentoxifylline reduces biochemical market of ischemia-reperfusion induced spinal cord injury in rabbits // Spinal. Cord.— 2002.— 40.— P. 224—229.
21. Second European Consensus Document of Chronic Leg Ischemia // Eur. J. Vascular Surg.— 1992.— Vol. 6, suppl. A.

Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

Можливості сучасної вазоактивної терапії хворих із хронічною ішемією мозку

Мета — оцінка клінічної ефективності поєданого застосування вазоактивних препаратів Вазоніт і Вазокет у комплексній терапії хворих із хронічною ішемією мозку (ХІМ) І—ІІ стадії.

Матеріали і методи. Проведено обстеження в динаміці 133 пацієнтів з клінічними виявами ХІМ І—ІІ стадії, встановленими на підставі стандартних критеріїв. Хворі основної групи одержували гіпотензивні препарати, ноотропи, вітаміни групи В, а також Вазоніт (пентоксифілін) у дозі 600 мг/добу (по півтаблетки кожних 12 г) і Вазокет (напівсинтетичний діосмін) у дозі 600 мг/добу (по 1 таблетці 1 раз вранці натще). Контрольна група пацієнтів одержувала гіпотензивні препарати, ноотропи, вітаміни групи В, без включення до схеми лікування вазоактивних лікарських засобів. Курс лікування в обох групах становив 12 тижнів. Аналіз ефективності терапії проводили на підставі даних комплексу методів у динаміці.

Результати. Отримані результати клініко-функціональних та інструментальних досліджень свідчили про більш виражену позитивну динаміку в основній групі пацієнтів.

Висновки. Поєдане призначення сучасних лікарських препаратів Вазоніт і Вазокет становить особливий інтерес, тому що вони впливають на основні патогенетичні механізми розвитку ХІМ І—ІІ стадії і значно підвищують результативність лікування, про що свідчило поліпшення показників центральної і периферійної гемодинаміки, біоелектричної діяльності мозку, оптимізація метаболізму тканин, як у центральній нервовій системі, так і на периферії, регрес виявів цефалгічного, вестибулоатактичного й астенічного синдромів захворювання.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, Вазоніт, Вазокет.

L.P. TERESHCHENKO

The possibilities of modern vasoactive therapy for patients with a chronic cerebral ischemia

Object – assessment of clinical efficacy of vasoactive medications Vazonit and Vazoket combined application in complex therapy for patients with a chronic cerebral ischemia of I-II stage.

Methods and subjects. The examination of 133 patients with chronic cerebral ischemia of I-II stage was carried out. The disease manifestations were set according to standard criteria. Patients of a main group received hypotensive medications nootropics, B vitamins, Vazonit (60 mg daily 1/2 pill every 30min) and Vazoket (600 mg daily 1 pill in the morning). The control group was treated the same way but without vasoactive medications. Treatment duration was 12 weeks. Efficacy analysis was carried out according to method complex data in dynamics.

Results. Obtained results of clinical, functional and instrumental examinations evidenced more marked positive dynamics in main patients group.

Conclusions. Combined application of Vazonit and Vazoket is efficient as it influences the pathogenic mechanisms of chronic cerebral ischemia of I-II stage and improves treatment outcomes. It is confirmed by improved data of central and peripheral hemodynamics, bioelectrical cerebral activity, tissues metabolism optimization both in central and peripheral systems, regress of cephalic, vestibuloactive and astenic disease syndromes.

Key words: chronic cerebral ischemic stroke, Vazonit, Vazoket.

Пантогам в клинической практике

Нервная система человека — это сложная структура, которая воспринимает и перерабатывает окружающую информацию, приспособливает организм к меняющимся условиям и контролирует его жизнедеятельность. При этом сама она чувствительна к различным повреждениям, особенно к тем, которые вызваны энергодефицитом, острым и хроническим стрессом (повышенная умственная нагрузка, эмоциональное напряжение, болезни и травмы).

Ноотропы (от гр. ноос — мышление, разум и тропос — стремление, родство) — группа лекарственных средств, которые улучшают обменно-энергетические процессы в нервных клетках.

Они стимулируют интеллектуальную деятельность, когнитивные функции (память, внимание, восприятие, аналитико-синтетические процессы, психомоторную деятельность), повышая устойчивость клеток мозга к повреждениям. В тех случаях, когда пострадала центральная нервная система, именно ноотропы рекомендуются в первую очередь.

Тотальное повышение энергообмена головного мозга захватывает также клетки патологических генераторов, возможно, даже в большей степени, чем других клеточных структур. Необходимо обеспечить избирательную активацию энергообмена, не вызывая при этом усиление пароксизмальной активности в коре головного мозга и стволовых структурах, не влияя на биоэлектрическую активность мозга, другими словами, на ЭЭГ, поведенческие и психические реакции, условные рефлексы, двигательную активность. Подобными свойствами обладает Пантогам (кальция гопантенат) производства «ПИК-Фарма» (Россия). Он эффективен при высоких эмоциональных и информационных нагрузках, при дисфункции центральной нервной системы, вызванной повреждениями головного мозга органического характера, например, в результате черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, сосудистых расстройств (атеросклероз, гипертоническая болезнь). Пантогам успешно применяют в практической неврологии с 1980 года.

Кроме нейрометаболического, он обладает нейротропным и нейротрофическим эффектами. Препарат имеет мягкий психостимулирующий, умеренный седативный, дезинтоксикационный и противосудорожный эффекты, не оказывая при этом заметного влияния на ЭЭГ. В результате повышается устойчивость головного мозга к ги-

поксии, улучшаются память, активное внимание, восприятие, эмоциональный фон, настроение, снижается спонтанная двигательная активность и агрессивность. Еще одно важное свойство препарата — он способен подавлять повышенный пузырный рефлекс и тонус детрузора. Это позволяет активно применять его в лечении энуреза.

Эффективность Пантогама доказана как у детей, так и у взрослых. Его можно применять как монотерапию или в комбинации с другими препаратами у детей, представляющих группу риска относительно формирования пограничных психических расстройств невротического спектра. Назначение Пантогама значительно улучшает их состояние: уменьшаются головные боли, головокружение, стабилизируется артериальное давление, улучшается физическое состояние, повышается работоспособность.

Первоначально в педиатрии Пантогам применяли для лечения детей с умственной недостаточностью, олигофренией, задержкой развития речи, а также для реабилитации детей, перенесших нейроинфекции, черепно-мозговую травму. Позже его стали рекомендовать для лечения энуреза и дневного недержания мочи, поллакиурии.

Сегодня наиболее распространенной причиной нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте является гиперактивное расстройство с дефицитом внимания. У таких детей Пантогам используют чаще всего как препарат с минимальным растормаживающим эффектом при выраженной ноотропной активности. Он способствует развитию речи, адекватному формированию у детей внимания, памяти, способности к самоорганизации.

В клинической практике Пантогам применяют курсами длительностью 1—6 месяцев. Его назначают в дозе 0,75—4,0 г в день, разовая доза — 0,25—0,5 г. Как правило, средняя суточная доза составляет 1,5—3,0 г. В перерывах между курсами применяют глиатилин, глицин и пикамилон.

При выборе схемы терапии учитывают состояние пациента. Для стимуляции психического развития или восстановления функций нервной системы, утраченных вследствие органического поражения, назначают высокие дозы в течение 2—3 месяцев и более. Для профилактических курсов используют небольшие и средние дозы. Специаль-

но для детей и взрослых больных, которые не могут принимать таблетки, Пантогам производят в виде 10-процентного сиропа. Это позволяет использовать препарат даже у новорожденных. Пантогам является безопасным и хорошо переносится.

Известные побочные эффекты проявляются в виде аллергических реакций (ринит, конъюнктивит, кожные высыпания). Противопоказания общие: гиперчувствительность, острые тяжелые заболевания почек, беременность (1-й триместр).

Пантогам — ноотропное средство смешанного типа, у него широкий спектр показаний для клинического применения: для профилактики и лечения

цереброваскулярных заболеваний, у больных, перенесших черепно-мозговую травму, при эпилепсии, детских церебральных параличах как стимулятор психического развития ребенка, для устранения последствий энцефалита, при интоксикациях нервной системы алкогольными или другими психоактивными веществами. Он оказывает положительное влияние на невротические и неврозоподобные расстройства у детей и взрослых. Эффективен у взрослых и детей старше 2 лет при расстройствах мочеиспускания различной этиологии (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез).

Материал предоставлен ЧП «Капитал»

Н.Г. БЕНЕВОЛЬСКАЯ,
В.Н. ЕВСЕЕВ, С.А. РУМЯНЦЕВА

Российский государственный
медицинский университет, Москва

Антигипоксанта в реаниматологии и неврологии*

В настоящее время общепризнана ведущая роль гипоксии и эндогенной интоксикации в возникновении любого критического состояния, а также в дезинтеграции регуляторно-трофической деятельности центральной нервной системы. Эта дезинтеграция обуславливает прогрессирование расстройств систем гомеостаза, снижение специфической резистентности организма, развитие и прогрессирование очаговой и диффузной неврологической патологии, значительно усугубляющей тяжесть фонового заболевания.

В конце XX — начале XXI века проблема инсульта приобрела медико-социальное значение. Это связано с ростом количества больных с острой церебральной сосудистой патологией, уровня летальности и инвалидизации. По данным ВОЗ, частота инсульта составляет от 1,5 до 7,4 случая на 1000 населения. Выявлена прямая корреляция между заболеваемостью инсультом и возрастом пациентов. Наиболее высокий показатель — в возрастной группе от 60 до 75 лет: 20 случаев на 1000 населения. 52—70 % пациентов, перенесших инсульт, становятся инвалидами, нуждающимися в уходе. Колоссальные затраты на лечение пациентов с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения могут быть сокращены не только правильной профилактикой этого тяжелейшего заболевания, но и рациональной и патогенетически обоснованной терапией мозгового инсульта, особенно в ранние его сроки.

Проблема эффективной терапии больных в критических состояниях экстра- и интрацеребрального генеза является сложной и нерешенной, несмотря на значительный накопленный опыт. Общие принципы лечения таких больных предусматрива-

ют восстановление перфузии тканей, коррекцию нарушений дыхания и устранение гипоксии, так как последняя является ведущим повреждающим фактором при любых критических состояниях. Гипоксия — это нарушение кислородного баланса, при котором обеспечение организма кислородом неадекватно потребности в нем. От длительности периода гипоксии и степени ее выраженности во многом зависят вероятность развития посткритических осложнений и исход заболевания. Известна роль гипоксии в продукции и освобождении вазоактивных метаболитов и других токсических соединений. Эти метаболиты, воздействуя на сосудистое русло и миокард, вызывают депрессию его сократительной способности, создавая условия для прогрессирования расстройств макро- и микроциркуляции.

Факторы и механизмы формирования полиорганной недостаточности подробно изучены. К ним относятся: механические факторы, вызывающие нарушения микроциркуляции и гипоксические повреждения; неуправляемый выброс цитотоксических медиаторов, повреждающих мембраны и клетки; специфические дефекты в клеточных и митохондриальных окислительных процессах вследствие прямого угнетающего действия эндотоксинов. Несмотря на существенные различия в подходах к оценке значения тех или иных факторов в патогенезе постгипоксического повреждения тканей, общепризнано, что ведущая роль принадлежит нарушениям метаболизма, утилизации и расходования энергии в клетках. Тканевая гипоксия может развиваться даже при достаточно высоком сердечном выбросе, давлении и оксигенации крови вследствие нарушения микроциркуляции и рас-

* Неврология. Психиатрия.— 2004.— Т. 12, № 22, 19 ноября.
Печатается с сокращениями.

стройств метаболизма. Повреждающее действие эндотоксикоза проявляется, главным образом, путем прямого воздействия на капилляры, приводящего к увеличению их проницаемости, и косвенным эффектом, в результате которого освобождающиеся из надпочечников и постганглионарных симпатических нервных окончаний вазоактивные вещества воздействуют на сосудистую стенку. Именно системная и церебральная гипоксия определяют особенности клинических проявлений, течение и прогноз критического состояния. Различная глубина повреждения вещества головного мозга (от нарушений корково-подкорковых взаимоотношений до мезэнцефально-диэнцефальных и стволовых расстройств) является результатом этого гипоксическо-токсического воздействия. Восстановление адекватного кислородного обеспечения органов и тканей создает предпосылки для их нормальной жизнедеятельности. Ведущим этиопатогенетическим фактором постгипоксической энцефалопатии (диффузной или очаговой) является энергетический дисбаланс, обусловленный системной, циркуляторной и нейрональной ишемией и гипоксией. Таким образом, для сохранения нейроглиальных структур в условиях ишемии и гипоксии большое значение имеют поддержание стабильного церебрального кровотока, оксигенации и создание условий для активации утилизации кислорода и глюкозы.

Практически все больные, перенесшие гипоксию, имеют различные формы поражений центральной нервной системы: от функциональных, проявляющихся астено-невротическим синдромом, до глубоких нейроморфологических расстройств, ведущих к длительным депрессиям сознания, персистирующему вегетативному состоянию. При прогрессировании гипоксии у больных с церебральным инсультом возникают вторичные диффузные очаговые поражения, обуславливающие высокий процент летальности и постинсультной инвалидизации.

Коррекция как диффузных, так и очаговых расстройств при ишемических и гипоксических повреждениях мозга зависит от: 1) глубины воздействия патогенетических факторов; 2) возможности восстановления обратимо поврежденной мозговой ткани за счет активации и поддержания механизмов функционирования церебральных структур и гомеостаза организма. Реституционные (восстановительные) процессы могут происходить в нервных клетках, волокнах, синаптическом аппарате и в структурных элементах нейродистрофически измененных органов и тканей и осуществляться благодаря восстановлению проницаемости и возбудимости мембран, нормализации внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов и активации ферментных систем, вследствие чего нормализуется биоэнергетическая и белоксинтезирующая функции нейронов.

Возможности фармакологических вмешательств и коррекции этих процессов на современном этапе достаточно широки, но не всегда эффективны, поскольку при большом количестве препаратов с нейротропным действием, при крайне тяжелых расстройствах нейрометаболизма они зачастую бывают малоэффективны.

В течение последних 20 лет Актовегин, относящийся к группе антигипоксических препаратов, влияющих на содержание циклических нуклеотидов (АТФ) в клетке, то есть на поддержание адекватного церебрального метаболизма и интегративной деятельности нервной системы, стал уже не средством выбора, а неотъемлемой частью фармакологического арсенала многих отделений реанимации и интенсивной терапии и неврологических отделений. Актовегин — высокоактивный стимулятор синтеза и утилизации кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии. Препарат, являющийся гемодиализатом, помимо неорганических электролитов и других микроэлементов, содержит 30 % органических веществ, таких как пептиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и животного обмена, липиды и олигосахариды. Молекулярный вес его органических соединений составляет менее 5000 Да. Клетки различных клеточных и тканевых культур, а также органов людей и животных под воздействием Актовегина увеличивают потребление кислорода и глюкозы. Этот эффект приводит к увеличению энергетического статуса клетки, что, в свою очередь, оказывает влияние на ее функциональный метаболизм.

С помощью хроматографических методов было доказано, что выделенная из Актовегина активная фракция оказывает инсулиноподобное действие на биосинтез липидов, который может увеличиться в зависимости от дозы в 5 раз, с торможением внутриклеточного образования цАМФ. Применение активной фракции препарата вызывает зависящую от концентрации стимуляцию активности пируватдегидрогеназы. Актовегин не только улучшает транспорт глюкозы и поглощение кислорода, но и стимулирует их утилизацию, что улучшает кислородный метаболизм. Этот механизм обеспечивает клиническую эффективность в условиях временно индуцированного стресса и гипоксии тканей.

Актовегин положительно воздействует на нарушенный церебральный метаболизм при ишемии, а также улучшает энергетический статус клеток при поражениях гиппокампа. Препарат содержит 6 основных микроэлементов (натрий, калий, кальций, фосфор, магний). Магний входит в состав Актовегина в качестве каталитического центра ферментов и компонента нейропептидных фрагментов. По данным нейробиохимии, именно магний является каталитическим центром всех известных на сегодняшний день нейропептидов головного мозга и имеет статус нейроседативного иона. Актовегин обладает как центральным действием, стимулируя

процессы церебрального метаболизма, так и достаточно выраженным эффектом при периферических артериальных нарушениях. Под действием Актовегина происходит стимуляция периферического кровотока, улучшение периферической трофики, что способствует профилактике пролежней.

Использование Актовегина у больных с церебральными инсультами показано при депрессии фоновой функциональной активности электроэнцефалограммы (ЭЭГ), выявленной при мониторинговании спектра ЭЭГ или при исследовании нативной ЭЭГ. При использовании Актовегина положительная динамика отмечена у больных с острой постгипоксической энцефалопатией с фоновыми расстройствами сознания различной степени. По мнению авторов, у больных с тяжелыми формами постгипоксической энцефалопатии (при расстройствах сознания до уровня комы 2—3) применение Актовегина целесообразно на третьи-четвертые сутки заболевания (после прекращения проведе-

ния нейровегетативной блокады) или при сочетании медикаментозной седации во второй половине дня и нейростимуляции — в первой. Актуальной для интенсивной терапии тяжелых форм острых нарушений мозгового кровообращения является инфузионная коррекция в сочетании с применением нейрометаболита Актовегина. Такая терапия улучшает реологические свойства крови, а метаболотропное действие Актовегина позволяет стабилизировать оксигенацию, снизить содержание продуктов нарушенного метаболизма, активировать утилизацию глюкозы и кислорода в условиях ишемии и гипоксии. Применение ориентированных на клинико-лабораторные показатели инфузионных программ с включением нейропротектора Актовегина в ранние сроки критических состояний экстра- и интрацеребрального генеза позволяет снизить уровень летальности и добиться более выраженного регресса посткритического неврологического дефицита.



До 100-річчя від дня народження Марка Карловича Бротмана

25 квітня 2008 року виповнилося 100 років від дня народження відомого українського невролога-вертебролога, вегетолога, одного з найактивніших організаторів нейрохірургічної служби в Україні, кандидата медичних наук Марка Карловича Бротмана.

Марк Карлович народився в сім'ї відомого київського лікаря Карла Гнатовича Бротмана, який закінчив медичний факультет Київського університету святого Володимира і все життя пропрацював земським лікарем на Подолі. Карл Гнатович користувався великим авторитетом у киян, і коли він помер у віці 56 років величезна процесія киян, вдячних за лікування, проводжала його в останню путь.

Мати Марка Карловича — Марія Соломонівна Фаєр виросла в сім'ї купця I гільдії. Прожила 92 роки.

Марк навчався в чоловічій гімназії на Подолі. Навчання давалося йому легко. Хоча в житті йому доводилося більше спілкуватися російською, він добре володів українською мовою, яку в гімназії викладав М. Драй-Хмара.

Після закінчення гімназії Марк вступив у 1925 р. до Київського медичного інституту, який успішно закінчив у 1931 році. У 1931—1937 рр. працював у медичних закладах (переважно в санаторіях) Слов'янська, Харкова, Києва. У 1931 році — лікар-

ординатор Слов'янського санаторію, у 1932—1933 рр. — старший асистент Інституту курортології і фізіотерапії (Харків), у 1933—1934 рр. — ординатор Психоневрологічного санаторію в м. Києві, у 1935—1937 рр. — головний лікар «електросвітлолікарні» Укркурорту м. Києва.

Вже тоді у Марка Карловича виявилася схильність до літературної діяльності, навіть публікував у пресі статті про те, як куркулі отруювали колодязі, борючись проти радянської влади.

У 1937 р. Марк Карлович вступає до аспірантури при кафедрі неврології Київського інституту вдосконалення лікарів. Цю кафедру очолював тоді відомий професор Борис Микитович Маньковський.

Наукова робота М.К. Бротмана була присвячена вивченню вісцеральних та вегетативних симптомів, які часто спостерігаються при вертеброгенній патології. Саме працюючи над дисертацією, Марк Карлович глибоко вивчив вертеброгенні синдроми, завдяки чому він став висококласним спеціалістом-вертебрологом. 18 січня 1941 року на засіданні Вченої ради I Київського медінституту він захищає кандидатську дисертацію на тему: «Матеріали к изучению висцеральной патологии при спинномозговых заболеваниях».

Перед війною Марк Карлович працював начальником неврологічного відділення Одеського військово-морського госпіталю і був мобілізований з госпіталем на фронт. Його дружина Євгенія Григорівна Шабалтіна, симфонічний диригент, з якою вони прожили довге щасливе подружнє життя, пішла працювати у цей же госпіталь.

У 1941—1945 рр. Марк Карлович був начальником медичного відділення евакогоспіталю Південно-Західного, а потім Західного і Ленінградського фронтів.

У квітні 1945 року Воєнрадою Ленінградського фронту він був нагороджений орденом Червоної Зірки за надання допомоги пораненим. Згодом його нагородили орденом Великої Вітчизняної війни, багатьма медалями. У мирний час йому було присвоєно звання підполковника медичної служби (це звання давали тільки учасникам Великої Вітчизняної війни), а також нагороджено орденом «За заслуги» і унікальною ювілейною медаллю до 100-річчя від дня народження Б.М. Маньковського.

Після демобілізації в 1946 р. Марк Карлович працює старшим науковим співробітником Київського психоневрологічного інституту, у нейрохірургічному відділенні, яким керував професор Олександр Іванович Арутюнов. Інститут був розташований на території нинішнього Інституту ортопедії та травматології. У 1948 році тривала «справа лікарів», і Арутюнов, щоб не піддавати ризику Марка Карловича, звільнив його з роботи до кращих часів. З 1949 до 1950 року М.К. Бротман працював завідувачем відділення Київського філіалу Центрального НДІ експертизи та працевлаштування при Міністерстві соціального забезпечення.

Після створення в 1950 році Київського НДІ нейрохірургії О.І. Арутюнов запросив Марка Карловича на посаду старшого наукового співробітника. В цей період в інституті найбільшу увагу приділяли наданню нейрохірургічної допомоги значному контингенту хворих із наслідками травми нервової системи, отриманої в роки війни, а також онкологічним захворюванням та больовим синдромам травматичного і вертеброгенного походження.

М.К. Бротман консультує хворих із нейрохірургічною патологією, особливо багато у нього було пацієнтів із вертеброгенною патологією.

Але справжній талант Марка Карловича як організатора нейрохірургічної служби в Україні розкрився, коли він очолив оргметодвідділ Київського НДІ нейрохірургії, яким він керував 18 років, а потім ще 11 років працював як співробітник цього відділу.

Це був найактивніший період формування нейрохірургічної мережі в Україні. З ініціативи О.І. Ару-

тюнова і при безпосередній участі завідувачів оргметодвідділу А.П. Ромоданова (1950—1953), Ю.М. Квітницького-Рижова (1954—1956), Я.І. Файнзільберга (1957—1959), а з 1959 року — М.К. Бротмана створювалися нейрохірургічні відділення в усіх областях України. Спочатку на курсах спеціалізації в Інституті готували лікарів-хірургів, травматологів, які були першими нейрохірургами в обласних і великих районних центрах. Вони забезпечували ургентну допомогу в своїх регіонах, а хворих із пухлинами головного чи спинного мозку направляли в Інститут нейрохірургії. В подальшому вони направляли молодих лікарів на курси спеціалізації, маючи відповідний штат, почали створювати обласні та районні нейрохірургічні відділення.

90 % нейрохірургічних відділень було створено в областях у період 1959—1977 рр., коли завідувачем оргметодвідділу був М.К. Бротман, тобто всю «чорнову» роботу зі створення цих відділень виконував він.

Як згадує академік Ю.П. Зозуля, Марк Карлович не тільки готував необхідні документи на створення нових нейрохірургічних відділень, а й розробив звітну документацію про їхню діяльність, тобто на той час Інститут нейрохірургії мав усі необхідні матеріали щодо захворюваності на нейрохірургічну патологію, кількості проведених операцій. Це давало змогу проводити подальші організаційні перетворення.

Підсумком цієї величезної організаційної роботи стала монографія А.П. Ромоданова і М.К. Бротмана «Нейрохірургічна допомога в УРСР», яка була опублікована у 1981 році. В ній відображена історія розвитку нейрохірургії і зокрема української нейрохірургії. Історію останньої поділяють на два періоди: до і після створення в 1950 році Київського науково-дослідного інституту нейрохірургії як наукового, лікувального і організаційно-методичного центру цієї галузі медицини. У подальшому розвитку нейрохірургії в Україні М. К. Бротман виділяє ще два періоди: перший — із 1950 до 1965 року і другий — з 1965 до 1980 року. Я назвав би ці періоди арутюнівським і ромоданівським.

До 1965 р. було сформовано структуру нейрохірургічної служби в Україні за принципом обов'язкової організації в кожній області відділення на базі обласних лікарень і створення посад головних позаштатних спеціалістів нейрохірургів областей, які відповідали за організацію лікувальної роботи з нейрохірургії. Також було організовано консультативну і ургентну нейрохірургічну допомогу обласними відділеннями екстреної і планової медичної допомоги. Проводили підготовку кадрів нейрохірургів і ознайомлення лікарів суміжних спеціаль-

ностей із методами надання допомоги при травмах нервової системи і ранніх проявах розвитку новоутворень нервової системи. Організовано семінари із доповідями нейрохірургів в обласних центрах для невропатологів, травматологів, хірургів, офтальмологів, ЛОР-лікарів (проводилося стажування їх в Інституті нейрохірургії, видавалися методичні рекомендації). Було введено інститут кураторства — за кожним провідним спеціалістом закріплювалася певна область.

Завдяки цим заходам у 1965 р. порівняно із 1950 р. кількість нейрохірургічних відділень збільшилася у 8 разів, а нейрохірургічних ліжок — у 5 разів. Проте нейрохірургічні відділення були невеликими (здебільшого до 30 ліжок) і тільки в 7 областях було організовано цілодобовий прийом хворих із травмами нервової системи.

З 1965 р., як відзначають А.П. Ромоданов і М.К. Бротман, розпочався період подальшої спеціалізації нейрохірургії. В плановому порядку було організовано профільні нейрохірургічні відділи, основними з яких були нейротравматологічні. Інститут нейрохірургії став школою трудового досвіду для нейрохірургів. Розробки Інституту впроваджувалися у практику роботи нейрохірургічних відділень України.

Іншою особливістю цього періоду була організація кафедр і доцентських курсів нейрохірургії при всіх вищих медичних навчальних закладах України. Із створенням кафедр і курсів відпала необхідність у кураторах.

Понад дві третіх курсів і кафедр нейрохірургії було відкрито після 1965 року. Створювалися міжобласні профільні спеціалізовані центри. Порівняно із 1965 р. кількість нейрохірургічних відділень збільшилася вдвічі, а у 1980 році кількість невеликих відділень (до 30 ліжок) зменшилася з 50 % до 8 %.

На думку А.П. Ромоданова і М.К. Бротмана, «нейрохірург високого класу формується в середньому після 8—10 років роботи». Це відповідає основним вимогам з підготовки нейрохірургів Європейської асоціації нейрохірургів.

У 1955—1970 рр. у Київському НДІ нейрохірургії видавався міжвідомчий збірник «Проблеми нейрохірургії», головним редактором якого був О.І. Арутюнов, потім А.П. Ромоданов, а членом редакційної колегії із 1964 до 1970 р. — М.К. Бротман.

У 1971—1992 рр. видавався збірник «Нейрохірургія», який змінив «Бюлетень УАН» (1995—1999), а з 2000 року — «Український нейрохірургічний журнал».

Будучи високоосвіченою людиною із широким світоглядом, Марк Карлович чудово володів пе-

ром. Він був автором 86 опублікованих праць і 5 монографій, чудово редагував.

Я пригадую одну з перших своїх праць, яку подав для опублікування у збірнику. Марк Карлович прорецензував її і попросив мене зайти до нього. Він сказав, що в цілому стаття хороша, але дуже великий вступ і його треба скоротити. Я почав заперечувати, а Марк Карлович запитав: «Оно вам надо?». Я не знав, що відповісти. З одного боку, шкода скорочувати те, що написав, а з іншого — розумів, що великий вступ ні до чого. Слід зазначити, що Марк Карлович майже для кожної життєвої ситуації мав відповідний анекдот.

Для тих, хто безвідповідально ставився до написання праць, він на полях писав ключові слова, які не могли не привернути увагу автора.

Марк Карлович був відомий у Києві та в Україні як висококваліфікований невропатолог. Він прекрасно діагностував усю нейрохірургічну патологію за допомогою неврологічного молотка і свого інтелекту, але найбільших вершин досягнув у вертеброгенній патології. Це був його «коньок». Діагнози він міг встановити вже за тим, як пацієнт заходив в кабінет і уточнював діагноз кількома запитаннями. Правда, оглядав він хворого ґрунтовно, хоча діагноз вже встановив. Це він робив не для себе, а більше для хворих, які здебільшого бажають, щоб їх довго вислуховували і ретельно оглядали.

Прикладом високого авторитету Марка Карловича у київських неврологів є спогад професора В.В. Могили, який мав знайомого пацієнта. Цього хворого лікував районний невропатолог. Коли необхідно було зробити паравертебральні блокади, цей невролог сказав: «Я спочатку проконсультуюся з Марком Карловичем, а якщо він підтвердить мою тактику лікування, то я зроблю блокади».

Свій величезний неврологічний досвід Марк Карлович виклав у монографіях «Неврологические проявления поясничного остеохондроза» (1975), «Ранні прояви нейрохірургічних захворювань». Дуже цікавою є єдина в Україні, а можливо, і в колишньому СРСР монографія «Деонтологія в нейрохірургії» (1990). У ній розглянуто всі аспекти деонтології в нейрохірургії, особливості взаємовідносин нейрохірургічного хворого і нейрохірурга, деонтологія в нейрохірургічній педіатрії, геріатрії, наслідки порушень деонтологічних норм, деонтологія в роботі середнього медичного персоналу, і навіть у науково-дослідній роботі. Я пам'ятаю лекцію, яку читав молодим нейрохірургам Марк Карлович. Її ключовими моментами були такі: тема повинна бути актуальною і мати новизну — це класика. Для клінічної роботи (а тоді переважно виконувалися клінічні роботи) необхідно, щоб уже був «доробок»,

якась частина готового матеріалу, інакше буде витрачено багато часу на збирання матеріалу. Від себе додаю: дуже важливо обрати керівника, який бачить перспективу і може довести дисертанта до захисту. Рекомендую всім молодим нейрохірургам ознайомитися з цією монографією.

У 1987 р. Марк Карлович почав втрачати зір. Не можу точно вказати причину, але серед його близьких родичів це був не перший випадок втрати зору.

Він мав прекрасну пам'ять, незважаючи на вік, але через зір не міг працювати. Щоб бути в курсі останніх новин, Марк Карлович проводив більшу частину часу біля радіоприймача. Але він ще не повністю передав свої знання, накопичені за десятиліття роботи в галузі неврології та нейрохірургії. Тому Марк Карлович почав працювати над монографією «Внебольничное лечение остеохондроза позвоночника». Оскільки він не міг самостійно читати, то просив читати відповідні розділи із книг свою дружину Євгенію Григорівну. А потім писав. Незважаючи на відсутність зору, рядки у нього виходили рівними, а літери — правильними.

Одного разу він зателефонував мені і запропонував допомогти йому завершити цю працю. Звісно, я не зміг відмовитися: по-перше через повагу до Марка Карловича, по-друге, мені було приємно, що саме до мене він звернувся. Це стало чудовою школою для мене — тренінг, як писати монографію, проведений великим Майстром. Пам'ятаю в деталях його кабінет у квартирі на Подолі із великою кількістю унікальних книг, великий робочий стіл і головне — чітке мислення, логічний виклад матеріалу без «води» і «ліричних відступів». Я дуже

вдячний Марку Карловичу за цю велику школу. Він не тільки навчив, а й прищепив смак творити. Тому ця невелика монографія є для мене найдорожчою.

На жаль, здоров'я Марка Карловича прогресивно погіршувалося. В нього загострилася сечокам'яна хвороба і почали відмовляти нирки. Фтизіатри виявили туберкульоз, почали наростати явища серцево-легеневої недостатності.

Довелося госпіталізувати Марка Карловича в 5-ту клініку. Він був у палаті разом із дружиною. Ми запрошували консультантів, проводили консилиуми, робили все можливе, щоб допомогти Марку Карловичу. На жаль, не вдалося. Він помер 25 листопада 1992 року на 85-му році життя і був похований на Байковому кладовищі.

Дружина Євгенія Григорівна прожила 91 рік і померла від порушень кровообігу.

Дочка Світлана є професором кафедри старовинної музики, відомою в Україні і за її межами виконавицею на старовинному інструменті — клавісині. Вона багато гастролює за кордоном.

Вшановуючи світлу пам'ять Марка Карловича Бротмана, хочу ще раз підкреслити його надзвичайно важливу роль в організації нейрохірургічної служби в Україні. Він був тією ланкою, яка під керівництвом академіків Арутюнова і Ромоданова по цеглині створювала цю службу, керувала нею і робила все можливе для її вдосконалення.

А особисто я вдячний долі, яка дала мені можливість навчитися викладати свої думки, писати наукові праці у висококваліфікованого невропатолога, блискучого науковця і організатора нейрохірургічної служби України, великого Майстра «пера і думки» — Марка Карловича Бротмана.

В.І. Цимбалюк, чл.-кор. АМН України, д. мед. н., проф.

*Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
АМН України*

XII конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (Мадрид, серпень 2008 р.)

23–26 серпня у Мадриді (Іспанія) відбувся XII Конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (ЄФНТ). Традиційно його відкрив вітальною промовою Президент ЄФНТ J.L. De Reuck. На церемонії відкриття P.J. Garcia Ruiz була прочитана лекція на тему «Неврологія та мистецтво», в якій наведено приклади зображення у різних жанрах мистецтва неврологічних захворювань. Наприкінці церемонії відкриття присутні мали можливість побачити виступ Aroma Flamenco Group.

За традицією, відкриттю конгресу передувала день навчальних курсів з актуальних проблем неврології: нервово-м'язових хвороб та хвороб мотонейрону, епідеміології та факторів ризику інсульту, деменції, вегетативних порушень, порушень сну, нейроофтальмології, епілепсії, раннього розсіяного склерозу.

Програма конгресу охоплювала найважливіші питання теоретичної та клінічної неврології. Головні теми засідань охоплювали такі патології:

1. Судинні захворювання — «тихий» інсульт (TI) (silent brain infarct).
 2. Епілепсія та глибока нейростимуляція мозку, а також стимуляція блукаючого нерва у хворих на епілепсію.
 3. Больові синдроми, зокрема, головні болі та тригемінально-автономна цефалгія.
 4. Травматичне пошкодження головного мозку (легкі травми з післякоміційним синдромом) та патофізіологічні механізми розвитку дифузного аксонального пошкодження мозку.
 5. Хвороби рухів (movement disorders), генетичні аспекти цих хвороб та переваги нейрохірургії за наявності хвороби Паркінсона.
 6. Ускладнення у неврологічних хворих — бактеріальний менінгіт, нейрогенний набряк легень, метаболічна та септична енцефалопатія.
 7. Нові тенденції у лікуванні розсіяного склерозу.
 8. Розлади автономної нервової системи, їх патофізіологія, діагностика та лікування.
 9. Судинна деменція та церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts & Leucoencephalopathy — CADASIL).
- Однією з проблем, що розглядалися в перший день, була проблема лакунарних інфарктів. «Ти-

хий», або «мовчазний» інсульт, який діагностують на магнітно-резонансній томографії (МРТ) або на автопсії і який не має відповідних гострих симптомів, становить від 11 до 42 % інсультів, за даними різних авторів. В. Norrving (Швеція) зазначив, що 61 % усіх інсультних вогнищ на МРТ є вогнищами перенесених ТІ. Переважно це дрібні вогнища, які розташовані субкортикально. Прогноз після перенесених ТІ набагато кращий. Водночас за статистикою, хворі, які перенесли ТІ після 45 років, частіше помирають від кардіоваскулярної патології. Лише у 6 % хворих з ТІ протягом 4 років виникають інсульти з формуванням великих вогнищ, а у 3 % хворих за той же період розвивається деменція. Похилий вік, жіноча стать, генетичні мутації, судинні хвороби є факторами ризику розвитку ТІ. Враховуючи тенденцію до постаріння населення світу, V. Nachinski (Канада) прогнозує епідемію ТІ, які стають предикторами інсультів і деменції. Було визначено захід для запобігання цьому явищу, який виявився досить відомим. Дослідження PROGRESS засвідчило, що на відміну від даних комп'ютерної томографії, МРТ-моніторинг виявив припинення або уповільнення прогресування утворення вогнищ у білій речовині головного мозку за умови зниження артеріального тиску в пацієнтів групи ризику.

Інша проблема, яка досить широко висвітлювалася на конгресі, стосувалася розсіяного склерозу, його генетичних та інфекційних аспектів, питань діагностики та диференційної діагностики. Порівнювалися можливості різних класифікаційних схем, пропонувалося їх удосконалення. Особливу увагу було приділено лікуванню цієї хвороби, результатам досліджень у цьому напрямі.

Серед вірусних чинників найвірогіднішим кандидатом на роль тригерного агента розсіяного склерозу I. Steiner (Ізраїль) назвав вірус Епштейна — Барр (EBV). Це підтверджується збігом розподілу цього вірусу в популяції за віком з розподілом розсіяного склерозу, можливістю циркуляції вірусу EBV у слині, ротоглотці, де відбувається стимуляція імунних клітин і утворення антигена EBVA-1, схожістю епітопів EBV та основного білка мієліну (ОБМ), що підтверджує гіпотезу молекулярної мімікрії під час взаємодії з рецепторами системи гістосумісності (EBV-пептид-HLA DR2a, ОБМ-пептид-HLA DR2b).

У доповідях K. Selmaj і P.S. Sorensen йшлося про сучасні напрями і принципи терапії розсіяного склерозу — застосування моноклональних антитіл і антигенспецифічної імунотерапії та можливі комбінації ліків. Було запропоновано лікувальну тактику для хворих, які перебувають на превентивній терапії першої лінії (β -інтерферони, глатирамеру ацетат): якщо протягом 1—2 років утворюються 2—3 нових вогнища на МРТ, лікування змінювати не потрібно. Терапію можна вважати невдалою, якщо у пацієнта розвивається 2 загострення на рік або 3 загострення за 2 роки, або відбувається збільшення EDSS на 2 бали протягом року. У випадках агресивного перебігу розсіяного склерозу вважають доцільним поєднання мітоксантрону з

метилпреднізолоном або застосування наталізумабу. Чимало повідомлень було присвячено новим розробкам для лікування розсіяного склерозу — препаратам, які нині проходять різні стадії клінічних випробувань.

Україна була представлена на конгресі делегацією невропатологів з різних міст і регіонів, що сприяло активному спілкуванню і обговоренню сучасних проблем неврології, адаптації їх до вітчизняних реалій, пошуку шляхів спільного вирішення актуальних питань.

Наступний, 13-й, конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS 2009) відбудеться у вересні 2009 року у Флоренції (Італія). Кінцева дата подання тез — 15 березня 2009 р.

Підготувала Л.І. Соколова, д. мед. н., проф.

*Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця*

Всесвітня асоціація дитячих неврологів
Міністерство охорони здоров'я України
Українська асоціація дитячих неврологів

МІЖНАРОДНИЙ ТА ІХ УКРАЇНСЬКИЙ КОНГРЕС ДИТЯЧИХ НЕВРОЛОГІВ 9—12 вересня 2009 року, Київ

Мета конгресу: конструктивно і зацікавлено обговорити питання діагностики, лікування, реабілітації та профілактики хвороб нервової системи у дітей.

На церемонію офіційного відкриття конгресу запрошуються керівники держави, центральних органів виконавчої влади та місцевого самоврядування, народні депутати України, співробітники і науковці медичних установ, дипломатичного корпусу, міжнародних та громадських організацій, а також представники засобів масової інформації.

До участі у конгресі запрошуються спеціальні гості

Єврокомісар з питань охорони здоров'я **Андрула Васіліу**
Президент Всесвітньої асоціації дитячих неврологів **Роберт Оврієр**
Глава представництва Європейської Комісії в Україні **Жозе Мануель Пінто Тейшейру**
Глава офіційного представництва ЮНІСЕФ в Україні **Джеремі Хартлі**
Керівник представництва ВООЗ в Україні **Ігор Поканевич**
Голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
Міністр охорони здоров'я України
Міністр праці та соціальної політики України
Міністр освіти і науки України
Міністр у справах сім'ї, молоді та спорту України

Спікери конгресу

Проф. Бакстер П., дитячий реабілітолог (Велика Британія)
Проф. Велічкович Перат М., дитячий невролог (Словенія)
Проф. Канц К., дитячий реабілітолог (Франція)
Проф. Козьявкін В. І., дитячий реабілітолог (Україна)
Проф. Куратело П., дитячий психоневролог (Італія)
Проф. Лепесова М. М., дитячий невролог (Казахстан)
Проф. Логан В., дитячий невролог (Канада)
Проф. Олофсон О. Е., дитячий невролог (Швеція)
Проф. Сегава М., дитячий невролог (Японія)
Проф. Тальвік Т., дитячий невролог (Естонія)
Проф. фон Фосс Х., соціальний педіатр (Німеччина)
Проф. Шамансуров Ш. Ш., дитячий невролог (Узбекистан)
Проф. Шанько Г. Г., дитячий невролог (Білорусь)
Проф. Шугані Г., дитячий невролог (США)
Проф. Юзвяк С., дитячий невролог (Польща)

Детальніша інформація про конгрес — на сайті <http://www.neuroped2009.org.ua>.

Запрошуємо учасників надсилати резюме. Резюме слід подавати винятково через web-сторінку <http://www.neuroped2009.org.ua/ukr/abstract.html> (**надіслані факсом або електронною поштою резюме не приймаються**). Остаточний строк прийняття — **1 травня 2009 року**.

Резюме, прийняті науковим комітетом, будуть опубліковані в матеріалах конгресу.

Усіх, кого зацікавила участь у Міжнародному та ІХ українському конгресі дитячих неврологів (з виступом або без виступу), просимо звертатися за телефонами: +38 (044) 499-03-63, 490-51-63 або надіслати свій запит електронною поштою на адресу: yuriy-conf@gestalt.com.ua.

Академія медичних наук України
 Міністерство охорони здоров'я України
 ДУ «Інститут геронтології АМН України»
 Асоціація з проблем хвороби Альцгеймера
 Товариство неврологів м. Києва
 Загальноукраїнська неврологічна асоціація з проблем когнітивних порушень

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ СТАРІННІ

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ СТАРІННІ», яка відбудеться 28—29 січня 2009 року в Києві.

Під час роботи конференції планується розгляд актуальних питань епідеміології, етіології, патогенезу, клініки, діагностики, лікування, а також ведення хворих літнього віку, які страждають на когнітивні порушення різного ступеня.

Планується робота за такими напрямками:

- Вікові зміни когнітивної діяльності
- Синдром помірних когнітивних порушень (mild cognitive impairment)
- Хвороба Альцгеймера
- Судинна деменція
- Змішана (нейродегенеративна і судинна) деменція
- Інші види деменцій у осіб літнього віку
- Тривале ведення і догляд за хворими на хворобу Альцгеймера та інші види деменції
- Медико-соціальна допомога

У програмі конференції плануються виступи провідних спеціалістів з проблеми, сесія стендових доповідей, круглий стіл, участь фармацевтичних фірм.

Прохання повідомити про бажану форму участі:

доповідь чи участь у конференції без доповіді (зазначити в реєстраційній картці чи електронному листі).

Доповідачам необхідно надати в електронному вигляді (на компакт-диск або електронною поштою) тези доповіді, набрані в текстовому редакторі Microsoft Word, шрифт Times New Roman, розмір шрифту 12 пт, не більше ніж 2800 знаків, одинарний інтервал. Таблиці, рисунки, фотографії не допускаються. Мова — українська, російська, англійська. При оформленні тез слід дотримуватися такої послідовності: назва доповіді (великими літерами), нижче ініціали і прізвище авторів, потім (курсивом) — повна назва закладу і місто.

Тези повинні бути структуровані (мета, методи, результати, висновки). **Файл із тезами повинен бути позначений латинськими літерами за прізвищем першого автора, його надсилають разом із реєстраційною карткою.**

Термін подання матеріалів до 25 грудня 2008 року.

Тези висилати за адресою:

Холіну Віктору Олександровичу
 Інститут геронтології АМН України
 вул. Вишгородська, 67
 04114, м. Київ

Електронна адреса для надсилання тез: vak@geront.kiev.ua.

Конференцію внесено в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться в 2009 році.

Контактні телефони оргкомітету:

Бачинська Наталія Юріївна

(керівник відділу вікової фізіології та патології нервової системи Інституту геронтології АМНУ)

Тел.: (044) 431-05-26, 468-86-62, 431-05-41, 214-21-29.

Холін Віктор Олександрович

(науковий співробітник відділу вікової фізіології та патології нервової системи Інституту геронтології АМНУ)

Тел.: (044) 468-86-62, 8-050-787-36-75. Електронна адреса: vak@geront.kiev.ua.

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому напрямку.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методики їхнього проведення Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3–5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та нарядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати за адресою:

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

E-mail: vitapol@i.com.ua.