ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 4 (17)
2010

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку
наукових фахових видань України

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

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2010

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

Український неврологічний журнал

Головний редактор Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)
Ю. І. Головченко (Київ)
Г. М. Драннік (Київ)
В. Г. Коляденко (Київ)
П. Г. Костюк (Київ)
В. П. Лисенюк (Київ)
О. К. Напрєєнко (Київ)
В. З. Нетяженко (Київ)
М. М. Яхно (Москва)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)
В. І. Боброва (Київ)
І. А. Григорова (Харків)
О. М. Дзюба (Київ)
В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)
С. К. Євтушенко (Донецьк)
Б. В. Западнюк (Київ)
І. М. Карабань (Київ)
О. А. Козьолкін (Запоріжжя)
В. В. Кузнєцов (Київ)
М. І. Лісяний (Київ)
Є. Л. Мачерет (Київ)
С. П. Московко (Вінниця)
Т. І. Негрич (Львів)
С. С. Пшик (Львів)
І. З. Самосюк (Київ)
Г. Г. Скибо (Київ)
О. В. Ткаченко (Київ)
В. І. Цимбалюк (Київ)
С. І. Шкробот (Тернопіль)

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 2-ВР від 25.11.2010 р.

Видавець
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Відповідальний секретар
О. М. Берник

Літературний редактор
О. Г. Молдованова

Друк
ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 1480 від 26.08.2003 р.
Ум. друк. арк. 12,56
Замовлення № 0410N
Наклад — 2000 прим.
Папір крейдований, друк офсетний
Формат 60×84/1—16
Підписано до друку 07.09.2010 р.

Адреса редакції та видавця
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.

Телефони редакції
Тел.: (44) 465-30-83,
278-46-69, 406-29-13
E-mail vitapol@i.com.ua

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст рекламних матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.
Матеріали зі знаком Ⓟ друкуються на правах реклами

© Український неврологічний журнал, 2010 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2010

Передплатний індекс 96474
www.ukrneuroj.com.ua www.vitapol.com.ua

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

5 **Механизмы повреждения ткани после внутримозгового кровоизлияния и подходы к лечению больных с гипертензивными супратенториальными гематомами**
С.М. ВИНИЧУК, С.В. РОГОЗА
Mechanisms of tissue damage after intracerebral hemorrhage and approaches for treatment of patients with hypertensive supratentorial hematoma
S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

11 **Патогенетические основы депрессии при болезни Паркинсона**
Т.Н. СЛОБОДИН, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО
Pathogenic depression basis under Parkinson's disease
T.N. SLOBODYN, Yu.I. GOLOVCHENKO

ЛЕКЦІЇ

34 **Вегетативное состояние**
Д.С. МАНЬКОВСКИЙ, Е.Г. КУРИК
Vegetative state
D.S. MANKOVSKIY, E.G. KURYK

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

42 **Діагностика первинних імунодефіцитів у хворих з герпесвірусною нейроінфекцією, що виявляється судомним синдромом**
В.Є. КАЗМІРЧУК, Д.В. МАЛЬЦЕВ
Diagnosis of primary immunodeficiency in patients with herpesvirus neuroinfection, manifesting itself as a cramp syndrome
V.E. KAZMIRCHUK, D.V. MALTSEV

60 **Особливості системи імунного захисту у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання**
А. АЛЬ ХАШИМ
Peculiarities of immune defense system in patients with dyscirculative encephalopathy exposed to ionizing radiation
A. AL HASHIM

67 **Электронейромиографические показатели у больных хроническим панкреатитом**
Е.А. СТАТИНОВА, Е.С. КОЧКАРЕВА, Я.А. ГОНЧАРОВА
The electroneuromyographic indexes in patients with chronic pancreatitis
Ye.A. STATINOVA, Ye.S. KOCHKAREVA, Ya.A. GONCHAROVA

73 **Застосування інтегрального показника електронейроміографічного тестування для оцінки функціонального стану периферійної нервової системи в динаміці лікування у хворих на цукровий діабет 2 типу**
В.А. ГРИБ, М.М. ОСИПЧУК

Integral index application of the electroneuromyography testing for the functional state of the peripheral nervous system estimation in dynamics of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus
V.A. GRYB, M.M. OSYPCHUK

81 **Лечение опухолей крестца, сопровождающихся компрессией крестцовых корешков**
Е.И. СЛЫНЬКО, А.Н. ХОНДА, В.Е. БУРЫК

Treatment of sacral tumors causing a compression of sacral roots
E.I. SLYNKO, A.N. KHONDA, V.E. BURYK

90 **Метод интенсивного лечения больных с рефлекторными и компрессионными корешковыми синдромами остеохондроза поясничного отдела позвоночника с применением мануальной терапии**
Н.М. БУЧАКЧИЙСКАЯ, В.И. МАРАМУХА, И.И. ХАРЧЕНКО, И.В. МАРАМУХА

The method of intensive treatment of patients with reflex and compression radicular syndromes of osteochondrosis of the lumbar spine by manual therapy application
N.M. BUCHAKCHIYSKAYA, V.I. MARAMUKHA, I.I. KHARCHENKO, I.V. MARAMUKHA

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

94 **Незрелость мозга в электроэнцефалографии при минимальной мозговой дисфункции и гиперкинетическом синдроме**
А.В. ПОКАЧАЛОВА

Immaturity of brain in electroencephalogram at minimum cerebral dysfunction and hyperkinetic syndrome
A.V. POKACHALOVA

98 **Аналіз обізнаності практикуючих лікарів м. Ужгорода щодо проблеми когнітивних порушень у пацієнтів із судинними захворюваннями**
О.Р. ПУЛИК

The level of knowledge of the cognitive impairment in patients with vascular disorders among the clinicians of the city of Uzhhorod
O.R. PULYK

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

102 **Комбінована нейропротекція в лікуванні гострих ішемічних інсультів у вертебробазилярному басейні**
О.Я. МИХАЛОЙКО, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Combined neuroprotective therapy of acute ischemic strokes of vertebro-basilar pool
O.Ya. MIKHALOJKO, R.D. GERASIMCHUK

107 **До уваги передплатників**

108 **Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 5—10.

УДК 616.831-005.1-06+616.831-003.215-085

С.М. ВИНИЧУК [1], С.В. РОГОЗА [2]

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

[2] Александровская клиническая больница, Киев

Механизмы повреждения ткани после внутримозгового кровоизлияния и подходы к лечению больных с гипертензивными супратенториальными гематомами

В статье рассмотрены современные взгляды на патофизиологию повреждения ткани мозга после острого внутримозгового кровоизлияния. Освещены первичные и вторичные механизмы деструкции ткани перигематомы. Показана ведущая роль метаболических, патобиохимических механизмов, клеточных реакций, молекулярных факторов повреждения ткани мозга. Проведен анализ современных научных публикаций, посвященных консервативному лечению внутримозгового кровоизлияния с учетом патофизиологических механизмов повреждения ткани мозга.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, повреждение ткани перигематомы, лечение.

В патогенезе повреждения ткани мозга после внутримозгового кровоизлияния (ВМК) имеет значение комплексное воздействие разных потенциальных факторов. Первичный механизм деструкции ткани в большинстве случаев травматический. Он возникает после разрыва кровеносного сосуда, тока крови под высоким давлением и заканчивается образованием внутримозговой гематомы (ВМГ). Гематома непосредственно разрушает вещество мозга под воздействием механической силы, смещает и сдавливает прилегающую ткань, растягивает нейроны и глию, что неизбежно приводит к разрушению проводников в белом веществе головного мозга и необратимым изменениям части нейронов, клеток нейроглии в базальных ядрах или в коре полушарий большого мозга [3, 30]. Образовавшаяся внутримозговая гематома наиболее значимо и чаще (у 73 % пациентов) расширяется в первые 3 ч после развития заболевания [8], хотя кровотечение может продолжаться и до 12 ч [29]. По истечении 24 ч после появления первых симптомов ВМК расширение гематомы становится менее заметным [17, 23, 36].

Выделяют 4 фактора, которые могут обусловить увеличение объема ВМГ: непрерывное кровотечение из разорванной артериолы; рецидив кровотечения из того же источника; кровотечение из сжатых сосудов, расположенных вокруг (преимущественно вены); местные дефекты свертывания крови [11]. С расширением гематомы также взаимосвязаны и молекулярные механизмы повреждения — экстравазация воспалительных маркеров: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, матричной металлопротеиназы-2, -9 (ММП-2, ММП-9) и клеточного фибринонектина [36]. Обычно расширение ВМГ приводит к раннему клиническому ухудшению, нарастанию объема неврологического дефицита.

По объему излившейся крови выделяют гематомы небольшие — до 30 см^3, средние — 30—60 см^3 и большие — более 60 см^3 [4]. Сходную градацию ВМГ приводят М.А. Пирадов и соавт. (2006): небольшие — до 40 см^3, большие — 40—60 см^3 и массивные — более 60 см^3. Считают, что прогноз ВМК зависит не только от объема и локализации ВМГ, но и от других потенциальных факторов, кото-

Стаття надійшла до редакції 26 жовтня 2010 р.

Віничук Степан Мілентійович, д. мед. н., проф., зав кафедри
01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13

рые развиваются позже, после кровоизлияния в ткань, окаймляющую гематому [41].

После остановки кровотечения в дополнение к первичной механической деструкции формируется вторичный прогрессирующий патологический процесс, который приводит к длительному повреждению перигематомной мозговой ткани. Поэтому для улучшения клинического исхода ВМК в последнее десятилетие проводят изучение гемодинамических, метаболических механизмов, патобиохимических процессов, клеточных реакций, молекулярных механизмов вторичного повреждения ткани перигематомы, выявление новых потенциальных мишеней для терапевтического воздействия при первичном паренхиматозном кровоизлиянии. Эта информация, несомненно, будет иметь важное значение для формирования новой терапевтической стратегии, основанной на более глубоком понимании и осмыслении знаний о метаболических, биохимических, молекулярных маркерах вторичного повреждения перигематомной мозговой ткани после ВМК.

В недавно опубликованной работе K.R. Wagner и соавт. (2003) на основании результатов проведенных экспериментальных исследований и наблюдений других авторов сформулировали предполагаемые патофизиологические механизмы, приводящие к повреждению перигематомной мозговой ткани при ВМК (рисунок).

Повреждение ткани мозга, окаймляющей гематому, инициируют разные механизмы. Значительное повреждение, деструкцию ткани и клеточную «смерть» при кровоизлиянии вызывает сама ВМГ, масс-эффект и последующее развитие перигематомного отека [12, 13, 35, 43, 48]. Центральное место в повреждающем действии перигематомной мозговой ткани отводят комплексному воздействию: патологическому влиянию тромбина, метаболизму гема, железа [16, 19, 22, 42, 44]; высокой концентрации глутамата, активации глутаматных рецепторов, эксайтотоксичности; нейротоксическому влиянию провоспалительных цитокинов, а также индуцированной ими и метаболизмом железа активации перекисного окисления липидов с развитием оксидантного стресса [7, 14].

Исследования других авторов выявили роль белка сыворотки крови — тромбина — в образовании фактора, индуцируемого гипоксией (HIF — Hypoxia Induced Factor) [18], связанного с двумя важными процессами. С одной стороны, HIF индуцирует эндотелиальный фактор роста сосудов (ЭФРС), который стимулирует ангиогенез вокруг гематомы с экстравазацией стенок сосудов и повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [49]. Это вызывает развитие раннего отека ткани перигематомы. С другой стороны, HIF повышает продукцию ферментов гликолиза, стимулирует гликолиз, образование лактата, уменьшение pH и развитие ацидоза вокруг гематомы [45]. Повреждение перигематомной мозговой ткани вызывает также угнетение функции Na^+/K^+-АТФазы, индукцию нейрональной деполяризации мембран [34], а также активацию процессов апоптоза [30].

Таким образом, не ишемические изменения ткани перигематомы являются причиной вторичного повреждения нейронов после ВМК, а сочетанное патологическое влияние продуктов метаболизма тромбина, гема, железа, а также факто-

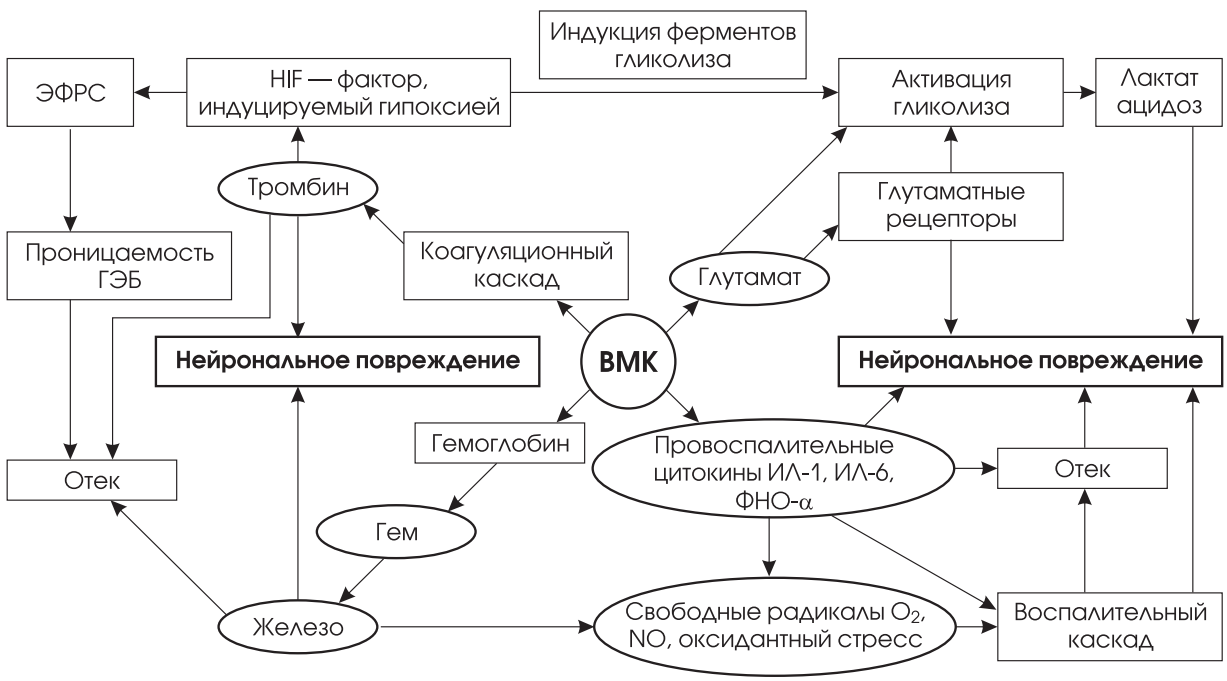


Рисунок. *Предполагаемые механизмы повреждения ткани при остром ВМК (по K.R. Wagner и соавт., 2003)*

ров, которые вызывают эксайтотоксичность, метаболические нарушения, отек, воспаление, оксидантный стресс, что приводит к повреждению белого вещества, смерти нейронов и клеток нейроглии. Множественные патофизиологические механизмы, активированные после ВМК, могут вызывать защитные эффекты при малых гематомах и негативные — при больших [47].

Несомненно, глубокое понимание механизмов повреждения ткани перигематомы имеет определяющее значение для разработки эффективных методов лечения острого ВМК, защиты слабофункционирующих нейронов ткани, окаймляющей гематому.

Существующие подходы к лечению ВМК

Эффективность консервативных и хирургических методов лечения больных с ВМК явно недостаточная. Подтверждением этого являются высокие показатели инвалидизации и смертности, которые за последние 10 лет во всех странах не снижаются. Причины недостаточной эффективности терапии разные: увеличение прироста объема гематомы, отек мозга, прогрессирующее вторичное повреждение, поздние сроки госпитализации больных, ограничения в объеме применяемых препаратов, отказ от реанимации и др. [31]. Считают, что улучшить клинический исход можно при условии лечения больных с ВМК в специализированных неврологических отделениях интенсивной терапии [9], при использовании агрессивного медикаментозного лечения [28]. Для достижения клинического успеха немаловажное значение имеет соблюдение требований мультимодальности терапии, направленной не на один, а на разные механизмы повреждения ткани перигематомы [40].

Алгоритм ведения пациента с ВМК предполагает раннюю клиническую оценку состояния, применение комплекса неотложных лечебных мероприятий, направленных на стабилизацию жизненно важных функций: мониторинг неврологического статуса, респираторной и сердечно-сосудистой систем, регуляция артериального давления (АД), коррекция внутричерепного давления и системы свертываемости крови, поддержание баланса жидкости и электролитов, управление метаболизмом глюкозы, нормализация температуры тела, мониторинг ротоглоточной дисфагии. При нарушении сознания (< 8 баллов по шкале ком Глазго) с риском аспирации, при острой недостаточности дыхания II—III степени используют раннюю эндотрахеальную интубацию, искусственную вентиляцию легких; в случаях выявления эпилептических приступов клинически или на ЭЭГ рекомендуют кратковременное применение антиконвульсантов. В клинике проводят компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга, консультацию нейрохирургом для решения вопроса о хирургической эвакуации гематомы или возможности постановки внешнего внутрижелудочкового катетера. Риск ухудшения неврологического статуса и развития сердечно-сосудистой нестабильности особенно высок в первые 24 ч после появления первых симптомов ВМК [31].

Специфическая терапия острого ВМК предусматривает два основных подхода: консервативная медикаментозная терапия; хирургические методы лечения.

Целью консервативного лечения является уменьшение масштабов вторичного повреждения перигематомной мозговой ткани вследствие увеличения прироста объема гематомы, отека мозга, внутричерепного давления, поддержание кровоснабжения и оксигенации, оптимизация метаболизма ткани, окаймляющей гематому [39].

Из методов консервативной терапии физиологически оправданным является назначение гемостатической терапии. Однако применяемые ранее препараты (эпсилон-аминокапроновая кислота, апротинин, этамзилат натрия) оказались неэффективными в лечении острого ВМК. Не отмечено также пользы от применения рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa) несмотря на способность этого гемостатического средства стабилизировать кровотечение. Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролированного исследования III фазы FAST (Factor Seven for Acute Haemorragic Stroke Trial — исследование фактора VII при остром геморрагическом инсульте), включавшего 821 больного с острым ВМК [20]. Из всех обследованных 263 пациента получали плацебо, 265 — rFVIIa в дозе 20 мг/кг и 293 — rFVIIa в дозе 80 мг/кг в первые 3 ч от начала инсульта. Отмечена способность применяемых доз rFVIIa уменьшать распространение гематомы, способствовать ее редукции. Однако не выявлено каких-либо преимуществ в отношении выживаемости пациентов или функционального исхода через 3 мес: 24 % пациентов, которые принимали плацебо, умерли или оставались тяжелыми инвалидами; среди больных, принимавших rFVIIa в дозе 20 и 80 мг/кг эти показатели составляли 26,0 и 29,0 % соответственно; показатели смертности в группах не отличались. Применение rFVIIa в дозе 80 мг/кг, сопровождалось артериальным тромбозом в 10,0 % случаев (в группе плацебо — в 5,0 %, при использовании 20 мг/кг rFVIIa — в 6,0 % случаев). Дополнительный анализ результатов исследования FAST показал потенциальную пользу применения rFVIIa при ВМК для пациентов моложе 70 лет с начальным объемом гематомы < 5 мл и периодом после появления первых симптомов ≤ 2,5 ч [21].

В случаях отсроченного расширения ВМГ, связанного с высоким значением международного нормализованного отношения (МНО), рекомендуют проводить раннюю реверсию (лат. *reversus* —

обращенный назад, возвращенный) системной антикоагуляции с использованием витамина К, концентрата протромбинового комплекса или назначают свежезамороженную плазму и фактор VIIa в первые 2 ч. При этом проводят реверсию МНО до целевого уровня < 1,4 в течение 2 ч, что уменьшает расширение ВМГ [6, 15, 38]. Совет AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) и руководство Европейской инициативной группы по ведению инсульта (EUSI) рекомендуют возобновлять прием варфарина больным с риском тромбоэмболии на 7—14-й день после ВМК у пациентов с низким риском повторной геморрагии [25].

Другой возможной мишенью терапевтических воздействий для уменьшения объема ВМГ является управление артериальным давлением при артериальной гипертензии, с которой ассоциируется плохой исход ВМК [33, 46]. По результатам нерандомизированных исследований, раннее снижение АД оказывает благоприятное воздействие [24, 32].

Совет по проблемам инсульта Американской ассоциации сердца и инсульта в 2007 г. рекомендовал при ВМК поддерживать среднее артериальное давление (срАД) на уровне < 130 мм рт. ст. у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. В настоящее время руководство ASA считает полезным более агрессивно снижать АД при отсутствии у пациента признаков высокого внутричерепного давления [5].

В недавно проведенном исследовании INTERACT (Intensive Blood Hemorhage Trial — интенсивное снижение АД в острый период ВМК) изучали влияние антигипертензивной терапии на объем гематомы и перифокального отека в первые 72 ч после острого ВМК. В исследование включили 404 пациента, которых рандомизировали на две группы: стандартная терапия с целевым снижением систолического АД (САД) до уровня 180 мм рт. ст.; группа интенсивного снижения с целевым уровнем САД 140 мм рт. ст. Исследовали объем гематомы и перифокального отека в группах через 24 и 72 ч. Полученные результаты показали, что раннее интенсивное снижение САД замедляет прирост гематомы и способствует ее разрешению на протяжении первых 72 ч после ВМК, но при этом не оказывает существенного влияния на перифокальный отек, смертность и функциональный исход больных, выживших после внутримозговой геморрагии [2].

В исследовании ATACH (Antyhipertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage — антигипертензивная терапия в острый период ВМК) изучали гипотензивное действие никардипина и его влияние на ранние неврологические осложнения, функциональный исход через 3 мес, летальность больных с геморрагическим инсультом. Оценивали безопасность снижения САД у пациентов трех групп: 1-я группа — САД снижали до 170—200 мм рт. ст., 2-я — до 140—170 мм рт. ст., 3-я — до 10—140 мм рт. ст. В исследуемых группах пациентов подтверждена безопасность более жесткого снижения САД, чем в исследовании INTERACT [27].

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролированного исследования CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension immediately Post-Stroke — контроль артериальной гипертензии и гипотензии после развития инсульта) продемонстрировали безопасность и эффективность снижения АД при применении лизиноприла и лабетолола у больных с острым гипертензивным ВМК. Вместе с тем уровень функциональной несостоятельности и смертности в группе активного антигипертензивного лечения и плацебо был практически одинаковым (61,0 и 59,0 %) [26].

В настоящее время проводят исследования INTERACT-2 и ATACH, которые помогут найти ответы на многие неясные вопросы, установить оптимальный уровень снижения САД в острый период ВМК и влияние гипотензивной терапии на исход заболевания.

До получения результатов крупных рандомизированных исследований по оптимальному снижению САД при ВМК, клинической оценке последствий агрессивного снижения АД существует согласованная позиция ASA [5] и руководства EUSI [37] о необходимости придерживаться более консервативного подхода к снижению АД, установленного ранее Советом ASA. Особенно осторожно необходимо снижать АД при повышенном ВЧД, поскольку это может ухудшать центральное перфузионное давление и усиливать повреждение ткани перигематомы.

Важной составляющей терапии ВМК является уменьшение отека головного мозга, вызванного гематомой. В клинических условиях используют разработанные протоколы пошагового подхода к контролю за увеличением ВМГ и отеком мозга [10], а также рекомендации Совета по проблемам инсульта Американской ассоциации сердца и инсульта [5] и руководства Европейской инициативной группы по ведению инсульта [37].

Таким образом, до настоящего времени нет доказанной эффективной медикаментозной терапии острого ВМК. Подходы к лечению, используемые разными авторами, остаются противоречивыми. Нередко аргументы за и против применения того или иного метода терапии основаны не на доказательной базе, а в основном на теоретических трактовках, заключениях или предположениях. Поэтому обоснование целесообразности применения препаратов разных фармакологических групп, оценка результатов лечения больных с ВМК даже в отдельных клинических наблюдениях являются важными и актуальными для неврологической клиники.

Литература

1. Пирадов М.А. Геморрагический инсульт: новые подходы к диагностике и лечению // Нервные болезни.— М.: Атмосфера, 1995.— С. 17—19.
2. Anderson C.S., Huang Y., Wang G. et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a pilot randomised trial // Lancet.— Neurol.— 2008.— Vol. 7.— P. 391—399.
3. Ardizzone T.D., Lu A., Wagner K.R. et al. Glutamate receptor blockade attenuates glucose hypermetabolism in perihematomal brain after experimental intracerebral hemorrhage in rat // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P. 2587—2591.
4. Broderick J., Brott Th., Duldner J.E. et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy — to — use predictor of 30 — day mortality // Stroke.— 1993.— Vol. 24.— P. 987—993.
5. Broderick J. P., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 2001—23.
6. Brody D.L., Aiyagari V., Shackleford A.M., Diringer M.N. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage // Neurocrit. Care.— 2005.— Vol. 2.— P. 263—267.
7. Castillo J., Davalos A., Alvarez-Sabin J. et al. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage // Neurology.— 2002.— Vol. 58.— P. 624—629.
8. Davis S.M., Broderick J., Hennerici M. et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage // Neurology.— 2006.— Vol. 66.— P. 1175—1181.
9. Diringer M.N., Edwards D.F. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage // Crit. Care Med.— 2001.— Vol. 29.— P. 635—640.
10. Elf K., Nilsson P., Enblad P. Outcome after traumatic brain injury improved by an organized secondary insult program and standardized neurointensive care // Crit. Care Med.— 2002.— Vol. 30.— P. 2129—2134.
11. Ferro J.M. Update on intracerebral hemorrhage // J. Neurol.— 2006.— Vol. 253.— P. 985—999.
12. Gebel J.M.Jr., Jauch E.C., Brott T.G. et al. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 2631—2635.
13. Gebel J.M.Jr., Jauch E.C., Brott T.G. et al. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 2636—2641.
14. Gingrich M.B., Junge C.E., Lyuboslavsky P., Traynelis S.F. Potentiation of NMDA receptor function by the serine protease thrombin // J. Neurosci.— 2002.— Vol. 20.— P. 4582—4595.
15. Goldstein J.N., Thomas S.H., Frontiero V. et al. Timing of fresh-frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 151—155.
16. Hua Y., Keep R.F., Hoff J.T., Xi G. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 759—762.
17. Jauch E.C., Lindsell C.J., Adeoye O. et al. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 2061—2065.
18. Jiang Y., Wu J., Keep R.F. et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha accumulation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage // J. Cereb. Blood Flow Metab.— 2002.— Vol. 22.— P. 689—696.
19. Loftspring M.C., McDole J., Lu A. et al. Intracerebral hemorrhage leads to infiltration of several leukocyte populations with concomitant pathophysiological changes // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.— 2009.— Vol. 29.— P. 137—143.
20. Mayer S.A., Brun N.C., Begtrup K. et al. Eficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358.— P. 2127—2137.
21. Mayer S.A., Davis S.M., Begtrup K. et al. Subgroup analysis in the FAST trial: a subset of intracerebral hemorrhage patients that benefit from recombinant activated factor VII // Stroke.— 2008.— Vol. 39.— P. 528.
22. Nakamura T., Xi G., Park J.W. et al. Holo-transferrin and thrombin can interact to cause brain damage // Stroke.— 2005.— Vol. 36.— P. 348—352.
23. Ohwaki K., Yano E., Nagashima H. et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P. 1364—1367.
24. Okumura K., Ohya Y., Maehara A. et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke // J. Hypertens.— 2005.— Vol. 23.— P. 1217—1223.
25. Phan T.G., Koh M., Wijdicks E.F. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk // Arch. Neurol.— 2000.— Vol. 57.— P. 1710—1713.
26. Potter J., Robinson T., Ford G. et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial // Lancet.— Neurology.— 2009.— Vol. 8, Issue 1.— P. 48—56.
27. Qureshi A.I. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) trial: International Stroke Conference.— New Orleans, LA; Feb 20—22, 2008.
28. Qureshi A.I. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH): rationale and design // Neurocrit. Care.— 2007.— Vol. 6.— P. 56—66.
29. Qureshi A.I., Harris-Lane P., Kirmani J.F. et al. Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines // Crit. Care Med.— 2006.— Vol. 34.— P. 1975—1980.
30. Qureshi A.I., Ling G.S., Khan J. et al. Quantitative analysis of injured, necrotic, and apoptotic cells in a new experimental model of intracerebral hemorrhage // Crit. Care Med.— 2001.— Vol. 29.— P. 152—157.
31. Qureshi A.I., Mendelow D.A., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage // Lancet.— 2009.— Vol. 373.— P. 1632—1644.
32. Qureshi A.I., Mohammad Y.M., Yahia A.M. et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage // J. Intens. Care Med.— 2005.— Vol. 20.— P. 34—42.
33. Robinson T.G., Potter J.F. Blood pressure after stroke // Age Ageing.— 2004.— Vol. 33.— P. 6—12.
34. Sadrzadeh S.M., Anderson D.K., Panter S.S. et al. Hemoglobin potentiates central nervous system damage // J. Clin. Invest.— 1987.— Vol. 79.— P. 662—664.
35. Sansing L.H., Kaznatcheeva E.A., Perkins C.J. et al. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment // J. Neurosurg.— 2003.— Vol. 98, N 5.— P. 985—992.
36. Silva Y., Leira R., Tejada J. et al. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage // Stroke.— 2005.— Vol. 36.— P. 86—91.
37. Steiner T., Katse M., Forsting M. et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage. Part I: spontaneous intracerebral haemorrhage // Cerebrovasc. Dis.— 2006.— Vol. 22.— P. 294—316.
38. Steiner T., Rosand J., Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 256—262.
39. Thiex R., Tsirka S.E. Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications // Neurosurg. Focus.— 2007.— Vol. 22.— E6.
40. Tuhrim S. Intracerebral hemorrhage — improving outcome by reducing volume? // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358.— P. 2174—2176.
41. Tuhrim S., Horowitz D.R., Sacher M., Godbold J.H. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage // Crit. Care Med.— 1995.— Vol. 23.— P. 950—954.
42. Wagner K.R., Sharp F.R., Ardizzone T.D. et al. Heme and iron metabolism: role in cerebral hemorrhage // J. Cereb. Blood Flow Metab.— 2003.— Vol. 23.— P. 629—652.
43. Wagner K.R., Xi G., Hua Y. et al. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood brain barrier protection // J. Neurosurg.— 1999.— Vol. 90.— P. 491—498.
44. Wang J., Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage // J. Cereb. Blood Flow Metab.— 2007.— Vol. 27.— P. 894—908.
45. Wenger R.H. Cellular adaptation to hypoxia: O_2-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O_2-regulated gene expression // FASEB J.— 2002.— Vol. 16.— P. 1151—1162.

46. Willmot M., Leonardi-Bee J., Bath P.M. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review // Hypertension.— 2004.— Vol. 43.— P. 18—24.
47. Xi G., Reiser G., Keep R.F. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? // J. Neurochem.— 2003.— Vol. 84.— P. 3—9.
48. Zazulia A.R., Diringer M.N., Derdeyn C.P. et al. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 1167—1173.
49. Zhang Z.G., Chopp M. Vascular endothelial growth factor and angiopoietins in focal cerebral ischemia // Trends Cardiovasc. Med.— 2002.— Vol. 12.— P. 62—66.

С.М. ВІНИЧУК, С.В. РОГОЗА

Механізми пошкодження тканини після внутрішньомозкового крововиливу та підходи до лікування хворих з гіпертензивними супратенторіальними гематомами

У статті розглянуто сучасні погляди на патофізіологію пошкодження тканини мозку після гострого внутрішньомозкового крововиливу. Висвітлено первинні і вторинні механізми деструкції тканини перигематоми. Показано провідну роль метаболічних, патобіохімічних механізмів, клітинних реакцій, молекулярних чинників пошкодження тканини мозку. Проведено аналіз сучасних наукових публікацій, присвячених консервативному лікуванню внутрішньомозкового крововиливу з урахуванням патофізіологічних механізмів ушкодження тканини мозку.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, пошкодження тканини перигематоми, лікування.

S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

Mechanisms of tissue damage after intracerebral hemorrhage and approaches for treatment of patients with hypertensive supratentorial hematoma

The modern views on pathophysiology of the brain tissue damage after intracerebral hemorrhage are reviewed in the article. Primary and secondary mechanisms of destruction of perihematomal tissue are lightened. The main role of different mechanisms of brain tissue damage such as metabolic, pathophysiological, cellular and molecular reactions, has been demonstrated. Recent publications of conservative intracerebral hemorrhage treatment covering pathophysiological mechanisms of the brain tissue damage have been analyzed.

Key words: intracerebral hemorrhage, perihematomal tissue damage, treatment.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 11—33.

УДК 616.858-008.6-06+616.89-008.454-085

Т.Н. СЛОБОДИН, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО

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

Патогенетические основы депрессии при болезни Паркинсона

Статья посвящена патогенетическим основам депрессии при болезни Паркинсона. Рассмотрены механизмы депрессии лимбического уровня, когнитивные аспекты депрессии. Анализ литературы и результатов собственных исследований дал возможность авторам предложить новую концепцию — теоретическую модель целенаправленного поведения и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: депрессия, болезнь Паркинсона, мезолимбическая дофаминовая система, дорсолатеральная префронтальная кора, миндалина, гиппокамп.

Более частая, чем в общей популяции [65], встречаемость депрессии среди больных болезнью Паркинсона (БП) позволила предположить наличие точек пересечения в патогенезе двух болезней, одной из которых, без сомнения, является дофаминовая система. Остается невыясненным вопрос, существует ли особый вариант (фенотип) депрессии при БП или депрессия имеет универсальный механизм развития, независимо от первичности или вторичности ее происхождения. Лечебные подходы к депрессии при БП остаются спорным вопросом, а выбор лечебной тактики — сложным и не всегда успешным процессом. Особую актуальность приобретает проблема депрессии при БП в связи с ее частым появлением при глубинной мозговой стимуляции субталамического ядра, применяемой для ослабления резистентных к медикаментозной терапии проявлений БП. Понимание патогенетических механизмов депрессии при БП позволит обосновать полученные эмпирическим путем результаты лечения этой патологии с использованием различных подходов, в том числе медикаментозных.

Учитывая этиологическую и генетическую гетерогенность депрессии, предпринята попытка описания ее единого механизма со многими звеньями, поражение которых на любом уровне (этапе, звене) может быть сопряжено с развитием депрессивного расстройства, клинически представляющего собой сочетание эмоциональных, когнитивных и вегетосоматических проявлений.

В результате аналитического обзора литературы последних лет и объединения отдельных фактов, а также с учетом собственных наблюдений сделана попытка связать клинические проявления депрессии, отраженные в классификации МКБ-10, носящей описательный характер, с психологическими подходами к ее объяснению, а также с известными на сегодняшний день науке патофизиологическими изменениями, происходящими при депрессии в мозге. Такой подход к изучению депрессии как многофакторного страдания, мог бы явиться в дальнейшем основой для избирательных подходов к ее лечению.

Если расценивать депрессию как состояние, препятствующее осуществлению целенаправленной поведенческой деятельности, то для определения «топического очага депрессии» следует рассмотреть весь путь в нервных кругах мозга — от получения организмом внешнего сигнала до ответной реакции, наиболее правильной и целесообразной, не являющейся инстинктивной, а изменяющейся в зависимости от конкретной ситуации. Этот путь определяет целенаправленную деятельность, осуществляемую благодаря отлаженному взаимодействию структур, обеспечивающих эмоциональную оценку

Стаття надійшла до редакції 28 жовтня 2010 р.

Слободін Тетяна Миколаївна, к. мед. н., доцент, доцент кафедри
04112, м. Київ, вул. Ризька, 1, НМАПО, кафедра неврології № 1
Тел. (44) 279-60-40. E-mail: tslobodin@ukr.net

ситуации, планирующих действие, создающих двигательные и мыслительные реакции для совершения этого действия и оценивающих его результат (рис. 1). Поддержание функционального баланса между структурами мозга в процессе целенаправленной деятельности дает прочную основу для гармоничного существования организма в среде (в том числе социальной), а возникающий дисбаланс создает условия для развития депрессии.

В настоящее время методами нейровизуализации, в том числе функциональной МРТ и позитронно-эмиссионной томографии, были выделены области, находящиеся в состоянии нарушенного функционирования при депрессии [24, 66]. Это отделы префронтальной коры (PFC): орбито-фронтальная (OFC), вентромедиальная (VMPFC), дорсолатеральная префронтальная кора (DLPFC), а также структуры лимбической системы: подколенная часть передней поясной извилины (ACC); прилежащее ядро (NAcc) вместе с передней покрышечной областью (VTA), миндалина (Amg), гиппокамп (Hipp) и гипоталамус (Hth)* (рис. 2).

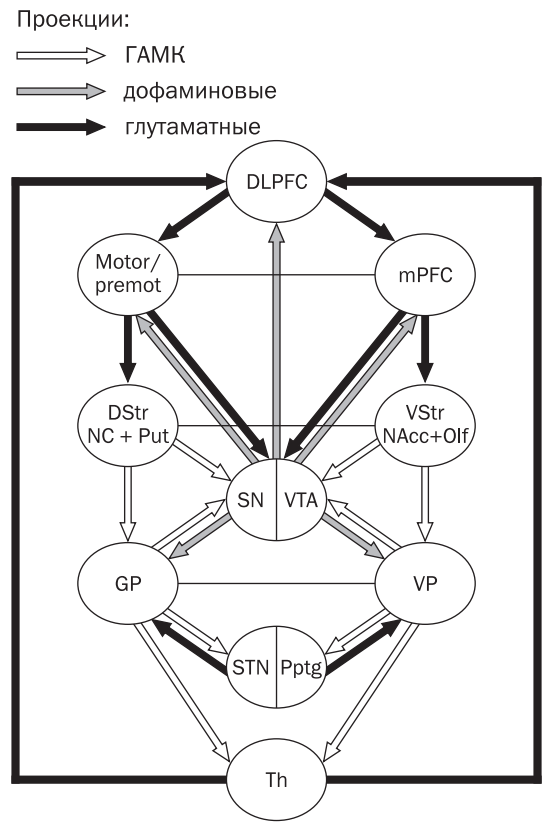


Рис. 1. *Теоретическая модель регуляции целенаправленного поведения*

DLPFC — дорсолатеральная префронтальная кора,
Motor/premot — моторная/премоторная кора,
mPFC — медиальная префронтальная кора,
DStr (NC + Put) — дорсальный стриатум (хвостатое ядро + путамен),
VStr (NAcc + Olf) — вентральный стриатум (прилежащее ядро + обонятельная луковица),
SN — черная субстанция,
VTA — вентральная покрышечная область,
GP — бледный шар, VP — вентральный паллидум,
STN — субталамическое ядро,
Pptg — педункулопонтинное ядро,
Th — таламус

Часть I
Механизмы депрессии лимбического уровня

Мезолимбическая дофаминовая система

При изучении патогенеза депрессии в последнее время внимание исследователей привлекает отдел лимбической системы, называемый «системой вознаграждения», или мезолимбической дофаминовой системой (МЛ-ДА), состоящий из источника синтеза дофамина — вентральной покрышечной области (*ventral tegmentum area* — VTA) и иннервируемого им прилежащего ядра (*nucleus accumbens* — NAcc) (рис. 3).

Так же как черная субстанция (SN) обеспечивает дофаминергическую иннервацию дорсального (двигательного) стриатума, так и расположенная медиальнее от нее VTA иннервирует вентральный, или лимбический, стриатум (NAcc) и префронтальную кору (PFC) (рис. 4).

До настоящего времени изучением этой системы занимались в основном в контексте наркотической зависимости, и только в последние годы ею заинтересовались с точки зрения понимания патогенеза депрессии. Усиление дофаминергических проекций из VTA к NAcc (см. рис. 3, 4) обусловливает получение удовольствия не только от наркотических веществ, но и от других видов «приятной» деятельности, а «всплеск» дофамина в NAcc ведет к поиску потенциального удовольствия, нарушение способности испытывать которое (ангедония) и является ключевым симптомом депрессии и проявлением синдрома отмены.

Задолго до изучения МЛ-ДА-системы физиологами, психологические подходы тесно связывали депрессию и зависимость. Авторы психоаналитической концепции депрессии, родоначальником которой является З. Фрейд [6], объясняли депрессию как состояние, возникающее при потере очень значимого для больного объекта (объекта зависимости, привязанности), с которым отождествлялось собственное «я» пациента. При потере этого объекта становилось бессмысленным существование собственного «я». В качестве личностных особенностей депрессивных больных указывались зависимость от другого человека, дефицит автономности, хрупкая самооценка, необходимость во

** Все сокращения анатомических структур сделаны по их латинским названиям по аналогии с их использованием в мировой научной литературе.*

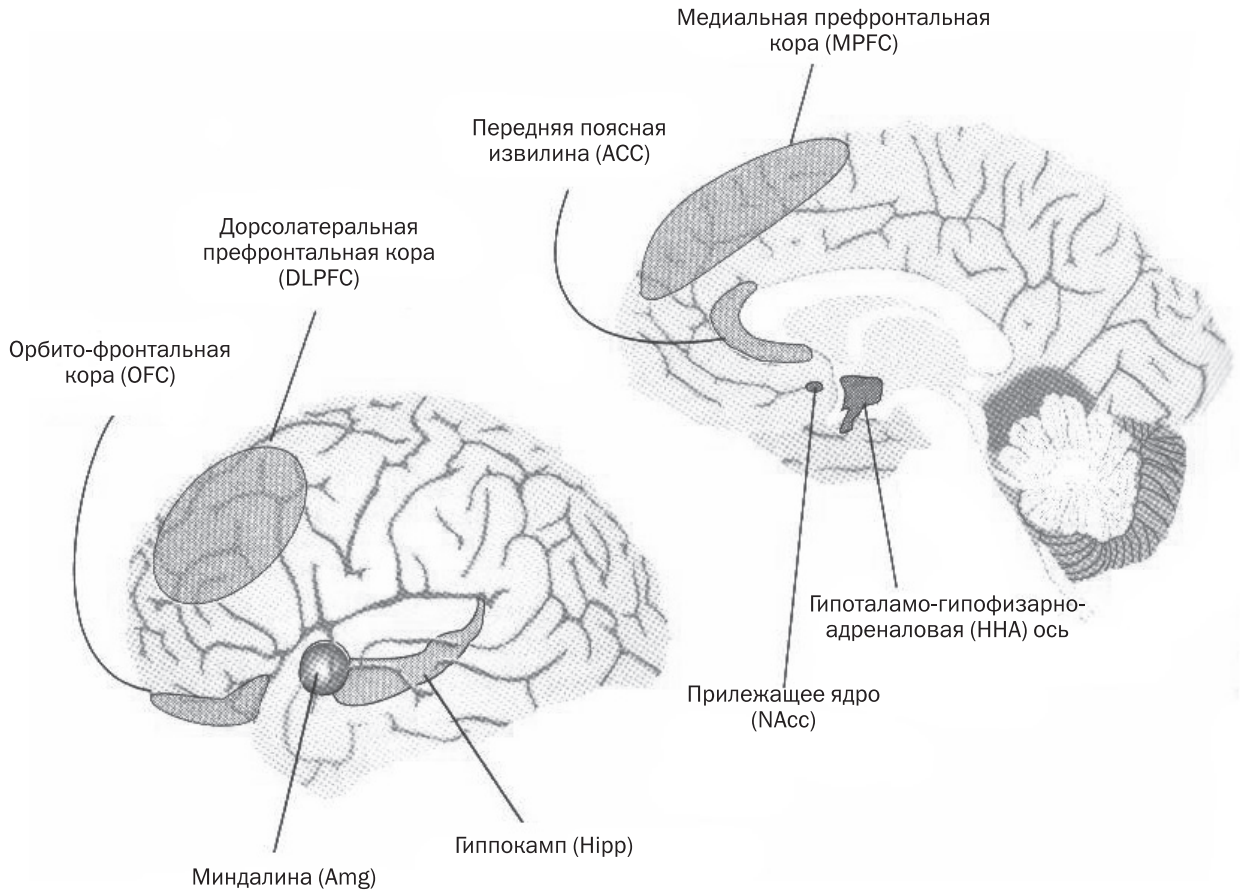


Рис. 2. *Регионы мозга, задействованные в патогенезе депрессии. Адаптировано по E.S. Higgins, M.S. George (2007)*

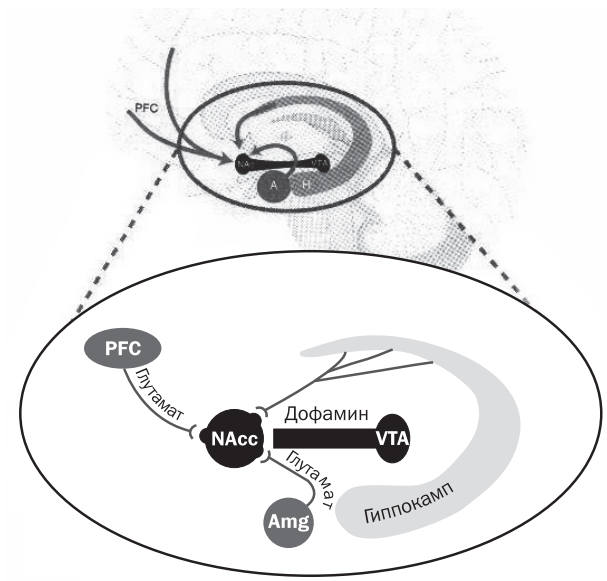


Рис. 3 *Мезолимбическая дофаминовая система (VTA—NAcc) и ее основные связи — с префронтальной корой (PFC), миндалиной (Amg) и гиппокампом. Адаптировано по E.S. Higgins, M.S. George (2007)*

внешней поддержке. Зависимый тип личности является объединяющим в психологическом портрете депрессивного больного и пациента с наркотической или любой другой зависимостью.

Значение МЛ-ДА-системы в патогенезе депрессии можно оценить, определив роль ее в целенаправленном поведении. Занимая позицию генератора общей активности организма в ответ как на позитивные, так и на негативные стимулы, тем самым обусловливая мотивацию к целенаправленной деятельности [7, 42], МЛ-ДА-система определяет основную цель поведенческого акта, заключающуюся в поиске безопасности [43]. NAcc, благодаря активирующему влиянию дофамина, а также связям с ядрами латерального гипоталамуса, является детектором изменений в окружающем пространстве, создавая драйв, активность, стремление к действию, обеспечивает вегетативный и эмоциональный тонус, позитивный настрой, что позволяет организму активно взаимодействовать с окружающей средой [70]. Подавление этой системы нарушает предуготованность организма к действию, негативному эмоциональному состоя-

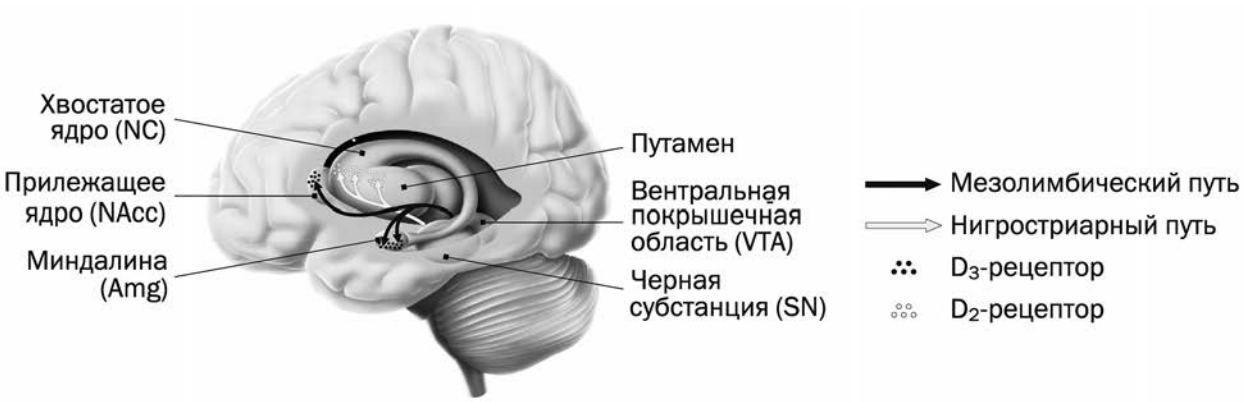


Рис. 4. *Нигростриарный (из черной субстанции — SN) и мезолимбический (из прилежащего ядра — NAcc) дофаминергические пути. Адаптировано по C. Missale et al. (Physiological Reviews, 1998, 78, P. 189—225)*

нию и избеганию получения удовольствия, что может стать основой для развития депрессии. «Сонастраивая» организм с окружающим пространством, МЛ-ДА-система не обеспечивает выбор определенной программы действия, адекватной конкретным обстоятельствам [42], благодаря своим связям с другими лимбическими структурами, она принимает участие в первом этапе целенаправленного поведения — выборе эмоциональной реакции, или эмоционального ответа на событие [10]. Основная роль эмоций при этом заключается в регуляции поведенческого репертуара в гибком формате. Поведенческая пластичность достигается при условии выполнения эмоциональной операционной системой широкого диапазона потенциальных ответов в соответствии с предъявляемыми требованиями окружающей среды [58]. Когда произошло эмоциональное формирование, или эмоциональная реакция, внимание длительно фокусируется на определенном наборе стимулов, воспоминаний и ответов (например, невозможно принимать пищу, испытывая страх: в этой ситуации пища исключается из круга интересов). При подавлении дофаминовых (ДА) проекций к NAcc угнетается не только деятельность в предвкушении удовольствия, но и активно-избегательное поведение. Это подчеркивает важность роли МЛ-ДА-системы в обеспечении безопасности [7]. Более того, МЛ-ДА-система определяет личностные характеристики, такие как стремление к поиску нового, экстравертность, импульсивность [15, 22, 43], что становится основой для поведенческого стиля при выборе действия.

В нарушении функций МЛ-ДА-системы — способности испытывать удовольствие, скорости психомоторных реакций, мотивации — четко прослеживается основной симптомокомплекс депрессивного расстройства [27]. Логично предположить наличие особого подтипа депрессии, связанного с первичной дофаминергической дисфункцией, характеризующегося плохой чувствительностью или ее отсутствием к антидепрессантам серотонинергической или норадренергической направленности действия. В настоящее время не вызывает сомнения факт, что не все пациенты с депрессией, получающие лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) достигают ремиссии [69], а при улучшении настроения сохраняется безразличие и нарушение мотивации, определяемые в литературе термином «апатия» [79]. Известно, что СИОЗС не оказывают эффекта при блокаде D_2-рецепторов NAcc, что указывает на антидепрессантную эффективность серотонинергических проекций посредством их влияния на ДА-систему [46, 70, 74].

Участие лимбической системы в патогенезе депрессии

Существует множество экспериментальных доказательств участия дисфункциональной дофаминергической активности NAcc в патогенезе депрессии. Снижение ДА-активности в NAcc обнаружено на животных моделях депрессии и наркотической зависимости [27, 70], а использование агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) и блокаторов обратного захвата дофамина оказалось эффективным подходом к нивелированию депрессивных симптомов в экспериментальных моделях, а также к лечению депрессии у больных с депрессивным расстройством [31, 32, 76].

Умеренный хронический стресс, используемый для моделирования депрессии у животных, постепенно вызывал снижение чувствительности к вознаграждению, подавление агрессивного и сексуального поведения. При этом снижалось связывание дофамина с D_2/D_3-рецепторами в NAcc, которое восстанавливалось при продолжительном лечении антидепрессантами [27]. У животных, которым создавали ситуации для формирования модели депрессии, выявлено снижение содержания дофамина в хвостатых ядрах и NAcc, этого удавалось избежать назначением АДР [9, 27].

Повышение риска возникновения депрессии с возрастом также объясняется прогрессирующим

снижением ДА-активности, вызванным гибелью ДА-нейронов [73]. Низкие концентрации метаболита дофамина — гомованилиновой кислоты (ГВК) — в ликворе обнаружены у депрессивных больных, особенно с наличием психомоторной заторможенности. Причем, чем ниже были показатели ГВК, тем большим был риск неэффективности антидепрессантов [27].

Отмечено, что у депрессивных больных с риском суицида значительно снижена концентрация соматотропина, регулируемая дофамином, по сравнению с депрессивными больными без суицидальных тенденций [68]. Подобная картина, только с обратной зависимостью, выявлена при оценке концентрации пролактина в периферической крови, синтез которого в норме ингибируется дофамином [50, 51].

Еще одним доказательством участия дофаминовой системы в патогенезе депрессии является высокая частота последней среди больных БП [65]. Высокочастотная глубинная мозговая стимуляция левой SN и субталамического ядра при БП приводила к тяжелой затяжной депрессии [64].

Ряд препаратов, непосредственно воздействующих на ДА-систему, оказывает эффект при неудачной попытке лечения другими антидепрессантами. Неэрголиновый агонист ДА-рецепторов — прамипексол, используемый при лечении БП, был эффективным при рефрактерной биполярной депрессии [36, 60] или в сочетании с СИОЗС, трициклическими антидепрессантами и психотерапией [21, 47, 57, 72]. Прамипексол снижал кровоток в орбито-фронтальной коре, передней поясной извилине, то есть в регионах, принимающих участие в регуляции настроения [13]. При униполярной депрессии прамипексол в дозе 5 мг/сут показал активность, эквивалентную таковой флуоксетина (20 мг/сут) [19]. Особая эффективность прамипексола обнаружена при биполярном расстройстве при применении в сочетании со стабилизаторами настроения [35, 75]. В одобренных FDA рекомендациях по лечению депрессии эффективная суточная доза прамипексола значительно ниже — 0,5—2,0 мг/сут [32].

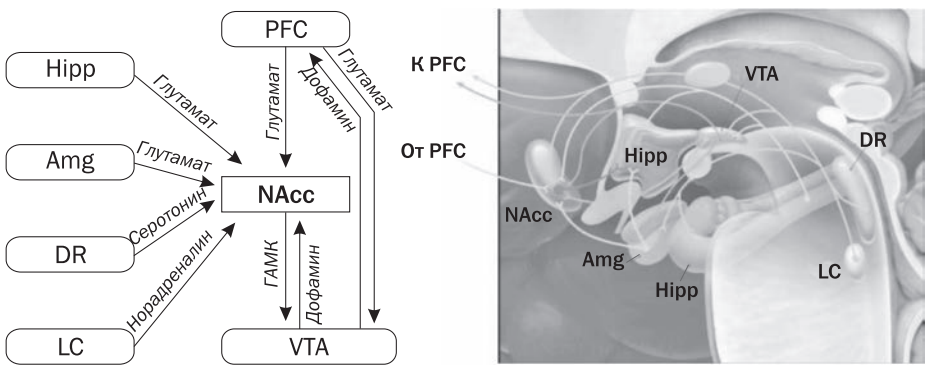
Является ли снижение активности МЛ-ДА-системы при депрессии первичным феноменом, запускающим весь патологический каскад, или оно вторично?

Интегративная роль NAcc в функционировании лимбической системы и в целенаправленном поведении

Формирование эмоциональной реакции происходит благодаря связям NAcc с другими образованиями лимбической системы (Amg, Hipp, лимбическим отделом префронтальной коры — подколенной частью ACC). NAcc, получая дофаминергическую иннервацию из VTA, глутаматергическую — из Amg, Hipp и PFC (рис. 5), интегрирует эти афференты и затем посылает свои проекции в вентральный паллидум (VP), из которого информация возвращается через таламокортикальные проекции в PFC для осуществления поведенческого акта (см. рис. 1).

Именно дофаминергические проекции из VTA к NAcc выполняют уникальную роль модулятора синаптической пластичности или, другими словами, модулятора возбуждающей глутаматергической передачи со стороны конкурирующих между собой Hipp и PFC за связь с NAcc благодаря избирательной активации D_1- и D_2-рецепторов NAcc [37, 38]. Связи NAcc с Hipp принимают участие в регуляции поведения, направленного на ожидаемое вознаграждение, основанного на опыте и памяти об аналогичной ситуации и обучение стратегиям ответа. Связи с медиальной PFC участвуют в регуляции поведения при отсутствии ожидаемого вознаграждения и обеспечивают поведенческую гибкость и переключаемость. При этом дофаминергические проекции ослабляются (рис. 6).

Тоническая активность ДА-нейронов VTA контролируется VP, фазовая — глутаматергическими проекциями педункулопонтинного ядра (Pptg). Тоническое и фазовое высвобождение дофамина



Структуры мозга	Медиаторы проекции от них
PFC	Глутамат
VTA	Дофамин
NAcc	ГАМК
DR	Серотонин
Amygdala	Глутамат
Hipp	Глутамат
LC	Норадреналин

Рис. 5. *Связи NAcc с другими областями мозга. Адаптировано по E. Nestler (Neuron, 2002)*

PFC — префронтальная кора, VTA — вентральная покрышечная область, NAcc — прилежащее ядро, DR — дорсальный шов, Amygdala — миндалина, Hipp — гиппокамп, LC — голубое пятно, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

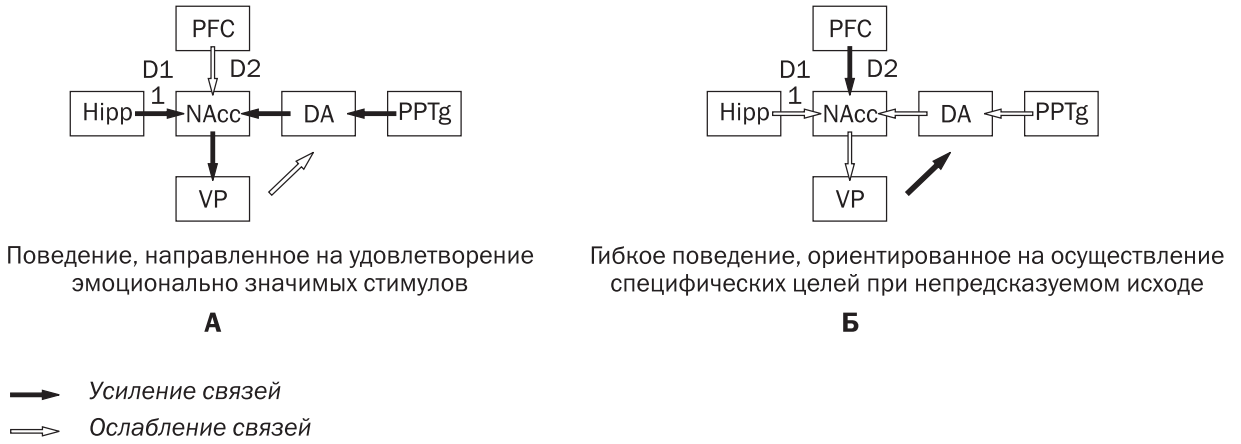


Рис. 6. *Дофаминовая регуляция глутаматергических лимбических и префронтальных афферент к NAcc. Адаптировано по Y. Goto (2008)*

модулирует глутаматергические префронтальные и гиппокампальные афференты посредством D_2-рецепторов, расположенных пресинаптически на PFC терминалях, и D_1-рецепторов, локализующихся постсинаптически на нейронах NAcc.

От варианта высвобождения дофамина, которое может быть фазовым или тоническим, зависит активация D_1- или D_2-рецепторов.

В ситуации ожидаемого вознаграждения (см. рис. 6*А*), фазовое высвобождение дофамина в NAcc облегчает установление долговременного потенциала между NAcc и Hipp благодаря стимуляции постсинаптических D_1-рецепторов NAcc. Это приводит к усилению активности NAcc, которое, в свою очередь, подавляет VP и снижает тоническую активность ДА-нейронов, ограничивая проекции к NAcc из PFC. В неизвестной ситуации с непредсказуемым исходом (рис. 6*Б*) наблюдается тоническое высвобождение дофамина в NAcc, усиливающее связь NAcc с PFC, что сопровождается снижением активности пресинаптических префронтальных D_2-рецепторов, и обеспечивающее наиболее оптимальную ответную реакцию [38].

Благодаря модулирующей активности дофамина при создании долговременных связей PFC и Hipp с NAcc в паллидоталамо-кортикальных кругах формируется предпочтение наиболее значимому сигналу [12], превращая мотивационное представление в исполнительный двигательный акт (см. рис. 1, рис. 7). От этого зависит принятие решения, исполнение действия и оценка его исхода, консолидирующаяся в памяти и играющая решающую роль при последующих аналогичных ситуациях [38].

Долговременная связь между NAcc и Hipp в норме обеспечивает процессы нейропластичности, на которых основано формирование памяти и обучения. При этом запускаются молекулярные механизмы поддержания нейропластичности (синтез дополнительных постсинаптических рецепторов, нейротрофических факторов), осуществляемые посредством внутриклеточного транскрипторного фактора (CREB).

Активности фактора транскрипции CREB в NAcc отводится ведущая роль в регуляции ответной реакции на эмоциональные стимулы и чувствительности к ним организма [16, 18]. Кратковременное повышение CREB в NAcc способствует нормальной реакции на вознаграждающие или угрожающие стимулы, тогда как долговременные и избыточные концентрации CREB в NAcc, наблюдаемые при депрессии и наркотической зависимости, коррелируют с развитием ангедонии и негативного аффекта, снижением энергичности. И наоборот, выраженное и длительное снижение CREB в NAcc (например, в условиях социальной изоляции) коррелирует с развитием тревожного состояния. Та-

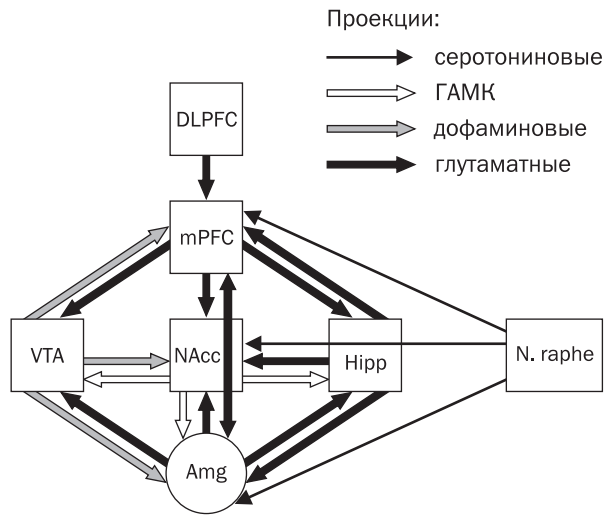


Рис. 7. *Регуляция эмоционального контроля в норме*

Взаимосвязи между структурами мозга, обеспечивающими эмоциональный и поведенческий контроль и имеющими отношение к формированию депрессии

ким образом, избыточное повышение или снижение CREB в NAcc вносит вклад в симптоматологию различных подтипов депрессии [16]. Учитывая роль CREB в синтезе мозгового нейротрофического фактора (BDNF), гипотеза Nestler [55] заключается в том, что активизация BDNF в VTA — NAcc необходима для установления важных ассоциаций с эмоциональными стимулами. Избыток BDNF в NAcc, усиливая удовольствие от наркотиков, одновременно способствует развитию продепрессивных симптомов, что кажется удивительным, так как согласно логике, стимуляция МЛ-ДА-системы должна вызывать антидепрессивный эффект [41, 54]. В патологических ситуациях BDNF способствует установлению ненормальных (извращенных) ассоциаций с негативными стимулами, способных вызвать определенные симптомы депрессии даже в отсутствие истинных внешних опасных обстоятельств. Увеличение CREB, в норме направленное на повышение синаптической пластичности, в патологической ситуации становится причиной угнетения высвобождения дофамина в NAcc.

Очевидно, причиной повышенного синтеза CREB в NAcc является сдвиг к созданию долговременных связей Hipp с NAcc и связанная с ним гиперстимуляция D_1-рецепторов NAcc.

На рис. 8 представлен механизм подавления активности МЛ-ДА-системы путем усиления динорфиногенного тона в NAcc, активированного CREB.

Как результат стимуляции D_1-рецепторов, CREB индуцирует экспрессию динорфина в NAcc, который по системе обратной связи блокирует выделение дофамина из VTA через стимуляцию κ-опиоидных рецепторов, локализованных на поверхности ДА-нейронов VTA. Обнаружен антидепрессивный эффект антагонистов κ-опиоидных рецепторов у ряда больных при CREB-депрессивном фенотипе [55].

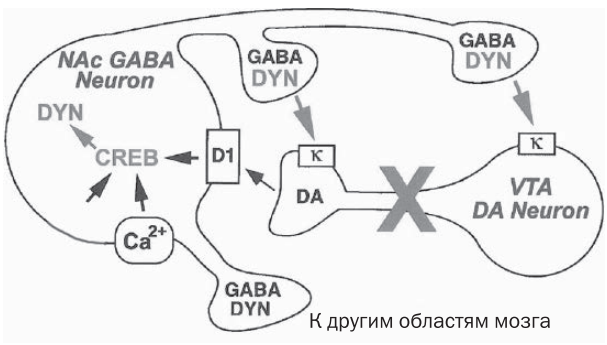


Рис. 8. *Динорфин-обусловленное подавление дофаминовой иннервации NAcc.*
Адаптировано по E. Nestler, W.Carlezon (Biological Psychiatry, 2006)

Dyn — динорфин, GREB — фактор транскрипции ДНК, GABA — ГАМК, VTA DA Neuron — дофаминсинтезирующий нейрон вентральной покрышечной области, D_1 — D_1-рецептор, κ — κ-опиоидный рецептор

Таким образом, активация ДА-системы острым стрессом является адаптационным механизмом, повышающим мотивацию и драйв для быстрого разрешения угрожающей или неприятной ситуации. Воздействие же хронического стресса способно приводить к угнетению системы VTA — NAcc. В последнее время появляется множество доказательств роли специфических молекулярных изменений в системе VTA — NAcc, свидетельствующих о повышении чувствительности этой системы в ответ на общее снижение ее активности, как при депрессии, так и при наркотической зависимости [7, 55].

В ответ на угнетение ДА-иннервации NAcc компенсаторно подавляется местная ДА-ингибиторная система: снижается чувствительность D_2-ауторецепторов и обратный захват дофамина в синаптической щели [7]. Такие же изменения наблюдают при хроническом воздействии наркотических веществ, что приводит к гиперчувствительности этой системы к наркотикам, нарушению мотивации и снижению интереса к любой деятельности, не связанной с их приемом. Дефицит ингибиторных механизмов в МЛ-ДА-системе вызывает избыточный ответ этой системы на стимулы извне [7].

В экспериментальных исследованиях животные, изолированные от матери, оказываются более чувствительными к наркотической зависимости и стрессу и демонстрируют снижение обратного захвата дофамина в NAcc даже при взрослении [44]. Интересным фактом является противоположная ситуация, когда у обезьян, находящихся в социально доминирующем положении, было обнаружено повышение уровня D_2-рецепторов, что защищало их от формирования кокаиновой зависимости [52]. Таким образом, гипофункциональность МЛ-ДА-системы при ослаблении ингибиторных механизмов высвобождения дофамина в виде подавления чувствительности пресинаптических D_2-рецепторов и ослабления обратного захвата дофамина в синаптической щели становится причиной повышенной реактивности МЛ-ДА-системы на сформированную негативную эмоциональную доминанту.

Если вернуться к механизму нарушения процессов нейропластичности при хроническом стрессе как к модели депрессии в виде формирования долговременных связей NAcc с Hipp, осуществляемых при активации D_1-рецепторов NAcc, то можно предположить пусковую роль этого звена в формировании вышеописанного динорфинового угнетения МЛ-ДА-системы.

Депрессия — довольно частое проявление БП, однако не облигатное. Если вовлечение в нейродегенеративный процесс дофаминергических нейронов SN является «визитной карточкой» заболевания, то будучи также дофаминергическими, нейроны VTA обладают меньшей уязвимостью к оксидантному стрессу и вовлекаемостью в нейродеге-

нативный процесс [26]. Мы предполагаем, что механизм первичного снижения дофаминергической иннервации NAcc из-за поражения VTA при БП является одним из (но не единственным) триггерных факторов развития депрессии при БП.

Учитывая влияние на «систему вознаграждения» миндалины (Amg) (см. рис. 5), стоит упомянуть о ее роли в придании эмоциональной окраски любой информации, приходящей из чувствительных областей мозга, в формировании страха, тревоги и избегании потенциальной опасности. Благодаря своим связям с Hipp, основной функцией которого является хранение информации (память), Amg критически вовлечена в процесс формирования привычек и сохранения последних воспоминаний эмоционального опыта независимо от того, является ли он приятным или травмирующим [62].

При эмоциональном формировании Amg выполняет функцию воссоздания ассоциаций между конкретным событием и эмоциональными переживаниями, связанными с подобным событием в прошлом. Упрощенно, роль NAcc заключается в усилении наступательного поведения на поиск удовольствия, в то время как задача Amg — избегать негативных ситуаций, то есть формировать избегательное поведение. При победе (выигрыше) в игре больше активируется NAcc, при поражении — Amg [28]. С наибольшей вероятностью, Amg выполняет жесткую функцию самосохранения в контексте избегания потенциально опасных (неприятных) стимулов.

Исследования последних лет убедительно доказывают повышение активности Amg как при первичной, так и при вторичной депрессии. Именно избыточной активности Amg, связанной с нарушением контроля со стороны дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC), многие исследователи придают важное значение в патогенезе депрессии [71]. Как уже говорилось, острый стресс является потенциальным модулятором ДА-системы, усиливающим высвобождение дофамина из VTA в PFC, и по системе обратной связи — префронтальным ингибитором лимбической активности [39] (рис. 9). Снижение ДА-афферент из VTA в PFC нарушает ингибиторный контроль за Amg со стороны PFC [27].

При остром стрессе негативные эмоциональные стимулы, активируя Amg, усиливают Amg-PFC проекции и активированная PFC по системе обратной связи, в свою очередь, ингибирует Amg. Длительный стресс как модель депрессивного расстройства нарушает связи Amg с PFC, и PFC оказывается неспособной подавить избыточную активность Amg, провоцируя стойкое яркое воспоминание об угрожающем событии (подобно тому, как это возникает у больных с посттравматическим стрессовым расстройством) [39] (см. рис. 9).

Оказавшись в избыточно активированном состоянии, выйдя из-под контроля коры, Amg способна угнетать влияние медиальной PFC на NAcc, усиливая его связи с Hipp, запуская тем самым каскад вышеописанных патологических молекулярных процессов в МЛ-ДА-системе, обусловливающих чувствительность к негативным стимулам.

Призванный создавать «драйв», общую активность, позитивный настрой, мотивацию, NAcc оказывается в состоянии неадекватного функционирования при дисбалансе пришедших к нему афферент из Amg, Hipp, PFC. Таким образом, депрессия может рассматриваться не как пассивный процесс «выпадения» какой-либо интегративной функции, а как активный процесс формирования патологической негативной доминанты при создании эмоционального ответа на конкретное событие.

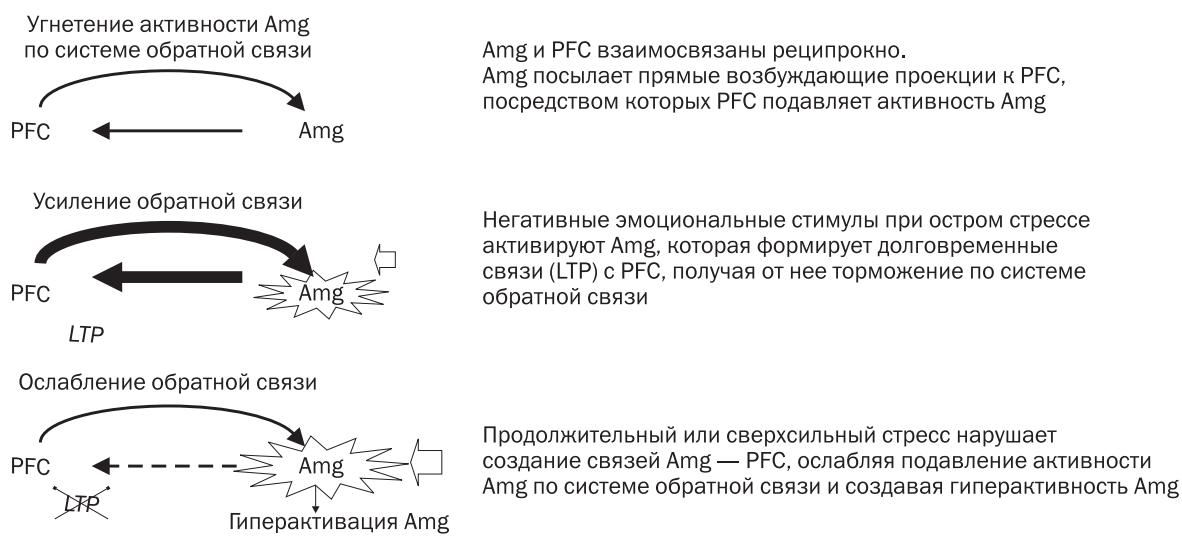


Рис. 9. *Реципрокные взаимосвязи Amg и PFC.*
Адаптировано по Y. Goto, Ch.R. Yang, S. Otani (Biological Psychiatry, 2010)

Теория нарушения нейрогенеза — гиппокампальная уязвимость к депрессии

Если предположить, что в большинстве случаев зарождение депрессивных и тревожных расстройств совпадает с универсальным механизмом реагирования на стресс, то любая информация, воспринимаемая чувствительными зонами коры мозга, на следующем этапе, в Amg, оценивается с точки зрения эмоциональной значимости, то есть «отслеживаются» потенциально опасные и угрожающие ситуации, о которых Amg сигнализирует тревогой. Активация Amg необходима в норме для модуляции процессов консолидации в Hipp памяти на события, содержащие эмоциональный опыт [40].

Amg является основной структурой, запускающей выделение надпочечниковых стероидов посредством воздействия на паравентрикулярные ядра Hth. Глюкокортикоиды, в свою очередь, участвуют в сохранении информации в Hipp [40]. Легко проникая через гематоэнцефалический барьер, они связываются рецепторами, представленными больше в Hipp, чем в Amg, а также потенцируют высвобождение норадреналина, необходимого для поддержания синаптической пластичности в Hipp. Процесс поддержания гомеостаза и возвращения к нормокортизолемии регулируется по принципу обратной связи: рецепторы гипоталамуса к кортизолу реагируют на его повышенные концентрации в крови, и Hth, не получая подкрепления из структур лимбической системы, снижает секрецию кортикотропин-рилизинг фактора, тормозя, в свою очередь, выделение адренокортикотропного гормона гипофизом и кортизола — надпочечниками. Каскад биохимических реакций, обеспечивающих ответ на стессовую ситуацию, прерывается (рис. 10).

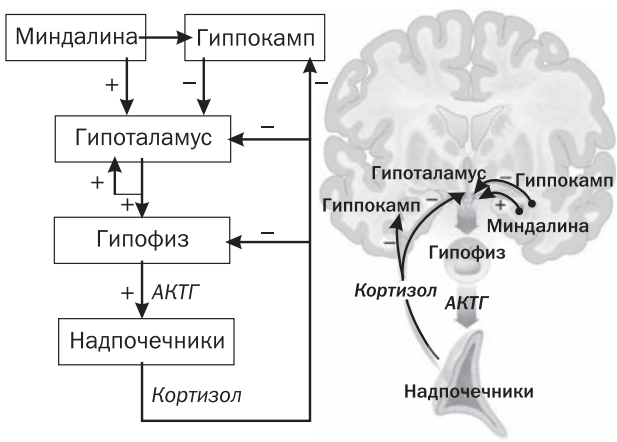


Рис. 10. *Регуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Адаптировано по E. Nestler (Neuron, 2002)*

АКТГ — адренокортикотропный гормон

Снижение плотности кортикостероидных рецепторов в Hipp и Hth в результате снижения экспрессии гена, регулирующего синтез этих рецепторов, приводит к нарушению механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ННА) системе и неадекватно высокому уровню кортизола [67]. При продолжительном хроническом стрессе Hipp оказывается мишенью для кортизола, который при длительном воздействии на рецепторы Hipp влияет на него повреждающе, угнетая синтез BDNF, уменьшая синаптические связи между его нейронами и приводя к снижению нейрогенеза в его зубчатой извилине.

Эти данные привели к появлению популярной гипотезы о снижении нейропластичности при депрессии. Исследования последних лет доказали, что новорожденные гиппокампальные нейроны, появляющиеся на протяжении всей жизни в его зубчатой извилине, необходимы для обнаружения самых незначительных изменений в окружающей среде и привязки эмоций к внешней конкретной ситуации. При стресс-индуцированной супрессии нейрогенеза нарушается тесная зависимость эмоций от изменяющейся внешней ситуации, гибкость и переключаемость внимания и формируется акцент внимания на негативных событиях или повышенное сохранение стрессовых воспоминаний, что может стать причиной развития депрессии или тревожных расстройств (в частности, посттравматического стрессового расстройства) [59].

Различным видам острого стресса, травмам детского возраста, продолжительным психосоциальным проблемам отводят роль фактора, провоцирующего развитие депрессии [67]. Именно гиперкортизолемия как результат гиперактивности ННА-системы, коррелирующая с положительным супрессивным дексаметазоновым тестом, является механизмом, объединяющим стресс, тревожное и депрессивное расстройство. У 50 % больных с униполярной депрессией до лечения обнаруживают повышение концентрации кортизола в плазме крови [78], а клиническая ремиссия при депрессии сопровождается нормализацией показателей кортикотропин-рилизинг фактора и кортизола. С другой стороны, патогенетическое значение гиперкортизолемии подтверждают факты развития депрессии у пациентов, длительно принимающих глюкокортикоидные препараты, а также появление депрессии при эндокринных заболеваниях, проявляющихся гиперкортизолемией (например, при аденоме гипофиза) [78].

Депрессия не является распространенным явлением среди тех, у кого отсутствуют психосоциальные факторы риска, и однажды спровоцированная стрессом гипочувствительность кортизоловых рецепторов гипоталамуса к повышенным концентрациям кортизола в дальнейшем поддерживает возможность возникновения очередного

депрессивного эпизода без видимого стрессового события, то есть формирует уязвимость по отношению к депрессии. Однако не все переживающие стресс становятся депрессивными и не у всех пациентов с депрессией обнаруживают доказательства ННА-дисфункции [67].

Определенный риск развития депрессивного расстройства создает взаимодействие стресса с генетической конституцией человека.

Полиморфизм гена, кодирующего BDNF в Hipp, заключается в существовании двух аллелей — Val и Met [67]. У людей с Met-аллелем обнаруживают относительно меньшие размеры гиппокампа при рождении и выявляют гипоактивность Hipp в покое, наряду с его относительной гиперактивностью в процессе обучения и относительно низкими возможностями памяти. Это может быть одной из причин гиперчувствительности Hipp к стрессу.

Гипотрофию Hipp, нарушение нейрогенеза в его зубчатой извилине, снижение синтеза BDNF в нем рассматривают как маркер депрессии и как ее предиктор у лиц с врожденной гипотрофией Hipp или приобретенной в результате неблагоприятных жизненных обстоятельств (хронический стресс, родительская депривация или унижения в раннем детстве) [67].

Можно предположить наличие двух взаимосвязанных механизмов, являющихся причиной гиперактивности ННА-системы и гиперкортизолемии. Во-первых, гиперактивация Amg, во-вторых, изначально генетически несостоятельный Hipp, не способный поддерживать обратную связь в ННА-системе, сам подвергается влиянию повышенных концентраций кортизола, способствующих нарушению процессов нейрогенеза в нем, а значит, и адекватной реакции на меняющуюся среду с созданием акцента на доминирующих негативных стимулах.

Следует подчеркнуть, что депрессия сопровождается не только гиперактивностью в ННА-системе, но и гипоактивностью в этой стресс-системе в виде гипокортизолемии, клинически проявляющейся такими состояниями, как атипичная депрессия и фибромиалгия, тогда как гиперкортизолемия в большей степени ассоциирована с меланхолической депрессией и тревожными расстройствами [33].

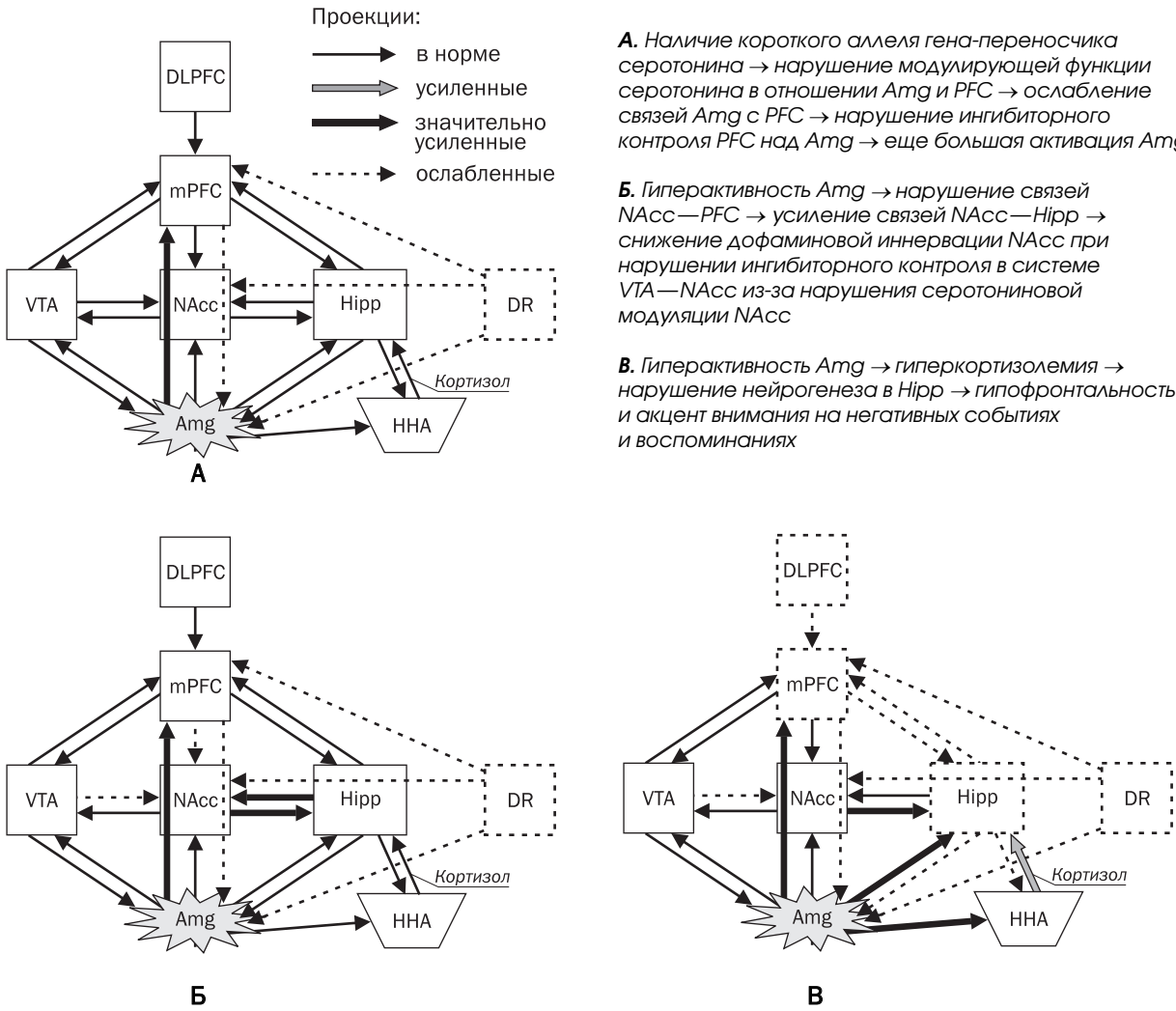
Моноаминовая теория депрессии. Участие серотонина, норадреналина в патогенезе депрессии

Традиционно изучение нейробиологии депрессии сводится к дисрегуляции моноаминов (серотонина и норадреналина). Моноаминовая гипотеза, объясняющая депрессию снижением уровня этих медиаторов в мозге, основана на антидепрессивном эффекте препаратов, повышающих уровень моноаминов. Однако при повышении их уровня в синаптическом аппарате сразу после начала приема антидепрессантов, их клинический эффект оказывается отсроченным как минимум на две недели.

У больных с депрессивным расстройством или у здоровых лиц с наличием депрессии в семейном анамнезе недостаточное поступление с пищей триптофана — предшественника серотонина — может приводить к ухудшению настроения. У большинства же людей с отсутствием в личном или семейном анамнезе указаний на депрессивное расстройство, при недостаточном поступлении триптофана в организм не обнаруживается каких-либо изменений настроения. Этот факт свидетельствует о том, что снижение уровня серотонина приводит к депрессии не у всех. Существуют причины, повышающие чувствительность (уязвимость) к депрессии при изменяющихся уровнях этого медиатора [67]. Формирование уязвимости к негативным событиям может помочь объяснить причину возникновения обострений в отсутствие стресса, в отличие от первого эпизода депрессии, который, как правило, спровоцирован стрессовой ситуацией.

Одним из доказательств генетической предрасположенности к депрессии является полиморфизм серотонин-транспортирующего гена. Наличие его короткого аллеля обусловливает угнетение синтеза переносчика серотонина. Это приводит к снижению скорости, с которой серотониновые нейроны реагируют на изменение их стимуляции [67]. Учитывая то, что острый стрессор повышает высвобождение серотонина, регулирующего, в свою очередь, активность лимбических структур мозга при формировании эмоциональных реакций, полиморфизм может влиять на чувствительность человека к стрессу (рис. 11). Действительно, у здоровых людей с коротким аллелем возникает чрезмерная активация Amg в ответ на стресс-индуцированные стимулы, повышенная чувствительность к негативным стимулам [53, 67], а также имеется большая вероятность возникновения изменений настроения при триптофановой недостаточности [67]. У носителей короткого аллеля гена-переносчика серотонина обнаруживают повышенные уровни кортизола, отражающие гиперактивность ННА-системы в ответ на гиперактивность Amg [39].

Результаты многих экспериментальных исследований доказывают регулирующую роль серотонина в высвобождении дофамина в NAcc, а нарушение его регулирующей активности формирует специфический депрессивный фенотип [70]. Учитывая то, что серотонин не столько повышает, сколько модулирует ДА-активность, стимуляция 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a} и 5-HT_3-рецепторов усиливает выделение дофамина в NAcc, а стимуляция 5-HT_{2c}-рецепторов — угнетает [70]. Существует также отличие в локализации серотониновых рецепторов на различных структурах NAcc (shell и core). В области shell серотониновые (5-HT) рецепторы расположены на ГАМК-связанных аксонах, что обусловливает



А. *Наличие короткого аллеля гена-переносчика серотонина → нарушение модулирующей функции серотонина в отношении Amg и PFC → ослабление связей Amg с PFC → нарушение ингибиторного контроля PFC над Amg → еще большая активация Amg*

Б. *Гиперактивность Amg → нарушение связей NAcc—PFC → усиление связей NAcc—Hipp → снижение дофаминовой иннервации NAcc при нарушении ингибиторного контроля в системе VTA—NAcc из-за нарушения серотониновой модуляции NAcc*

В. *Гиперактивность Amg → гиперкортизолемия → нарушение нейрогенеза в Hipp → гипофронтальность и акцент внимания на негативных событиях и воспоминаниях*

Рис. 11. *Нарушение регуляции эмоционального контроля при первичном нарушении серотонинергической модулирующей системы, обусловленном наличием короткого аллеля гена-переносчика серотонина*

их тормозящее влияние на эту область NAcc, подверженную снижению местного ингибиторного контроля при депрессии и связанную с развитием наркотической зависимости и депрессивных проявлений [70]. Противоположное влияние активация серотониновых рецепторов оказывает на область core NAcc.

Активация 5-HT_{1a}-рецепторов стимулирует высвобождение дофамина в PFC и NAcc, но может подавлять в дорсальном стриатуме [27], что стало поводом для изучения возможности развития БП в результате применения серотонинергических антидепрессантов.

Некоторые проспективные исследования указывают на повышенный риск развития БП у лиц с депрессией в анамнезе или у принимающих антидепрессанты [8]. В ряде работ отмечают ухудшение симптомов БП в связи с повышением уровня серотонина в результате приема СИОЗС, однако эпидемиологические исследования не подтвердили этой зависимости [30]. В клинических испытаниях также не выявлено прямой связи между назначением антидепрессантов и риском развития БП [8].

Предположительные причины, объясняющие связь БП и депрессии, заключаются в реактивном уменьшении уровня серотонина вследствие дофаминергического снижения при БП, в дисфункции базальных ганглиев, приводящей к нарушениям настроения или в нарушении синтеза дофамина, общем для БП и депрессии [8]. В результате исследования A. Alonso и соавт. [8] было доказано, что появление двигательных симптомов БП в первые 2 года приема антидепрессантов (трициклических или СИОЗС) можно объяснить появлением симптомов депрессии как первых проявлений БП у данных пациентов. Кроме того, проявления брадикинезии могут быть ошибочно приняты за проявления депрессии, и пациенты принимают антидепрессанты, уже будучи больными БП. До сих пор, однако, остается неясным, повышает ли депрессия риск развития БП, являются ли депрессивные симптомы дополнительной гранью клинических про-

явлений БП, являются ли БП и депрессия параллельными независимыми следствиями общего патогенетического механизма. Сохраняется интерес к выяснению причин появления ранней депрессии и тревоги на пресимптоматической стадии БП.

Участие серотониновой системы в патогенезе депрессии является доказанным фактом, однако подвергается сомнению ее роль в формировании депрессии при БП. Объяснение причин депрессии, опережающей по времени двигательные проявления БП, вовлечением в нейродегенеративный процесс серотонинергических ядер шва (DR) претерпело крах. Согласно гипотезе H. Braak (2003) на второй стадии распространения нейродегенеративного процесса в виде отложения телец Леви в структурах мозга поражаются самые нижние серотониновые ядра, не имеющие отношения к иннервации лимбических структур, а дорсальные ядра шва (DNR) подвергаются дегенерации на третьей стадии, вместе с SN или вслед за ней [30]. Отсутствуют также прямые доказательства роли селективного поражения серотониновой системы в развитии депрессии и тревоги на поздней стадии БП [30]. При острой деплеции триптофана у депрессивных больных с БП не отмечено ухудшений со стороны настроения, как у лиц с риском развития депрессии, но без БП, из чего следует, что серотонин вносит меньший вклад в развитие депрессии у больных БП, чем при других вариантах депрессии. Феноменология депрессии у больных БП отличается от ее проявлений у других депрессивных пациентов отсутствием чувства вины и суицидальных мыслей. Многие больные БП продолжают испытывать депрессивные симптомы, принимая адекватные дозы антидепрессантов, что указывает на патофизиологические отличия депрессии при БП [30]. Эти доказательства, хотя и не подтверждают, но полностью и не исключают участия серотонина в развитии депрессии при БП. Учитывая тормозящее влияние серотонина на область shell NAcc, можно предположить, что нарушение ингибиторного механизма в МЛ-ДА-системе также связано с нарушением модулирующей функции серотонина при депрессиях «непаркинсонического» происхождения и с отсутствием этого механизма в патогенезе депрессии у больных БП. Исключение составляют пациенты БП, у которых формируется синдром дофаминергической дисрегуляции и склонность к зависимости (например, к азартным играм и т. д.). Именно они, в первую очередь, составляют группу риска развития депрессии при БП, сходной патогенетически с другими видами депрессии и опасной развитием суицидов.

Считается, что агонисты 5-НТ$_{1a}$-рецепторов (располагаются пресинаптически на DR и постсинаптически — на нейронах SN и стриатума), будучи антидепрессантами, потенциально могут ухудшать симптомы паркинсонизма. Однако это положение не подтверждено клиническими исследованиями с использованием буспирона и миртазапина [30]. Не ухудшая акинезии и ригидности, эти препараты оказывали влияние на уменьшение тремора и выраженность леводопа-вызванных дискинезий. Антагонист 5-НТ$_{2a/c}$-рецепторов — клозапин также обладает антидискинетическим действием. А назначение селективных 5-НТ$_{2c}$-антагонистов потенцировало антипаркинсоническое действие АДР [30].

Изучая встречаемость тревожных расстройств у больных БП, мы обнаружили корреляцию между тревожными расстройствами различного характера, преимущественно в виде генерализованного тревожного расстройства и социальной фобии, и тремор-доминантным вариантом БП [5]. У этих больных провоцирование тревожного состояния усиливало тремор, который, в свою очередь, усугублял тревогу. Уменьшение проявлений тремора и тревоги достигалось эмпирическим назначением сочетания селективного агониста D_2/D_3-рецепторов — прамипексола (Мирапекса) с миртазапином или СИОЗС (эсциталопрамом) [5]. Эти данные указывают на участие серотониновой системы в формировании взаимосвязанных проявлений при БП — тревоги и тремора. Исследование преимущественного вовлечения серотониновых структур мозга при тремор-доминантном варианте паркинсонизма требует дальнейшего изучения с использованием современных методов нейровизуализации.

АДР прамипексол также является частичным агонистом 5-НТ$_{1a}$-рецепторов, что, очевидно, вносит вклад в его антидепрессивное действие.

Изучение влияния АДР прамипексола (Мирапекса) на проявления депрессии у больных БП было проведено у 26 пациентов с начальной стадией БП, а также 19 больных БП с наличием леводопа-ассоциированных двигательных флуктуаций и дискинезий. 10 пациентов не принимали противопаркинсонического лечения до включения в исследование, остальные получали амантадины, селегилин, холинолитики, препараты леводопы в виде монотерапии или в различных сочетаниях. Всем пациентам был назначен Мирапекс в диапазоне суточных доз от 1,5 до 3,0 мг. Больные с деменцией (по шкале MMSE $\leq$ 21 балла) в исследование не включали, так как АДР, стимулируя D_3-рецепторы лимбических структур, могут быть причиной развития галлюцинаций у больных с выраженными когнитивными нарушениями. Причиной обращения пациентов были различные проявления БП, в основном связанные с двигательным дефицитом, тремором, болями, нарушением сна, утомляемостью. На наличие тревоги и периодически возникающее ощущение жара в теле жаловались 6 больных. На снижение настоения не жаловался ни один больной, однако скрининг на наличие депрессивных симптомов с помощью шкалы депрессии Бека выявил 14 (40 %) больных с критической

оценкой ≥ 13 баллов, из них у 5 больных при опросе был выявлен депрессивный эпизод средней и легкой степени по классификации МКБ-10. 2 больных с наличием депрессивного эпизода находились на ранней стадии БП, остальные — на стадии двигательных леводопа-ассоциированных осложнений. Несмотря на достоверное улучшение двигательной активности по III части унифицированной шкалы оценки БП с 32,7 ± 2,9 до 26,2 ± 2,1 ($p < 0,05$), а также уменьшение депрессивных проявлений по шкале Бека с (13,5 ± 4,5) до (9,2 ± 3,2) балла ($p < 0,05$), в подгруппе с критической оценкой ≥ 13 баллов — с (18,7 ± 3,6) до (13,0 ± 4,2) балла ($p < 0,05$), не выявлено тесной корреляции между этими показателями ($r = 0,31$; $p > 0,05$). Это может свидетельствовать об антидепрессивной активности Мирапекса, независимо от его положительного влияния на двигательную активность, что подтверждает двойное действие препарата. Оценка по опроснику качества жизни при БП продемонстрировала существенное улучшение показателей качества жизни (с (52,7 ± 5,7) до (35,8 ± 8,5) балла; $p \leq 0,001$). Наши ранние работы [3] показали достоверно меньшее проявление апатии у больных, принимающих АДР, в частности, Мирапекс.

Гипоталамические причины депрессии

1. Драматические результаты исследований, посвященных роли латерального Hth в пищевом поведении, показали, что ряд пептидов, экспрессируемых в определенных субпопуляциях Hth нейронов и регулирующих пищевое поведение, имеют строгие проекции к NAcc и VTA и вовлечены в процессы вознаграждения при наркотической зависимости [55]. Существуют механизмы, регулирующие физиологическую потребность в пище опосредованно через NAcc. Исследования последних лет выявили связь между гипоталамическими пищевыми пептидами и депрессией. Особый интерес представляет орексиногенный пищевой пептид, экспрессируемый в латеральном Hth. Антагонисты орексиновых рецепторов (MCH1), имеющие широкие проекции на NAcc, и агонисты других рецепторов обладают антидепрессивным эффектом, особенно при атипичной депрессии, сопровождающейся повышенным аппетитом и сонливостью [55]. Вероятно те, у кого депрессия сопровождается снижением активности, повышением массы тела и сонливостью, будут по-разному отвечать на различные препараты, обладающие антидепрессивным действием, чем те, у кого депрессия сопровождается повышенной активностью, тревогой и снижением массы тела.

2. Меланокортин (меланостимулирующий гормон), опосредующий свои эффекты через MC-рецепторы, широко представленные в мозге, но особенно — в NAcc [55], также имеет отношение к процессам вознаграждения. Препараты, ингибирующие MC1-рецепторы, проявляют антидепрессантный и анксиолитический эффекты [55]. Различные гипоталамические пептидные системы могут быть источником различных эффектов в различных подтипах депрессии. Этот патогенетический механизм использован в антидепрессанте агомелатине (Мелиторе), являющемся препаратом двойного действия: агонистом мелатониновых MC1- и MC2-рецепторов и антагонистом 5-HT_{2c}-рецепторв.

3. Большинство исследований, посвященных изучению циркадного ритма, фокусируются на супрахиазматическом ядре гипоталамуса, являющемся водителем циркадного ритма в мозге [55]. Известно, что гены, регулирующие циркадные ритмы, также участвуют в процессах вознаграждения, а следовательно — в процессах формирования эмоций, поэтому нарушения в циркадианных генах на уровне VTA — NAcc вносят свой вклад в формирование симптомов депрессии. Препараты, действие которых направлено на эти гены для восстановления циркадианного транскрипторного фактора, являются потенциально новыми для лечения депрессии.

Часть II
Когнитивные аспекты депрессии

В последнее время исследователи уделяют особое внимание объединению в единый комплекс нейропсихологических и когнитивных аспектов депрессии с патофизиологическими процессами, протекающими в мозге при БП.

Создание корреляций между патофизиологическими и психологическими подходами оказалось необходимым для понимания депрессии как изнуряющего заболевания, которое нарушает инстинкт самосохранения, материнский, сексуальный инстинкт, принципы удовольствия и даже такие витальные функции, как питание и сон [10]. Содержание снов депрессивных пациентов (идеи потери, поражения, подавления, непризнания, отказа, представления пациента ущербным, пораженным болезнью) совпадало с мыслями, которые порождает мозг больного в состоянии бодрствования: негативная самооценка, избыточно драматично окрашенные ожидания и воспоминания, искаженно интерпретированные пережитые события. Когда больные повторно оценивали, пересматривали и исправляли неверные истолкования пережитого опыта, депрессия начинала отступать. Это привело к возникновению когнитивной модели депрессии, объясняющей ее как когнитивное страдание [1, 10]. Основоположником этой модели является Аарон Бек. Концепция когнитивной триады, лежащая в основе этой модели, состоит из трех основных когнитивных паттернов: а) негативного отношения пациента к своей личности (он считает себя ущербным, неадекватным, никому не нужным, обделенным); б) негативного отношения к

персональному миру (пациенту кажется, что окружающий мир предъявляет к нему непомерные требования или создает непреодолимые препятствия, в любом опыте взаимодействия со средой видятся только поражения и потери); в) негативного отношения к собственному будущему, в котором — нескончаемая череда тяжких испытаний и страданий. Другие симптомы, составляющие депрессивный синдром, рассматривают как последствия активации вышеназванных когнитивных паттернов. Например, нарушение мотивации когнитивная модель объясняет тем, что чувство безнадежности парализует волю. Избегание кажущихся неразрешимыми проблем и ситуаций принимает форму суицидальных желаний. Повышенная зависимость депрессивного пациента объясняется убежденностью больного в своей бездарности и беспомощности, неспособности справиться с элементарными заданиями, что вынуждает его искать поддержку у окружающих, которые кажутся ему более компетентными. Даже такой физический симптом, как психомоторная заторможенность, объясняется пессимистическим взглядом на будущее и безысходностью. Негативные когнитивные паттерны рождают стереотип мышления, называемый авторами модели «схемой». «Схема» может находиться в дезактивированном состоянии, но легко активируется любым негативным событием, детерминируя реакции пациента на эти события. «Схема» смещает системы переработки информации, которые затем направляют ресурсы внимания к негативным стимулам и переводят специфический опыт в искаженную негативную интерпретацию: нарушается адекватное восприятие внешних стимулов, происходит искажение фактов. Нарушенное отношение к себе, своему миру и будущему воспринимается как тотальное состояние: «Если я в чем-то ошибся, то я ни на что не способен, я — абсолютный неудачник». Сочетание переживания потери в детстве с аналогичной потерей позднее трансформируется в прочное и долговременное отношение к себе: «Если я потерял важного человека, то я — беспомощен». Суждения о неприятных событиях носят глобальный характер. Пациент начинает мыслить крайностями, категориями «все или ничего», «хороший-плохой», выбирая по отношению к себе всегда негативные категории. В отличие от этого незрелого типа мышления с чертами глобальности, абсолютизма, недостаточной абстрагированности и морализаторства, зрелое мышление интегрирует жизненные ситуации в многомерную структуру (а не в одну категорию), соотнося их друг с другом, а не с абсолютными стандартами.

Способность к сознательному (волевому) подавлению негативных эмоций — неотъемлемая особенность здоровой психики. Хроническая неспособность подавлять негативные эмоции является ключевым фактором в происхождении тревоги и депрессии.

Создание эмоционального состояния не ограничивается автоматическими реакциями лимбической системы в ответ на стимулы из окружающей среды, как описано выше. Эта ключевая структура системы самосохранения служит только базисом для построения сложных взаимоотношений индивидуума с окружающей средой (в том числе и с социумом). Окончательное решение о формировании настроения, как подготовительной ступени для мотивационных и исполнительных функций мозга, принимают лобные доли коры.

Кора лобных долей является главной руководящей структурой мыслительного и поведенческого процесса. Находясь в привилегированном положении (с одной стороны, получая высокообработанную чувствительную информацию о внешней окружающей среде, с другой — получая и изучая информацию о внутреннем аффективном и мотивационном состоянии), она является «фундаментом» для интеграции аффективных состояний с требованиями среды. Именно благодаря ее исполнительным функциям возможно осуществление целенаправленного, сознательного действия для достижения более высоких целей. Ключевыми составляющими исполнительных функций являются: рабочая память, подавление (угнетение), мониторирование и инициация действия.

С точки зрения иерархического и функционального значения, префронтальную кору (PFC) можно разделить на медиальный и латеральный отделы (см. рис. 2). Медиальный отдел префронтальной коры, более древний, связанный с мезолимбическими структурами, выполняет инициацию действия (самогенерирование поведения или мыслительной деятельности) и мониторирование (отслеживание намеченного набора внешних и внутренних стимулов, наблюдение за выполнением действия). Латеральный отдел префронтальной коры (LPFC), относящийся к конечному мозгу, более молодой эволюционно, а значит, соподчиняющий медиальный отдел, выполняет две основные исполнительные функции — рабочую память (систему для временного хранения и манипулирования информацией, которая связана с восприятием и контролированием совершаемого действия) и подавление (подавление автоматической ответной реакции и осуществление альтернативной ответной реакции, сознательно выбранной вместо автоматической) [20].

Остальные исполнительные функции (распознавание и регуляция эмоций, соответствующее ситуации поведение, сопротивление препятствиям, планирование, организация, смена линии поведения) являются производными от четырех основных.

С инициацией напрямую связана структура медиального отдела — поясная извилина (CC), зани-

мающая оптимальное положение для контролирования поведения. СС получает афференты из Amg, таламуса (Th), стволовых источников моноаминов, что позволяет ей создавать драйв, мотивацию и инициацию на основе генерируемых лимбическими структурами автоматических состояний возбуждения и мотивации. СС принадлежит роль в идентификации эмоций (например, чувства вины), в создании настроения, что важно для понимания ее роли в патогенезе депрессии [56].

Передний подколенный отдел СС, являясь частью лимбической системы, связан с Amg и Hipp, задний (дорсальный) — с дорсолатеральным (конечным) мозгом, а «мостом» между медиальными и латеральными отделами PFC является передняя поясная извилина (ACC) вместе с орбитофронтальной корой (OFC) (см. рис. 2).

Тесно взаимодействуя с Amg и другими подкорковыми лимбическими структурами, OFC и СС обеспечивают фокус внимания на мотивационно значимых стимулах, что обусловливает их роль в быстром восприятии непредвиденных потенциально вознаграждающих обстоятельств [61], а также интерпретацию поступившей из Amg информации об эмоциях и идентификацию таких состояний, как ревность, зависть, вина.

Прямые связи OFC и СС с Hipp подчеркивают их необходимость в автоматической эмоциональной регуляции, а также в запоминании исходов, связанных с вознаграждением [61].

Эфферентные сигналы СС к двигательным стволовым центрам, окуломоторной и вокализационной системам обеспечивают перевод мотивационных и когнитивных афферент в волевой поведенческий акт. Поражение ACC приводит к нарушению инициации движений и речи, что проявляется такими состояниями, как нарушение мотивации (апатия), а в выраженной степени — акинетический мутизм, к дефициту подавления рефлекторных двигательных актов, проявляющемуся в виде аксиальных патологических рефлексов.

Связи ACC с дорсолатеральной PFC (DLPFC) позволяют ей осуществлять мониторирование, заключающееся в сканировании информации из окружающего пространства при удержании представления об ожидаемом исходе в рабочей памяти DLPFC, что необходимо для руководства выбором ответной реакции и инициации менее автоматических, но более приемлемых ответных реакций [20]. Мониторирование исходов решений и действий и сравнение их с ожидаемыми исходами, сулящими вознаграждение, позволяют ACC предвидеть возможную ошибку [20].

OFC, связывающая лимбические структуры, в том числе Amg, с высшими корковыми отделами (DLPFC) и участвующая в процессах подавления вместе с DLPFC, выполняет роль «фильтра» для эмоционально окрашенных сигналов. При нарушении этой функции OFC беспорядочно активируется эмоциональная возбуждающая система, приводя к растормаживанию и нарушению контроля импульса: поведение начинает регулироваться получением немедленного вознаграждения, даже если абсолютно ясно, что этот выбор в конечном счете не является лучшим [20].

DLPFC, как представитель конечного мозга, является центральной фигурой, выполняющей функции рабочей памяти, задача которой — не только удержание и манипулирование информацией на определенном отрезке времени, но и контроль внимания (способность фокусировать и переключать внимание, удерживать его определенное время). Рабочей памяти отводят также высшую роль внутреннего представления (воображения) цели в пространственно-временном аспекте.

Благодаря подавлению, являющемуся ключевым компонентом исполнительных функций, становится возможным приобретение свободы выбора, или «степени свободы», для мыслительного и поведенческого репертуара при предоставлении ряда возможностей, существующих между внешним стимулом и связанными с ним возможными ответными реакциями. В норме исполнительные функции поддерживают широкий диапазон ответных реакций на стимул, при этом подавляется автоматическая, доминирующая реакция в пользу альтернативной, более выгодной. Многочисленные исследования продемонстрировали связь депрессии с нарушением ингибиторного контроля над эмоциональными процессами и роль ингибиторного дефицита в поддержании депрессивных эпизодов [29].

В исследованиях с использованием современных нейровизуализационных методов исследования (функциональная МРТ и позитронно-эмиссионная томография) обнаружено, что у здоровых людей волевое подавление грусти сопровождается усилением активности DLPFC, OFC и дорсальных отделов СС при выраженном подавлении Amg [45, 61]. Причем отмечена положительная корреляция между степенью грусти и активностью указанных отделов коры. В отношении преимущественной латерализации корковой активности существуют противоречия. В целом, пересмотр эмоциональных стимулов для подавления отрицательных эмоций, сопровождающийся активацией латеральных и дорсальных отделов PFC, свидетельствует о роли этих отделов коры в подавлении избыточных эмоциональных состояний [45, 48, 61].

У больных с большим депрессивным расстройством выявлено усиление активности ACC в задании на подавление негативных стимулов, но не обнаружено в задании на подавление приятных стимулов, как у здоровых добровольцев. Причем более тяжелая депрессия сопровождалась меньшей активностью ACC при ингибировании позитивных

стимулов. Существует мнение, что у депрессивных больных акцент внимания смещен к негативным стимулам, в то время как практически игнорируются позитивные стимулы [49].

Наблюдения за больными с униполярной депрессией показали снижение у них активности дорсальных неокортикальных отделов при относительном повышении активности вентральных лимбических областей (подколенной части СС и ACC) и восстановление дисбаланса между ними при достижении ремиссии [49].

Повышение метаболической активности ACC в фазу депрессивного эпизода по сравнению с ремиссией, наряду со снижением объема серого вещества подколенной части СС и ACC, рассматривают как биологический маркер депрессии [14, 25, 61]. Уменьшение размеров левой подколенной области СС у людей с депрессией в семейном анамнезе подчеркивает роль этой структуры мозга в патогенезе депрессии [14]. Причем эффективность антидепрессантов, как и когнитивно-поведенческой психотерапии, а в некоторых исследованиях — даже плацеботерапии, сопровождалась повышением активности DLPFC и снижением активности ACC [34, 49]. Как ни удивительно, но повышенная активность подколенной части СС и ACC, являясь маркером депрессии, прогнозирует лучший ответ на лечение [14, 61]. Указанные факты позволяют подтвердить роль СС в надлимбической эмоциональной регуляции. При недостаточной анатомической и функциональной зрелости СС требуется повышение ее активности для осуществления эмоционального контроля, которого может быть недостаточно, и тогда создаются предпосылки для развития депрессивного эпизода, однако пониженная активность СС при обострении депрессивной симптоматики отражает более глубокие нарушения с ее стороны и неспособность к компенсаторному усилению активности, а следовательно — к неэффективности антидепрессантов, для которых ACC является мишенью [61].

Подобно пациентам с униполярной депрессией, у депрессивных больных с БП в результате лечения флуоксетином наблюдали повышение активности DLPFC при наличии ее гипометаболического состояния до лечения [49].

Поскольку улучшение депрессивной симптоматики наблюдается при повышении активности DLPFC и снижении — подколенной части СС и ACC, эти особенности являются наиболее существенными маркерами ремиссии депрессивного эпизода.

По мнению некоторых исследователей, повышение метаболизма в задних отделах СС является еще более надежным маркером эффективности терапии, как антидепрессантами, так и КПТ [49].

Анатомо-функциональные изменения в мозге при биполярных расстройствах заключаются в увеличении размеров Amg и снижении объема и плотности серого вещества в различных областях PFC, преимущественно в DLPFC, ACC, медиодорсальной PFC и вентролатеральной PFC [61].

При произвольной регуляции (подавлении) эмоциональных реакций выявлено усиление активности в латеральных и дорсальных отделах, как и в вентромедиальных отделах PFC, что свидетельствует о недостаточной загрузке (использовании) этих областей во время заданий на когнитивный контроль при биполярных расстройствах [61]. Незрелость DLPFC и дефицит ее связей с ACC и OFC обусловливают усиление ее активности. Сочетание функциональных и структурных изменений в виде снижения активности и объема серого вещества в вентромедиальной PFC, вовлеченной в автоматический контроль, объясняет наличие нестабильности настроения при биполярных расстройствах. Значение латерализации в этих процессах до конца неясно, но несомненна ведущая роль в патофизиологии биполярных расстройств левой гемисферы, очевидно, связанной с восприятием положительных эмоций [61].

Для понимания взаимоотношений между отделами коры, занимающими различные уровни в иерархическом строении мозга, следует обратиться к этапам развития коры в онтогенезе. В детском и подростковом возрасте происходит созревание белого вещества, преимущественно в лобных, теменных и затылочных областях, а объем серого вещества достигает максимума к 12 годам в лобных и теменных областях с дальнейшей тенденцией к его снижению. Дефицит связей между корой и подкорковыми отделами, возникший в период созревания мозга, нарушает в дальнейшем его интегративную функцию [61].

В норме в когнитивные процессы у детей вовлечена бóльшая часть мозга, чем у взрослых, а Amg, OFC и ACC обнаруживают большую реактивность, что свидетельствует о незрелости префронто-лимбических связей и повышенной чувствительности к эмоционально значимым стимулам [61]. Подростковый период является ключевым в развитии нервной системы. Пережитые в детском или подростковом возрасте депрессогенные события жизни (связанные со значимыми для личности потерями, неблагоприятными психосоциальными условиями жизни) повышают чувствительность к негативным событиям, переживаемым в более позднем возрасте, и могут быть факторами развития депрессивных расстройств в дальнейшем [10]. В этот критический для созревания мозга период, когда соподчиняющие функции DLPFC еще недостаточно активны, в силу незрелости как самой коры, так и ее связей с медиальными корковыми структурами, формируется негативная доминанта, обусловленная повышенной активностью Amg, активирующей глюкокортикоидный каскад, опосредующий, в

свою очередь, гипотрофию Hipp и коры, нарушение саморегуляции в МЛ-ДА-системе вознаграждения, замыкая патологический круг депрессии [63]. Этот же механизм недостаточно сформированных связей DLPFC и МЛ-ДА-системы вознаграждения в подростковом возрасте может легче стать причиной развития зависимости (наркотической, от азартных игр и т. д.), чем в более позднем возрасте.

Переживаемый в дальнейшем стресс активирует предварительно сформированные и находящиеся в латентном состоянии дисфункциональные поведенческие схемы, интегрированные в когнитивную организацию, приводя со временем к депрессии [10]. Повышенная активность ACC, рассматриваемая как субстрат депрессии, рано устанавливается в детском возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни [45]. Считается, что такие психологические особенности личности в детском возрасте, как излишняя чувствительность, эмоциональность, легкость погружения в печальное настроение, снижение уверенности в себе, а также когнитивный стиль в виде снижения чувства собственного достоинства, низкой социальной адаптации, акцентов на негативных событиях, определяют чувствительность к развитию депрессии в будущем.

В целом предложенная патофизиологическая модель патогенеза депрессии дополняет обоснование когнитивной модели: сочетание генетической уязвимости (нарушение экспрессии гена, кодирующего синтез глюкокортикоидных рецепторов, короткий аллель гена 5-HT, Met-аллель BDNF, врожденная гипотрофия Hipp и многие другие) с неблагоприятными факторами среды обусловливают избыточную реактивность лимбических структур по отношению к эмоционально значимым событиям, что является триггером для развития повышенных ресурсов внимания к этим событиям. Вместе с развивающимся дисбалансом между корковым подавлением лимбических структур и их гиперактивностью возникает когнитивная реактивность [10]. Селективный фокус на негативных аспектах опыта заканчивается привычными когнитивными искажениями, такими как преувеличение, персонализация, сверхобобщение, формируется нарушенное отношение к личной адекватности, приемлемости и значимости. В свою очередь, негативные интерпретации переживаемых событий оказывают влияние на HHA, замыкая порочный круг [10].

На основании когнитивной модели депрессии была создана когнитивно-поведенческая терапия, основанная на разрушении устойчивого стереотипного депрессивного стиля поведения, укреплении поведенческой активности [1], чтобы вернуть больному с депрессией контроль над окружающим миром и межличностными отношениями.

Как отмечено выше, депрессивный пациент склонен к негативному восприятию себя, своего настоящего и будущего. Эти негативные представления отражаются в ошибочных интерпретациях пациента. В результате образуется порочный круг: негативные мысли, отрицательные эмоции, сниженная мотивация и общая пассивность поддерживают и питают друг друга. Достаточно воздействовать на один или несколько наиболее податливых симптомов, чтобы разорвать порочный круг [1].

Феноменологически депрессия при БП имеет свои особенности: при наличии пессимистической оценки своего настоящего и будущего, неудовлетворенности своим внешним видом, бытовой и социальной активностью, у пациентов практически отсутствовала такая когнитивная черта депрессии, как чувство вины. По нашим данным [4], депрессия при БП является полиэтиологичной: связанной с дофаминовым дефицитом, имеющей психогенные причины или может быть депрессивным расстройством, коморбидным БП.

Однако, независимо от происхождения, когнитивная составляющая депрессии наблюдается практически всегда. При выявлении нарушения исполнительных функций, особенно — рабочей памяти, обнаружено существенное снижение показателей теста на беглость речи у депрессивных больных БП [3]. Для подтверждения предположений о гетерогенной природе депрессии при БП, основанных на клинических наблюдениях [4], мы провели исследование с применением магнитно-резонансной спектроскопии у больных БП с наличием депрессии и тревожных расстройств и без них, а также у больных с депрессией и тревожными расстройствами без БП. Зонами интереса были выбраны SN, VTA, Hipp и различные отделы PFC, однако результаты этих исследований выходят за рамки данной статьи.

Учитывая недостаточное количество психотерапевтов и клинических психологов, особенно в отдаленных от столицы населенных пунктах, и потребность в психотерапии и психологической поддержке для пациентов с БП, совместно с пациенткой, страдающей БП и одновременно являющейся психологом, мы разработали комплекс психологической поддержки, опубликованный в виде брошюры под названием «Болезнь Паркинсона: взгляд снаружи и изнутри». Она содержит уникальный опыт человека с БП, которому пришлось преодолевать многие психологические проблемы, испытать на себе все сложности жизни пациента с БП, будучи вооруженным знаниями и опытом профессионального психолога. Автор брошюры делится своими переживаниями, наблюдениями, опытом обретения силы и покоя, чтобы избавить больных от отчаяния и научить их жить по-новому. История судьбы, перемежающаяся с философскими заметками о смысле жизни, послужила для многих отчаявшихся пациентов психотерапевтическим сеансом, вселила оптимизм и во многих

случаях позволила полностью изменить их эмоциональное состояние.

Известие о болезни Паркинсона часто воспринимается как катастрофа, как начало пути, неуклонно ведущего к статусу инвалида. Для многих больных это становится причиной депрессии. И чтобы больной человек мог приспособиться к новым условиям жизни, сохраняя позитивный взгляд на изменившиеся обстоятельства, не упал духом перед надвигающейся болезнью, чтобы имел о ней представление, было принято решение дополнить брошюру рекомендациями врача. Они содержат информацию о БП с конкретными советами о применении эффективных способов, помогающих избавиться от некоторых проявлений болезни, особенно, если они возникают в присутствии окружающих и являются причиной изоляции больного, а также сведения о депрессии, тревоге и апатии, которые могут сопровождать БП, научно обоснованные рекомендации, основанные на принципах когнитивно-поведенческой психотерапии, которые побуждают пациента преодолеть пассивность и предпринять конструктивные действия для того, чтобы прервать порочный круг, ведь бездеятельность рождает мысли о недееспособности, которые, в свою очередь, вызывают еще большую подавленность и двигательное торможение. Не так просто разубедить пациента, который искренне считает себя слабым и несостоятельным, особенно, если эти рекомендации дает здоровый человек. Поэтому сочетание личного опыта пациентки с БП и клинического опыта врача воспринимаются больными как руководство к действию. Начиная выполнять порученные задания, пациент замечает, что не утратил способности к нормальному функционированию, что только уныние и пессимизм не позволяют ему мобилизовать свои ресурсы и приложить усилия [1]. Следуя принципам когнитивно-поведенческой терапии, мы объясняем пациенту, ссылаясь на солидные научные источники, а также опыт пациентки, с какой целью дается та или иная рекомендация. После успешного выполнения одного задания пациент значительно повышает свою активность.

В результате повторного тестирования 20 больных с БП с проявлениями тревожной и депрессивной симптоматики, через месяц после индивидуально подобранных для них рекомендаций по расширению физической и социальной активности и прочтения брошюры, отмечено достоверное улучшение показателей по госпитальной шкале депрессии и тревоги (HADS D и HADS A: с (15,1 ± 3,9) до (7,1 ± 3,4) балла ($p \leq 0,05$) и с (11,5 ± 3,5) до (4,5 ± 2,2) балла ($p \leq 0,05$) соответственно), Опроснику качества жизни для больных БП-39 (с (58,7 ± 5,4) до (32,8 ± 6,7) балла ($p \leq 0,05$)), а также результатов заданий на беглость речи, отражающих состояние исполнительных функций лобной коры (рабочую память): количество вспоминаемых слов увеличилось с 9,6 до 13,2 ($p \leq 0,05$). Значительное улучшение было отмечено у тех пациентов, которые начали регулярно выполнять предложенные физические упражнения и планировали свой день согласно рекомендациям. В ситуации, когда сохранялась тревожная симптоматика (у больных с двигательными флуктуациями в виде панических атак в период «выключения», у больных с тремор-преобладающим вариантом БП), были дополнительно назначены серотонинергические антидепрессанты (миртазапин — не более 15 мг на ночь, а при склонности к повышенной массе тела — эсциталопрам в дозе 10 мг утром), назначение которых обосновано в наших ранних работах [5].

Часть III
Теоретическая модель целенаправленного поведения и депрессии

Мы расценили депрессию как состояние, препятствующее осуществлению целенаправленной поведенческой деятельности, и для определения «топического очага депрессии» создали теоретическую модель регуляции целенаправленного поведения, основываясь на последних научных данных об анатомо-функциональном взаимодействии между отдельными структурами мозга [17].

Целенаправленное поведение осуществляется благодаря интеграции двигательной системы (левая часть рис. 1, включающая моторную и премоторную кору, дорсальный стриатум и дорсальный паллидум — бледный шар) с лимбической системой (правая часть рис. 1, включающая медиальную префронтальную кору, вентральный стриатум — NAcc и вентральный паллидум). Точкой соприкосновения между двигательной и лимбической системами и модулятором их активности является дофаминергическая система в виде SN и VTA, обеспечивающая синаптическую пластичность и гармонию взаимоотношений между всеми структурами, указанными на рис. 1. Дорсолатеральная префронтальная кора выполняет универсальную регулирующую функцию для обеих систем, основанную на анализе полученной информации, подавлении избыточных акцентов и выборе наиболее адекватной ответной реакции, заключающейся в осуществлении целесообразного и экономного двигательного или мыслительного акта на оптимальной эмоционально-мотивационной основе. Из анатомо-функционального построения целенаправленного поведения на основе предложенной схемы, становится понятной облигатность эмоциональных и поведенческих нарушений при двигательных расстройствах (депрессии — при паркинсонизме, обсессивно-компульсивного синдрома — при тикозных и других гиперкинетических расстройствах), а также наличие двигательного

симптомокомплекса при эмоциональных расстройствах (например, психомоторной заторможенности при депрессии). Увенчивающая схему дорсолатеральная кора, отражающая все процессы, происходящие на нижележащих уровнях, дополняет клиническую картину любого двигательно-эмоционального расстройства когнитивным компонентом, которым нельзя пренебрегать при построении плана лечения.

Мы попытались обозначить известные на сегодняшний день маркеры уязвимости к депрессии и маркеры потенциального риска ее развития на основе систематизации возможных патогенетических механизмов развития депрессии, к которым относим:

1) повышение активности Amg;
2) избыточную активность ННА-системы;
3) нарушение нейрогенеза в Hipp;
4) нарушение дофаминовой иннервации в системе вознаграждения МЛ-ДА, наряду с подавлением местных ингибиторных механизмов в shell NAcc, что связывает депрессию с наркотической зависимостью;
5) дефицит серотонинергической модулирующей активности структур лимбической системы (Amg, NAcc, Hipp),

а также механизмы нарушения коркового контроля в виде:

6) снижения ингибиторной способности префронтальной коры по отношению к гиперактивным лимбическим образованиям;
7) нарушение связей PFC с Amg.

Депрессия нами рассматривается как многофакторный, системно-уровневый патологический процесс, при котором изначально страдает определенная область мозга или система, включенная в единый функционально интегрированный круг, обеспечивающий целенаправленное поведение в целом (см. рис. 1) и гомеостатический эмоциональный контроль в частности (см. рис. 7).

В результате дисфункции одной структуры нарушается функционирование всей системы, независимо от области первичной заинтересованности в патологический процесс. Ниже приведены основные варианты развития депрессии в зависимости от триггерных механизмов и в примере I приведена последовательность вовлечения в патологический круг депрессии всех уязвимых к ней областей мозга.

I. Полиморфизм гена-переносчика серотонина ограничивает нейромодулирующие функции серотонина в отношении лимбических образований, особенно Amg, которая оказывается в гиперактивном состоянии (см. рис. 11). Это влечет за собой: нарушение связи Amg с PFC и ограничение ингибиторного контроля со стороны PFC над Amg, что в еще большей степени ее активирует (А); нарушение связи PFC с NAcc в сторону преобладания долговременной потенциации Hipp — NAcc и нарушения дофаминергической регуляции NAcc и его гармоничных связей с PFC и Hipp (Б); чрезмерную активацию Hth и развитие гиперкортизолемии, обуславливающей нарушение нейрогенеза Hipp и гипофронтальность (В);

II. Нарушение процессов нейрогенеза в Hipp как фактора, «запускающего» депрессию, может быть обусловлено двумя причинами:

1) снижением плотности кортикостероидных рецепторов в Hipp и Hth в результате снижения экспрессии гена, регулирующего синтез этих рецепторов, в результате чего нарушается механизм обратной связи в регуляции глюкокортикоидов с формированием гиперкортизолемии, нарушающей процессы нейрогенеза в Hipp, который является мишенью для кортизола;

2) полиморфизмом гена, регулирующего нейрогенез в Hipp, в виде Met-аллеля, что ограничивает возможности Hipp к подавлению синтеза кортикотропин-рилизинг фактора гипоталамусом, способствуя гиперкортизолемии, которая в еще большей степени, угнетает гиппокампальный нейрогенез и как следствие — нарушение приобретения нового опыта в ответ на другие, позитивные стимулы и формирование гипофронтальности.

Повышенные концентрации кортизола, обусловленные нарушением ингибиторной функции Hipp в отношении их, усиливают и пролонгируют дофаминовый выброс в NAcc, при изначальной уязвимости МЛ-ДА запускается механизм подавления в этой системе, что вместе с формированием гипофронтальности в результате угнетения гиппокампального нейрогенеза создает условия для гиперактивности Amg.

Гиппокамп является первичной мишенью в развитии депрессии при лечении глюкокортикоидами и при гиперкортизолемии гипофизарного происхождения, а также при депрессивном расстройстве в структуре униполярной депрессии со стойкой когнитивной составляющей в привязке к стрессогенному событию (по аналогии с развитием посттравматического стрессового расстройства). Такой вариант депрессии, как правило, сопровождается выраженными вегетативными и соматическими проявлениями, обусловленными симпатоадреналовым усилением. Коррекция терапии глюкокортикоидами, сочетание антидепрессантов с когнитивной психотерапией и ноотропами — наиболее адекватные направления терапевтических подходов.

III. Первичная дисрегуляция в мезолимбической дофаминовой иннервации, а также в мезокортикальной, что может нарушать контроль со стороны PFC над Amg и формировать ее гиперактивность.

Этот механизм является ключевым при депрессии, сопровождаемой БП и феноменологически характеризуется наличием апатии (нарушением мотивации), психомоторной заторможенностью,

ангедонией при отсутствии таких когнитивных составляющих, как вина и суицидальные мысли. Эффективны агонисты дофаминовых рецепторов, а при наличии выраженной тревожности — их сочетание с серотонинергическими препаратами. Этот механизм следует учитывать у пациентов с рефрактерной депрессией, а также у пациентов с сохраняющейся безинициативностью и безразличием на фоне лечения СИОЗС при облегчении других болезненных проявлений.

IV. Нарушение зрелости PFC и ее регулирующего и ингибиторного контроля над лимбической системой, которая становится относительно автономной, как при биполярном расстройстве, при котором коре, а точнее, ее незрелости, отводится основная патогенетическая роль в происхождении заболевания. Гиперактивность Amg в этом случае — следствие гипофронтальности. Несмотря на то, что нарушение коркового контроля является важной составляющей любого варианта депрессии, при биполярном расстройстве — это ключевой и триггерный механизм в патогенезе заболевания, с соответствующими терапевтическими подходами, отличающимися от таких при лечении других вариантов депрессии и являющимися сферой психиатров. Тем не менее, психотерапия является неотъемлемой частью комплекса лечения любой депрессии.

V. Нарушение кортико-лимбических взаимоотношений как результат множественных подкорковых очагов сосудистого происхождения при хронических цереброваскулярных заболеваниях из-за нарушения иннервации коры медиаторными системами ствола и нарушения коркового контроля над лимбическими структурами.

VI. Указанные патологические круги, объединяющие одни и те же структуры лимбической системы и PFC, не исчерпывают все возможные варианты депрессии, в том числе атипичной (о которой лишь упоминалось в нашей статье), сопровождающейся гипокортизолемией и, очевидно, ассоциированной с нарушением обмена гипоталамических пищевых пептидов.

Подобная обобщающая концепция должна в дальнейшем способствовать дифференцированному подходу к лечению депрессии в зависимости от ее природы и патогенетических тонкостей, предопределяющих особенности клинических проявлений. С другой стороны, несмотря на различные причины и связанные с ними механизмы возникновения депрессии, в дальнейшем в патологический процесс вовлекаются в той или иной мере практически все структуры мозга (см. рис. 2). Это находит отражение в общем клиническом симптомокомплексе, объединяющем в различных проявлениях и вариациях эмоциональную, когнитивную и вегетосоматическую составляющие депрессии, независимо от ее происхождения. Исходя из этого, мезолимбическая дофаминовая система в той или иной степени вовлекается в патологический круг любого варианта депрессии. Доказательством патогенетической общности БП и униполярной депрессии является наличие гиперэхогенности SN при проведении транскраниальной сонографии (ТКС) [11, 34]. В нашем наблюдении у 26 больных БП с депрессией и без депрессии, а также у пациентов с депрессией, но без БП, при ТКС наблюдали гиперэхогенность SN, что позволило подтвердить наше предположение о патогенетическом и клиническом единстве БП и депрессии. В 40 % случаев у депрессивных пациентов, как с БП, так и без нее, наряду с гиперэхогенностью SN, мы обнаружили «разреженность» шва (рис. 12).

Для подтверждения наших предположений мы вышли за рамки неврологической патологии и решили обследовать депрессивных больных с биполярным расстройством, предполагая, что мишенью патологического процесса в этом случае является не система вознаграждения VNA — NAcc, а нарушение корковой регуляции этой системы.

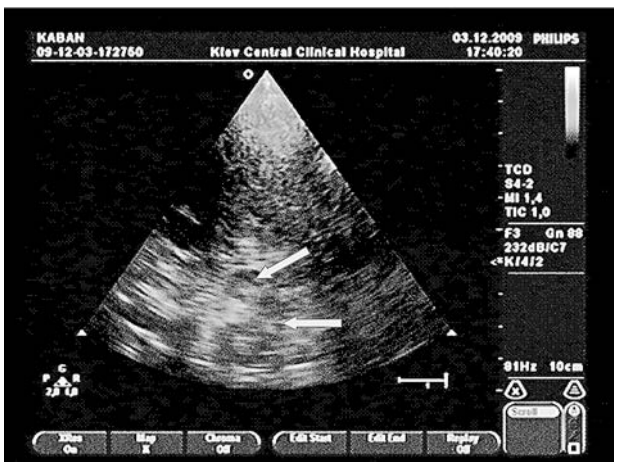


Рис. 12. *Гиперэхогенность черной субстанции и раздраженность шва (обозначено стрелками)*

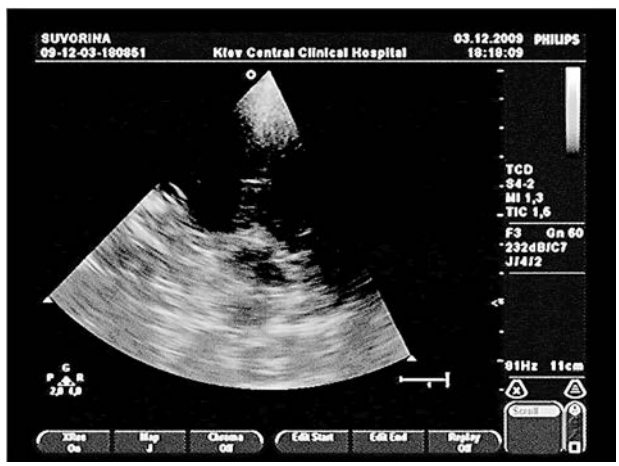


Рис. 13. *Эхогенность черной субстанции без изменений*

При проведении ТКС 4 пациентам с биполярным расстройством мы не обнаружили изменений эхогенности в области среднего мозга (рис. 13).

Остается загадкой причина личностных особенностей, наблюдаемых на протяжении всей жизни у человека, который заболевает БП во второй период жизни, но уже с момента личностного формирования он будет отличаться обязательностью, надежностью, исполнительностью, не слишком высокой потребностью поиска нового и креативностью, наряду с отсутствием демонстративности и элементами социальной фобии. Не эти ли особенности личности являются маркерами изначально дефектной дофаминовой иннервации? И почему при ТКС, случайно проведенной здоровым родственникам больных БП, мы обнаруживали гиперэхогенность черной субстанции, свидетельствующую о дефектности этой области, не сопровождающейся признаками болезни. Считается, что гиперэхогенность черной субстанции является очень ранним и неизменяемым в течение жизни маркером. Возникает вопрос: не дофаминовый ли дефицит и нарушение дофаминовой иннервации изменяют процессы нейрогенеза в обонятельных луковицах (см. рис. 1) и создают условия для зарождения конформационно измененного белка в их эпителии, откуда и начинается распространение нейродегенеративного процесса в другие наиболее уязвимые структуры мозга, имеющие тесные анатомические связи с обонятельными луковицами? Структуры мозга, подвергшиеся нейродегенеративным изменениям, обозначены в гипотезе H. Braak в порядке строгого временного распространения конформационно измененного белка (при БП — α-синуклеина), являющегося, очевидно, лишь свидетелем патологического процесса, начавшегося в источниках нейрогенеза. В обонятельной луковице и гиппокампе на протяжении всей жизни происходит синтез новых клеток мозга, которые мигрируют в другие области мозга, давая начало новым нейронам и клеткам глии. В последнее время появляются публикации [23], касающиеся модулирующего влияния дофамина на клеточную пролиферацию эмбрионального мозга, а также влияния агонистов D_2/D_3-рецепторов на нейрогенез в ольфакторных луковицах взрослых животных с моделированным поражением источников дофамина. На фоне лечения животных АДР прамипексолом спустя 4 недели было обнаружено усиление нейрогенеза и нейрональной дифференциации в ольфакторных луковицах. В результате усиления экспрессии генов, обеспечивающих повышение уровня эпидермального нейротрофического фактора, наряду с увеличением пролиферации стволовых мозговых клеток, наблюдали повышение выживаемости вновь генерированных нейронов. Таким образом, наши нейропсихологические исследования [5] и ТКС, первоначальной целью которых было изучение особенностей депрессии при БП, породили новые вопросы относительно истоков и первопричин нейродегенеративных заболеваний в дополнение к существующим гипотезам.

Выводы

Понимание тонких механизмов развития депрессии в дальнейшем позволит применять дифференцированный подход к ее лечению и профилактике. Являясь гетерогенным страданием по своему происхождению, депрессия, в то же время, объединяет участие одних и тех же структур мозга, вносящих свой вклад в ее патогенез и клинические проявления.

Патогенетически обоснованным для лечения депрессии при БП является применение агонистов дофаминовых рецепторов изолированно или в сочетании с серотонинергическими препаратами (при сопутствующих тревожных расстройствах).

Психотерапия является неотъемлемой составной частью лечения депрессии, отражая участие когнитивной составляющей в патогенезе депрессии любого происхождения.

Депрессию рассматривают как процесс, нарушающий целенаправленное поведение. На основании предложенной теоретической модели регуляции целенаправленного поведения появляется возможность понимания депрессии с позиций топической диагностики, традиционно используемой неврологами для постановки диагноза, и определения «топического очага» депрессии. Кроме того, появляется возможность объяснить патогенетическое единство депрессии и БП и сформировать идею единого патогенетического процесса, обусловливающего определенный двигательно-эмоционально-когнитивный паттерн с неразрывно связанными его составляющими, являющимися проявлением как депрессии, так и БП. Это позволяет создать целостное представление о клиническом варианте заболевания у конкретного больного с БП, при которой нейропсихиатрическая составляющая является неотъемлемой частью диагноза и должна учитываться неврологом так же, как и двигательный дефицит, для определения тактики ведения пациента с учетом возможного прогноза.

Литература

1. Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии.— СПб, 2003.—192 с.
2. Воробьева О.В. Стресс и депрессия // Психиатрия и психофармакотерапия.— 2007.— Т. 9 (4).— С. 1—6.
3. Слободин Т.Н. Мотивационные нарушения при болезни Паркинсона // Укр. вісн. психоневрол.— 2009.— Т. 17, вип. 4 (61).— С. 52—56.
4. Слободин Т.Н. Подходы к диагностике депрессии у больных с болезнью Паркинсона // Психічне здоров'я.— 2009.— № 1—2 (22—23).— С. 15—20.
5. Слободин Т.Н. Тревожные расстройства у больных болезнью Паркинсона // Клінічна та експериментальна патологія.— 2009.— Т. 8, № 4 (30).— С. 72—75.
6. Фрейд З. Печаль и меланхолия. Психология эмоций. Тексты.— М., 1984.
7. Alcaro A., Huber R, Panksepp J. Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: An affective neuroethological perspective // Brain Res. Rev.— 2007.— P. 283—310.
8. Alonso A., Rodrigues L.A.G., G. Longroscino G., Hernan M.A. Use of antidepressanta and risk of Parkinson's disease: a prospective study // J. Neurol. Neurosurg. Psechiatry.— 2009.— Vol. 80.— P. 671—674.
9. Basso A.M., Gallagher K.B., Bratcher N.A. et al. Antidepressant-like effect of D_2/D_3 receptor, but not D4 receptor activation in rat forced swim test // J. Neuropsychopharmacol.— 2005.— Vol. 30.— P. 1257—1268.
10. Beck A.T. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates // Am. J. Psychiatry.— 2008.— Vol. 165.— P. 969—977.
11. Behnke W., Eyding S., Niehaus L., Postert T. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art // J. Ultrasound Med. Biol.— 2007.— Vol. 33 (1).— P. 15—25.
12. Belujon P., Grace A. Critical role of the prefrontal cortex in the regulation of hippocampus-accumbens information flow // J. Neuroscience.— 2008.— Vol. 28 (39).— P. 9797—9805.
13. Black J.K., Hershey T., Koller J.M. et al. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2002.— Vol. 99.— P. 17113—17118.
14. Boes A.D., McCormick L.M., Coryell W.H. Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children // J. Biol. Psychiatry.— 2008.— Vol. 63 (4).— P. 391—397.
15. Cardinal R.N., Winstanley C.A., Robbins T.W. et al. Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement // Annals of the New York Academy of Sciences.— 2004.— Vol. 1021.— P. 33—50.
16. Carlezon W.A., Duman R.S., Nestler E.J. The many fases of CREB // Trends in Neurosciences.— 2005.— Vol. 28.— P. 436—445.
17. Clark D., Boutros N.N., Mendes M.F. The Brain and behavior.— Cambridge Univercity Press, 2008.— 265 p.
18. Conti A.C., Blendy J.A. Regulation of antidepressant activity by cAMP response element binding proteins // J. Mol. Neurobiol.— 2004.— Vol. 30.— P. 143—155.
19. Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright E. et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression // Depress Anxiety.— 2000.— Vol. 11.— P. 58—65.
20. Daffner K.R., Searl M.M. The dysexecutive syndromes // Neuropsychology and behavioral neurology / Ed. by G. Goldenberg, B.L. Miller.— 2008.— P. 249—269.
21. DeBattista C., Solvason H., Heilig Breen J.A., Schatzberg A.F. Pramipexole augmentation of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression // J. Clin. Psychopharmacol.— 2000.— Vol. 20.— P. 274—275.
22. Depue R. A., Collins P.F. Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion // Behav. Brain Sci.— 1999.— Vol. 22.— P. 491—569.
23. Dopamine receptor activation promotes adult neurogenesis in an acute Parkinson model // Exp. Neurol.— 2009.— Vol. 219 (2).— P. 543—552.
24. Drevets W.C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders // Curr. Opin. Neurobiol.— 2001.— Vol. 11 — P. 240—249.
25. Drevets W.C., Savitz J., Trimble M. The subgenual cingulate cortex in mood disorders // CNS Spectr.— 2008.— Vol. 13 (8).— P. 663—681.
26. Duke D.C., Moran L.B., Pearce R.K.B., Graeber M.B. The medial and lateral substantia nigra in Parkinson's disease: mRNA profiles associated with higher brain tissue vulnerability // J. Neurogenetics.— 2007.— Vol. 8.— P. 83—94.
27. Dunlop B.W., Nemeroff C.B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression // J. Arch Gen Psychiatry.— 2007.— Vol. 64 (3).— P. 327—337.
28. Ernst M., Nelson E.E., Jazbec S. et al. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents // J. Neuroimage.— 2005.— Vol. 25 (4).— P. 1270—1291.
29. Eugnea F., Joormannb J., Cooneyc R.E. Neural correlates of inhibitory deficits in depression // Psych. Res.— 2010.— Vol. 181 (1).— P. 30—35.
30. Fox S.H., Chuang R., Brotchie J.M. Serotonin and Parkinson's disease: on movement, mood and madness // J. Movement Disorders.— 2009.— Vol. 24 (9).— P. 1255—1266.
31. Garattini S. Pharmacology of amineptine, an antidepressant agent acting on the dopaminergic system: a review // J. Int. Clin. Psychopharmacol.— 1997.— Vol. 12.— P. 15—19.
32. Ghaemi S.N. Mood disorders (Practical guides in psychiatry).— Lippincott Williams, 2008.— 348 p.
33. Gold P.W., Chronsos G.P. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuity and somatic consequenses // Proc. Assoc. Am. Physicians.— 1999.— Vol. 111.— P. 22—34.
34. Goldapple K., Garson Z., Lau M. et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy // Arch. Gen. Psychiatry.— 2004.— Vol. 61 (1).— P. 34—41.
35. Goldberg J.F., Burdick K.E., Endick C.J. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression // Am. J. Psychiatry.— 2004.— Vol. 161.— P. 564—566.
36. Goldberg J.F., Frye M.A., Dunn R.T. Pramipexole in refractory bipolar depression // Am. J. Psychiatry.— 1999.— Vol. 156.— P. 798.
37. Goto Y., Grace A. Dopamine-dependant interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens // Neuron.— 2005.— Vol. 47.— P. 255—266.
38. Goto Y., Grace A. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens // Trends in Neurosciences.— 2008.— Vol. 31.— P. 553—558.
39. Goto Y., Yang C., Otani S. Functional and disfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: roles in psychiatric disorders // Biol Psychiatry.— 2009.— Vol. 67 (3).— P. 199—207
40. Guterman A., Richter-Levin G. Neuromodulators of LTP and NCAMs in the amygdala and hippocampus in response to stress // Neurotransmitter interactions and cognitive function / Ed. by E.D. Levin.— 2006.— P. 137—148.
41. Hall F.S., Drgonova J., Goeb M. et al. Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) // J. Neuropsychopharmacol.— 2003.— Vol. 28.— P. 1485—1490.
42. Ikemoto S. Dopamine reward circuity: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex // Brain Res. Rev.— 2007.— 78 p.
43. Ikemoto S., Panksepp J. The role of nucleus accumbens DA in motivated behaviour, a unifying interpretation with special reference to reward-seeking // Brain Res. Rev.— 1999.— Vol. 31.— P. 6—41.
44. Kikusui T., Faccidomo S., Miczek K.A. Repeated maternal separation: differences in cocaine-induced behavioral sensitization in adult male and female mice (Original Investigation) // J. Neuropsychopharmacology.— 2002.— Vol. 178.— P. 202—210.
45. Killgore W.D., Yurgelun-Todd D.A. Ventrimedial prefrontal activity correlates with depressed mood in adolescent children // J. Neuroreport.— 2006.— Vol. 17 (2).— P. 167—171.
46. Lammers C.H., Dias J., Schwartz J.C. et al. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments // J. Biol. Psychiatry.— 2000.— Vol. 47.— P. 586—593.
47. Lattanzi L., Dell'Osso L., Cassano P. et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study // Bipolar Disord.— 2002.— Vol. 4.— P. 307—314.
48. Levesque J., Eugene F., Paguette V. Neural circuity underlying voluntary suppression of sadness // Biol. Psychiatry.— 2003.— Vol. 53 (6).— P. 502—510.
49. Mayberg H.S. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment // Br. Med. Bul.— 2003.— Vol. 65.— P. 193—207.
50. McPherson H., Walsh A., Silverstone T. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in bipolar and unipolar depression // J. Affect Disord.— 2003.— Vol. 76.— P. 121—125.
51. Monreal J., Duval F., Mokrani M.C. et al. Exploration de la fonction dopaminergique dans les depressions bipolares et unipolares // Ann. Med. Psychol (Paris).— 2005.— Vol. 163.— P. 399—404.

52. Morgan D., Grant K.A., Gage H.D. et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration // Nature Neuroscience.— 2002.— Vol. 5.— P. 169 — 174.
53. Munafo M., Brown S., Hariri A. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis // J. Biol. Psychiatry.— 2003.— Vol. 63.— P. 852—857.
54. Nestler E.J., Barrot M., Dileone R.J. et al.Neurobiology of depression // Neuron.— 2002.— Vol. 34.— P. 13—25.
55. Nestler E.J., Carlezon W.A. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression // J. Biol. Psychiatry.— 2006.— Vol. 15, N 59 (12).— P. 1151—1159.
56. Nortoff G. Psychopathology and pathophysiology of the self in depression // J. Affect Disord.— 2007.— Vol. 104 (1—3).— P. 1—14.
57. Ostow M. Pramipexole for depression // Am. J. Psychiatry.— 2002.— Vol. 159.— P. 320—321.
58. Panksepp J. Affective consciouness: Core emotional feelings in animals and humans // Cosciousness and Cognition.— 2005.— Vol. 14.— P. 30—80.
59. Pereta T.D., Park S., Nemirovskaya Y. Cognitive role of neurogenesis in depression and anxiety treatment // J. Neuroscientist.— 2008.— Vol. 14 (4).— P. 326—338.
60. Perugi G., Toni C., Ruffolo G. et al. Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series // Pharmacopsychiatry.— 2001.— Vol. 34.— P. 137—141.
61. Phillips M.L., Ladouceur C.D., Drevets W.C. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder // J. Mol. Psychiatry.— 2008.— Vol. 13 (9).— P. 829—857.
62. Postuma R.B., Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a veta-analysis of 126 Positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications // J. Cerebral Cortex.— 2006.— Vol. 16 (10).— P. 1508—1521.
63. Purper-Ouakil D., Michel G., Mouren-Simeoni M.C. Vulnerability to depression in children and adolescents: update and perspectives // J. Encephale.— 2002.— Vol. 28.— P. 234—240.
64. Quality of life — Depression in Parkinson's patients // The Parkinson's Alliance/DBS-STN Research Team.— Oct 2010.
65. Reijnders J.S., Ehrt U., Webwr W.E.J. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease // Mov. Disord.— 2008.— Vol. 23.— P. 183—189.
66. Ressler K.J., Mayberg H.S. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from laboratory to clinic // J. Nature Neurosci.— 2007.— Vol. 10.— P. 1116—1124.
67. Rot M., Mathew S. J., Charney D.S. Neurobiological mecanisms in major depressive disorder // Canad. Med. Association.— 2009.— Vol. 180 (3).— P. 305—313.
68. Scantamburlo G., Hansenne M., Fuchs S. et al. AVP- and OT-neurophysins response to apomorphine and clonidine in major depression // Psychoneuroendocrinology.— 2005.— Vol. 30.— P. 839—845.
69. Shelton R.C., Tomarken A.J. Can recovery from depression be achieved? // J. Psychiatric Services.— 2001.— Vol. 52 (11).— P. 1469—1478.
70. Shirayama Y., Chaki S. Neurochemistry of nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents // J. Curr. Neuropharmacol.— 2006.— Vol. 4 (4).— P. 277—291.
71. Siegle G.J., Thompson W., Carter C.S. et al. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and inderpendant features // J. Biol. Psychiatry.— 2007.— Vol. 15, N 61 (2).— P. 189—209.
72. Sporn J., Ghaemi S., Sambur M.R. et al. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review // Ann. Clin. Psychiatry.— 2000.— Vol. 12.— P. 137—140.
73. Volkow N.D., Logan J., Fowler J.S. Association between age-related decline in dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism // Am. J. Psychiatry.— 2000.— Vol. 157.— P. 75—80.
74. Willner P., Hale A.S., Argiropoulos S. Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients // Anxiety Disord.— 2005.— Vol. 86 (1).— P. 37—45.
75. Zarate C.A. Jr., Payne J.L., Singh J. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study // Biol. Psychiatry.— 2004.— Vol. 56.— P.54—60.
76. Zung W.W. Review of placebo-controlled trials with buprobion // J. Clin. Psychiatry.— 1983.— Vol. 44.— P. 104—114.

Т.М. СЛОБОДІН, Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО

Патогенетичні основи депресії при хворобі Паркінсона

Статтю присвячено патогенетичним основам депресії при хворобі Паркінсона. Розглянуто механізми депресії лімбічного рівня, когнітивні аспекти депресії. Аналіз даних літератури і результатів власних досліджень дав змогу авторам запропонувати нову концепцію — теоретичну модель цілеспрямованої поведінки та депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Ключевые слова: депресія, хвороба Паркінсона, мезолімбічна дофамінова система, дорсолатеральна префронтальна кора, мигдалина, гіпокамп.

T.N. SLOBODYN, Yu.I. GOLOVCHENKO

Pathogenic depression basis under Parkinson's disease

The article covers the pathogenic depression basis under Parkinson's disease. The mechanisms of limbic level depression, cognitive depression aspects have been observed. The literature analysis and author's research data allowed to develop the new conception – theoretical model of goal-seeking behavior and depression in patients with Parkinson's disease.

Key words: depression, Parkinson's disease, mesolimbic dopaminergic system, dorsolateral prefrontal cortex, amygdale, hippocampus.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 34—41.

УДК 616.831.31-036.887

Д.С. МАНЬКОВСКИЙ, Е.Г. КУРИК

Медицинский Центр «Универсальная клиника «Обериг», Киев

Вегетативное состояние

Освещены современные взгляды на определение, этиологию, патогенез и клинические проявления вегетативного состояния (ВС), представляющего собой один из вариантов выхода из комы, при котором на фоне бодрствования у пациентов отсутствуют признаки осознания себя и окружающего. Причиной комы с последующим переходом в ВС могут быть различные поражения головного мозга. Специфичного для ВС морфологического субстрата не обнаружено. Диагноз «вегетативное состояние» устанавливают клинически, дополнительные методы исследования не позволяют подтвердить диагноз или прогнозировать исход ВС. Часть больных могут выходить из ВС. Актуальной является разработка методик прогнозирования исхода ВС.

Ключевые слова: вегетативное состояние, кома, осознание себя и окружающего.

Вегетативное состояние (ВС) характеризуется грубыми расстройствами функции коры больших полушарий головного мозга, отсутствием психической и познавательной деятельности при сохранении чередования сна и бодрствования, спонтанного дыхания, сердечной деятельности и стабильного артериального давления.

Причинами ВС считают длительную гипоксию коры головного мозга в результате черепно-мозговых травм, острых и хронических заболеваний и интоксикаций, приводящих к длительным коматозным состояниям. ВС является одним из вариантов выхода из длительных коматозных состояний, когда восстанавливается цикл сна и бодрствования, больные периодически открывают глаза, но не осознают окружающую обстановку и не реагируют на обращенную к ним речь.

Е.А. Кондратьева [5] отмечает, что первым случай ВС описал W. Rosenblatt в 1899 г.: канатоходец, упавший с проволоки, с черепно-мозговой травмой в течение двух недель находился в коме, затем стал «странно бодрствующим» и умер через восемь месяцев, так и не приходя в сознание. В 1940 г. немецкий психиатр E. Kretschmer подробно описал клиническую картину ВС: «…больной в прострации, неподвижен, бодрствует, но не говорит. Его глаза открыты, они бессмысленно перемещаются, не фокусируясь ни на чем, либо больной смотрит прямо вперед. Попытки привлечь его внимание безуспешны. Разговор с больным, прикосновение к нему или демонстрация ему предметов не приводят к какому-либо ощутимому результату. Рефлекторные движения отстранения или защиты отсутствуют. Утеряна даже способность расслабиться, поэтому больной находится в случайно принятой позе. Некоторые элементарные вегетативные функции, например глотание, могут сохраняться. Наблюдаются примитивные инстинкты, такие как хватание, сосание и жевание. Синдром отличается от комы появлением чередования сна и бодрствования». E. Kretschmer предложил термин «апаллический синдром» от латинского названия коры головного мозга — *pallium*.

Термин «вегетативный статус» был предложен B. Jennet и F. Plum в 1972 г. в статье «Персистирующее вегетативное состояние после повреждения мозга. Синдром в поисках имени», опубликованной в журнале Lancet [24]. По их мнению, этот термин в большей степени фиксирует внимание врачей на контрасте между грубым нарушением психических функций и сохранностью автономных и вегетативных функций при утраченной способности к познавательной деятельности, несмотря на относительную сохранность бодрствующего состояния.

В настоящее время в англо-американской литературе утвердился термин «вегетативное состояние», а в Германии широко используется термин

Стаття надійшла до редакції 12 липня 2010 р.

Маньковський Дмитро Станіславович, зав. відділення медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг»
03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3в. Тел. (44) 390-03-03

«апаллический синдром». В современной литературе апаллический синдром определяют как подострое или хроническое состояние, возникающее в случае тяжелых органических поражений центральной нервной системы (преимущественно коры больших полушарий), полиэтиологическое по своему происхождению, сопровождающееся развитием панапраксии и панагнозии при относительно сохранной функции сегментарно-стволовых отделов и образований лимбико-ретикулярного комплекса головного мозга [6].

Патологическое распределение тонуса, наблюдаемое у пациентов, находящихся в ВС, стало причиной использования таких терминов, как «децеребрационный статус», «декортикационный синдром». Однако, несмотря на определенную схожесть апаллического и децеребрационного синдромов, они не тождественны, поскольку термин «децеребрационный синдром» подразумевает наличие моторной дисфункции, возникающей после пересечения ствола мозга на диэнцефально-мезэнцефальном уровне [6].

Попытки сравнить ВС со смертью мозга привели к появлению термина cognitive death, однако слово «смерть» подразумевает необратимость состояния, что не всегда характерно для ВС [27].

В настоящее время под термином «вегетативное состояние» подразумевают состояние, характеризующееся полным отсутствием осознания себя и окружающего, сопровождающееся сохранностью цикла сна и бодрствования с полной или частичной сохранностью вегетативных функций гипоталамуса и ствола мозга.

В настоящее время ВС приобретает большое социальное значение в связи с достаточно быстрым увеличением его частоты, а также серьезными социальными, материальными и моральными последствиями ВС [27]. В США в 1994 г. насчитывалось до 50 тыс. взрослых и до 10 тыс. детей в ВС, а расходы на уход за больными в ВС составляют от 1 до 7 млрд долларов в год [12]. Термин «вегетативное состояние» приобрел четкие клинические критерии и стал официальным для юристов и страховых компаний во многих странах [7].

Если раньше ВС относили к редким синдромам, то в последние годы, в связи с развитием реаниматологии, такие пациенты стали выживать чаще. В Международной классификации болезней ВС не выделено как нозологическую единицу, поэтому нет статистических данных о количестве пациентов в ВС. Распространенность ВС во многих странах оценивали с помощью анкетирования. Исследования S. Ashwal и соавт. выявили 24—40 детей и 40—100 взрослых в ВС на 1 млн популяции в США [15, 16]. Большой разброс в количестве пациентов авторы объясняют сложностью постановки диагноза «вегетативное состояние» и наличием нерешенных вопросов.

По этиологии ВС подразделяют на две основные группы — травматического и нетравматического генеза. Травматические ВС развиваются при острых поражениях мозга, чаще всего при автодорожной травме. ВС нетравматического генеза могут возникать при глобальной ишемии мозга в результате остановки сердца, дыхания, асфиксии различного генеза; цереброваскулярных повреждениях, инфаркте мозга, субарахноидальном кровоизлиянии, инфекциях, опухолях, эндогенных и экзогенных интоксикациях. Для восстановления функции высшей нервной системы длительность глобальной ишемии мозга не должна превышать 4—6 мин, что доказано большим экспериментальным и клиническим опытом. Из 70 тыс. остановок сердца только в 4 % случаев больные возвращаются к нормальному образу жизни, 60 % — погибают, у 30 % развивается необратимый неврологический дефицит и ВС [40].

ВС также может возникнуть при ряде дегенеративных и метаболических заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.), в результате патологии развития (гидроэнцефалия и др.). Терминальное развитие ВС при хронических дегенеративных и метаболических нарушениях происходит в течение нескольких месяцев или лет [33].

В патогенезе заболевания ключевую роль играет связь коры больших полушарий, таламуса и восходящей ретикулярной формации. Сохранность и функционирование связей коры с диэнцефальной и мезэнцефальной ретикулярной формацией влияет на уровень сознательного и когнитивного поведения. Для перехода комы в ВС необходима функциональная сохранность ретикулярной формации среднего мозга [38].

ВС развивается приблизительно у 2—15 % пациентов, находящихся в длительной травматической коме, и у 10—12 % — в коме нетравматической этиологии, и связано с распространенным структурным повреждением коры, лимбических структур и базальных ядер при относительной сохранности ствола мозга [20]. С увеличением срока (5—80 дней) пребывания в коме увеличивается и риск возникновения ВС. Нарушение функции дыхания у больных в коме также является неблагоприятным признаком. Выявлена корреляция риска возникновения ВС с наличием выраженных нарушений в сенсомоторной системе, глазодвигательных функций, возрастом больных. В возрасте до 35 лет шансы на выход из ВС и восстановление сознания почти в 10 раз выше, чем в возрасте старше 65 лет [20].

Принимая во внимание сложности, связанные с установлением диагноза ВС, в том числе социальные и юридические аспекты этой проблемы, диагностические критерии ВС тщательно отбирались ведущими организациями неврологов. В 1993 г. комитет по этическим вопросам Амери-

канской ассоциации неврологов опубликовал диагностические критерии для постановки диагноза «вегетативное состояние», впоследствии эти критерии были утверждены Американской академией неврологии и приняты к практическому применению в США. В дальнейшем они были приняты на Международном конгрессе по реабилитационной медицине в 1995 г. и одобрены на Европейском конгрессе по интенсивной терапии в Брюсселе в 2001 г. [13]. В настоящее время общепризнанными критериями ВС являются: отсутствие признаков осознания пациентом себя и окружающего; отсутствие осознанных, повторяющихся целенаправленных ответов на слуховые, зрительные, тактильные или болевые стимулы; восстановление цикла сон-бодрствование; функциональная активность гипоталамуса и ствола мозга, достаточная для поддержания спонтанного дыхания и адекватной гемодинамики. Для пациентов характерны различные варианты краниальных (зрачковых, корнеальных, околовестибулярных, глоточного) и спинальных рефлексов [20, 22, 33].

Персистирующее вегетативное состояние (persistent vegetative state) означает, что прошел месяц с момента травматического или нетравматического поражения мозга. Хроническое (постоянное) вегетативное состояние (permanent vegetative state) ставится больным позже 3 мес с момента нетравматического и 12 мес с момента травматического поражения мозга [11, 34].

Известный исследователь ВС F. Gerstenbrand выделяет три стадии ВС [21]: полных клинических проявлений, ремиссии и неврологического дефекта. Только стадия полных клинических проявлений соответствует общепринятым в настоящее время критериям. Стадия ремиссии представляет собой прогрессивное восстановление произвольных двигательных функций, постепенное расширение сознания, первыми признаками которого F. Gerstenbrand считает фиксацию и слежение взглядом, появление дифференциации эмоций. Такое выделение стадий вызывает определенную путаницу в постановке диагноза. Для обозначения состояния, когда пациент уже не соответствует критериям ВС, но и не имеет полного восстановления сознания, предложен термин «состояние малого сознания». Как правило, первыми признаками выхода из вегетативного состояния являются фиксация взгляда, устойчивая реакция слежения глазами, выполнение простых заданий. Признаки перехода в состояние малого сознания: выполнение пациентом простых команд — перевод взляда по просьбе, показывание языка, сжимание и разжимание кисти и др. [17].

В литературе описаны случаи, когда после появления реакции слежения глазами в состоянии больного ничего не менялось на протяжении многих месяцев и лет. В 1996 г. на рабочей конференции, посвященной проблеме ВС, было рекомендовано не расценивать слежение глазами как симптом выхода из ВС, если у больного нет других признаков сознания [18].

Восстановление сознания у пациентов в ВС может ограничиваться состоянием малого сознания, что по шкале исходов Глазго расценивается как плохое восстановление (3-я градация) [19, 37].

Общепринятые критерии диагноза ВС включают лишь данные неврологического осмотра. Несмотря на возможности современных методов нейровизуализации, позволяющих оценить как анатомию, так и уровень метаболизма мозга, появление новых методик исследования мозгового кровотока и биоэлектрической активности мозга, ни один из этих методов не может точно подтвердить или опровергнуть диагноз ВС.

Развитию ВС предшествует кома с соответствующей симптоматикой — отсутствием сознания, узкими, не реагирующими на свет зрачками, плавающими движениями глазных яблок, мышечной гипотонией, сухожильной гипорефлексией. Обычно в течение 2—20 суток (в среднем на 6—7-е сутки), по мере уменьшения отека мозга и улучшения его метаболизма происходит переход из коматозного состояния в ВС. Главным признаком перехода из комы в ВС является чередование сна и бодрствования. Цикличность может быть нерегулярной во времени. Сильные раздражители пробуждают больных [31].

У больных в ВС полностью отсутствуют психические и познавательные функции (панагнозия). Наблюдается крупноразмашистый асимметричный нистагм, саккады и плавные движения, феномен «кукольных глаз». Часто отмечается изменение в динамике размеров зрачка (хиппус) и отсутствие оборонительного рефлекса на угрожающее приближение предмета к глазам. Оживлены рефлексы с нижней челюсти, наблюдают склонность к тризму, «бульдожий рефлекс». Практически всегда у больных в ВС имеется угроза нарушения проведения воздуха по верхним дыхательным путям и поэтому почти всегда необходимо накладывать трахеостому [16]. Выражены спастические параличи, высокие периостальные и сухожильные рефлексы, патологические кистевые, стопные знаки. В двигательной сфере обычно преобладает ригидно-спастический тонус. Декортикационная ригидность, обусловленная универсальными некрозами коры, мозжечка, промежуточного мозга, характеризуется симметричным гипертонусом сгибателей рук в локтевых, лучезапястных суставах и пальцев кистей, которые сжимаются в кулак с расположением большого пальца внутри ладони. Патологические позы не уменьшаются под влиянием релаксантов и легко переходят в стадию фиксированных контрактур [34].

При ВС могут развиваться различные судорожные синдромы — генерализованные, клонико-тонического характера; спастико-тонические судоро-

ги, усиливающие позу декортикационной церебрации; постоянные миоклонии, иногда сочетающиеся с типичными припадками [3].

На электроэнцефалограмме чаще всего регистрируется стойкая генерализованная медленноволновая активность, чаще дельта-диапазона. Также может регистрироваться фоновая активность в тета-диапазоне, появление которой может быть связано с открыванием глаз и болевой сенсорной стимуляцией. Наблюдения за динамикой ЭЭГ у больных в ВС позволили выделить три паттерна: диффузную полиморфную активность, альфа-тета-кому, веретенообразную кому. У 5—10 % пациентов ЭЭГ может быть близкой к норме, однако отсутствуют реакции на функциональные нагрузки [8].

Не выявлено четкой прогностической зависимости между вариантами ритма на ЭЭГ и исходом ВС, тем не менее при индивидуальной оценке конкретных данных при спектрально-когерентном анализе (особенно на функциональные нагрузки) можно предположить течение ВС у данного больного. Отмечают выраженную депрессию биоэлектрической активности мозга до изоэлектрического молчания с отсутствием динамики ЭЭГ-картины на афферентную стимуляцию [8].

При исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), корковый компонент ССВП считают наиболее чувствительным и надежным показателем восстановления сознания. При травматической коме отсутствие регистрации ССВП не исключает возможности восстановления сознания, а при аноксии нормальные ССВП не гарантируют переход в ВС [2].

У больных в ВС акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) позволяют исследовать состояние слуховых стволовых ядер разного уровня и слухового нерва. О диагностическом и прогностическом значении АСВП для восстановления сознания нет однозначного мнения [32].

При оценке функционального состояния головного мозга важным является учет топографического эффекта зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). Сохранение вызванных потенциалов над затылочными долями в сочетании с исчезновением или уменьшением амплитуды над *vertex* указывает на тяжелое поражение мозга. Увеличение кортикального распространения ЗВП свидетельствует об улучшении функционального состояния коры головного мозга [4].

Важным является исследование когнитивных вызванных потенциалов (КВП, Р300). Индикатором когнитивной функции мозга является Р300 — выделение электрических реакций мозга, связанных с эндогенными событиями, опознанием в серии стимулов более редких. Для оценки когнитивных функций также исследуют волну Р240. Отмечено, что подавление амплитуды Р240 напрямую коррелирует со степенью расстройства сознания. Исследование и анализ КВП у больных в ВС в отличие от больных в коме с почти полной ареактивностью коры является более сложным процессом [3].

Показано, что при идентичной картине у больных в ВС Р300 позволяет выявить различный уровень восстановления когнитивных функций. В то же время наличие вызванных потенциалов Р300 не всегда связано с исходом ВС [3].

При сохранности компонента Р300 КВП отмечена высокая вероятность благоприятного исхода. Наличие Р300 может указывать на сохранность процессов опознания и дифференцировки слуховых стимулов, что является прогностически благоприятным признаком. Показано, что 50—60 % больных с подозрением на ВС способны на корковую дифференциацию физических черт стимулов и, по крайней мере, 20 % из этих пациентов дифференцировали семантические стимулы (другими словами, их мозг воспринимал речь). Волна Р300 лучше всего выделяется пациентами с минимальными поведенческими реакциями, чем теми, у которых они отсутствуют [36].

При исследовании вызванных моторных потенциалов (ВМП) выяснилось, что их полное отсутствие свидетельствовало о грубом поражении моторной коры или пирамидного тракта, а снижение амплитуды, увеличение латентности, полифазная форма ВМП — о поражении подкорковых структур головного мозга [2].

Характерных для ВС изменений на комьютерных и магнитно-резонансных томограммах не выявлено. Чаще описываются признаки атрофии мозгового вещества с вторичным расширением желудочковой системы. При атрофии коры наблюдается расширение субарахноидальных пространств. Существует точка зрения, что степень и интенсивность развития атрофии мозга могут быть прогностическим признаком исхода ВС [35].

Результаты ультразвукового метода исследования мозгового кровотока у больных, находящихся в ВС, не являются однозначными. Проведено исследование пациентов, у которых в первые четыре месяца ВС было обнаружено снижение кровотока, преимущественно в передних мозговых артериях. При дальнейшем наблюдении в течение пяти лет у этих пациентов так и не восстановилось сознание. В этом исследовании пациенты с нормальными показателями мозгового кровотока в дальнейшем вышли из ВС. Описано наблюдение, в котором у пациента в ВС, причиной которого была гипогликемия, уровень кровотока был выше нормальных показателей, но сознание так и не восстановилось. Таким образом, определение уровня мозгового кровотока у пациентов в ВС имеет ограниченную диагностическую и прогностическую ценность и представляет больший интерес при решении вопроса о необходимости проведения ликворошунтирующих операций [3].

Не выясненным до конца остается вопрос о том, каким образом клинические проявления ВС согласуются с нарушениями метаболизма головного мозга. Уровень метаболизма мозга исследовали с помощью меченой глюкозы. Позитронно-эмиссионная томография у больных в ВС позволяет оценить метаболизм в коре больших полушарий, подкорковых ядрах и стволе мозга. У таких пациентов отмечается глобальное снижение мозгового метаболизма. При различных этиологических видах ВС отмечается снижение мозгового метаболизма на 50—60 %. При ВС после аноксии метаболизм глюкозы может сохраняться на уровне 25 % от нормы. Выявлена значительная корреляция между уровнями снижения метаболизма глюкозы и уменьшения мозгового кровотока, полученными у больных в ВС. При персистирующем ВС отмечено большее снижение метаболизма глюкозы, чем при остром ВС. Нет четкой корреляции между уровнем метаболизма глюкозы и возможностью восстановления больного [26].

У больных в ВС в разных участках мозга выявлено снижение метаболизма разной степени выраженности. Наибольшее снижение метаболизма отмечено в теменно-затылочной и передней лобной области. В то же время у этих больных обычно сохраняется высокий метаболизм в стволе мозга, базальных областях переднего мозга, заднем гипоталамусе, которые участвуют в процессах регуляции цикла сон-бодрствование, дыхательного контроля, рефлексии черепно-мозговых нервов. При восстановлении сознания у больных в ВС отмечено изменение метаболизма и его распределения по областям мозга. Например, отмечается повышение метаболизма билатерально в теменной ассоциативной коре, что указывает на связь данных структур с процессами включения сознания. В сером веществе мозга больших изменений не выявлено, то есть уровень метаболизма во время ВС и при выходе из него существенно не отличается. Предполагают, что в результате необратимых процессов — некроза и апоптоза — часть нейронов погибает и вследствие этого метаболизм не возвращается к норме. А восстановление происходит в результате образования новых функциональных связей за счет разрастания нервных окончаний, образования новых синаптических связей и, возможно, деления клеток [5].

При исследовании мозга больных, умерших в ВС, специфичных для ВС морфологических изменений не выявлено. Обнаружены лишь некоторые закономерности в зависимости от причины, вызвавшей кому, с последующим переходом в ВС.

Патологоанатомическая картина обычно характеризуется деструкцией коры, лимбических структур и базальных ядер при сохранности ствола мозга. Отмечаются атрофия и снижение массы мозга. Морфологические изменения в мозге у больных в ВС зависят от этиологии и продолжительности заболевания. В ранние сроки отмечаются диффузные ламинарные кортикальные некрозы с вовлечением извилин гиппокампа, клеток таламуса. При посттравматических ВС часто наблюдаются массивные поражения белого вещества с диффузным разрушением субкортикальных аксонов и изоляцией коры от нижележащих отделов мозга. Некрозы в коре и белом веществе, диффузная демиелинизация мозолистого тела, глиальная пролиферация, скопление макрофагов, тотальный некроз клеток Пуркинье и формирование множества кист характерно для хронического ВС. Поражения белого вещества могут быть довольно выраженными [25].

Известно, что серое вещество наиболее уязвимо к гипоксии. Так, при гипоксически-ишемическом поражении преимущественно наблюдается распространенный некроз в коре, обычно сочетающийся с поражением зрительных бугров. У некоторых больных отмечается сохранность коры с преимущественным поражением зрительных бугров. В случае черепно-мозговой травмы чаще наблюдается диффузное поражение субкортикального белого вещества, известное как диффузное аксональное повреждение (ДАП). В дискуссии, является ли ДАП первичным или гипоксия, ишемия и внутричерепная гипертензия в посттравматический период определяют патоморфологические изменения этого варианта повреждения мозга, по-видимому, истина в компромиссе — ДАП первично, но некробиотические процессы, продолжающиеся в течение 3—4 ч после травмы, оказывают существенное влияние на объем поражения. Экспериментальные исследования, проведенные на приматах J. Adams с соавт., показали, что ДАП вызывается, прежде всего, первичным линейным ускорением [10]. Именно J. Adams ввел термин «диффузное аксональное повреждение» и позже выделил три степени этого повреждения [9]. Самой тяжелой является третья степень, при которой наблюдается диффузное поражение белого вещества, мозолистого тела и дорсолатеральной части ростральных отделов ствола. Вторая степень включает поражение мозолистого тела и белого вещества полушарий, а первая — изолированное поражение белого вещества полушарий.

J. Adams с соавт. выполнено детальное исследование морфологического субстрата ВС, включающее сравнительный анализ 35 травматических и 14 нетравматических случаев [10]. Большинство пациентов прожили не меньше месяца после повреждения мозга, а некоторые — годы. В случае травмы у 71 % больных наблюдалось ДАП второй и третьей степени, а у 3 % — первой степени. У этих 3 %, а также в 10 % без признаков ДАП наблюдались той или иной степени выраженности ишемические поражения коры и/или зрительных бугров. Ишемические изменения мозга наблюдали в 43 %

случаев травматических поражений, они были обусловлены как самой травмой, так и «вторичными ударами» в виде гипотензии и/или гипоксии, возникающей при тяжелой сочетанной травме. Ишемическое поражение коры носило диффузный характер в 4 случаях и очаговый — в 9. Кора была практически сохранна в 7 случаях, а в 21 случае имелись лишь признаки минимальной травматической контузии. Изменения в таламусе были обнаружены в 80 % случаев травмы и представляли собой дегенеративные изменения при ДАП, развивавшиеся не ранее чем через 3 мес после травмы. Только в 14 % случаев поражений травматического генеза отмечено повреждение ствола, но во всех случаях оно носило легкий характер, без признаков кровоизлияний. Авторы попытались сравнить обнаруженные в 35 случаях вегетативного состояния травматического генеза морфологические изменения с изменениями у 30 пациентов с травмой, у которых частично восстановилось сознание перед смертью. Характерного для пациентов в ВС сочетания морфологических признаков не выявлено. У части пациентов с признаками сознания перед смертью наблюдали признаки тяжелого ДАП, повреждения таламуса, из них у 7 % — их сочетание. У одного пациента, умершего в ВС, не было ни признаков ДАП, ни повреждения таламуса. 14 случаев нетравматического генеза ВС включали 7 случаев остановки сердца, 4 эпизода артериальной гипотензии, асфиксию, отравление угарным газом, внутричерепную инфекцию. В 64 % случаев было обнаружено диффузное поражение коры в форме ламинарных некрозов, с нарастанием выраженности изменений в направлении от лобных долей к затылочным. В трех случаях повреждения коры были обнаружены в зонах смежного кровообращения, в других случаях ишемические изменения распространялись в пределах нескольких сосудистых бассейнов. В случае отравления угарным газом кора была сохранна, но наблюдалось поражение зрительных бугров и субкортикального белого вещества. Во всех случаях выявлена диффузная потеря нейрональной массы зрительных бугров и гиппокампа. В 8 случаях наблюдали минимальные изменения в стволе головного мозга.

Таким образом, не выявлено морфологических изменений, характерных для ВС, как по локализации, так и по объему поражения. Наиболее характерны некротические изменения коры головного мозга (диффузные или локальные), зрительных бугров, повреждения подкоркового белого вещества (диффузное аксональное повреждение 2—3-й степени). При ишемическом и гипоксическом повреждении мозга преобладают некрозы коры и зрительных бугров, при травматическом — признаки диффузного аксонального повреждения и поражения зрительных бугров. У части пациентов развивается выраженная атрофия мозга, одним из механизмов которой является демиелинизация подкоркового вещества и нисходящих проводников в стволе головного мозга.

В последнее время появляются сообщения о роли апоптоза при различной патологии мозга. Вероятно, этот механизм клеточной смерти активизируется и у пациентов, находящихся в ВС, так как деафферентация нейронов и их ассоциации являются следствием практически любого тяжелого повреждения головного мозга [35]. В контексте рассуждений о возможной роли апоптоза в патогенезе ВС важно отметить, что сенсорная стимуляция замедляет процесс апоптоза в головном мозге [30].

Основными патофизиологическими механизмами комы являются подавление функций коры и восходящих активирующих влияний ретикулярной формации, обусловленное ишемией, гипоперфузией, реперфузией, гипоксией нейрональных и глиальных клеточных массивов, биохимические нарушения, изменение баланса нейротрансмиттеров и медиаторов воспалительной реакции, нарушения функционирования гематоэнцефалического барьера и распределения воды в головном мозге, патологические изменения паренхиматозных органов [5]. Отсутствие сознания сопровождается подавлением спонтанной и вызванной рефлекторной активности. В настоящее время проведен детальный анализ структурно-функционального восстановления мозга после перенесенной гипоксии, травмы [12, 13]. Известной особенностью восстановительных процессов в мозге является отсутствие у зрелых нейронов способности к делению. Формирование новых межнейрональных контактов, которые по мере созревания включаются в межнейрональную интеграцию и создают новые функциональные ансамбли, восстановление синаптического пула, дендритного дерева нейронов, активация и гипертрофия сохранившихся синапсов играют важную роль в восстановлении интегративных функций ЦНС и сознания [30].

После того как перечисленные выше процессы частично остановлены и стабилизированы, больной выходит из состояния комы. Появление реакции пробуждения свидетельствует о восстановлении интегративной деятельности физиологических механизмов, связанных с ретикулярной формацией и другими структурами [31]. Несмотря на исследования нейронов верхних отделов моста и среднего мозга, участвующих в формировании реакции пробуждения и цикла сон-бодрствование, не понятно, каким образом нейрональные системы взаимодействуют, обеспечивая эти реакции. До сих пор остаются непонятными механизмы, инициирующие и регулирующие активность восходящих путей ретикулярной формации, которые, в свою очередь, модифицируют активность таламокортикальных генераторных расстройств.

Процессы деполяризации нейронов, резкого снижения порога возбудимости нейронов с повышением судорожной готовности, гиперчувствительность эффекторных систем нейронов, характерные для раннего постреанимационного периода, являются компонентами типовых патологических процессов: дефицита торможения, растормаживания, деафферентации с повышением чувствительности структур к биологически активным веществам. Эти процессы, наравне с первичным повреждением, возникающим вследствие органического дефекта, приводят к патологическим изменениям интегративной деятельности нервной системы.

Некробиотические процессы, ишемия приводят к деафферентации нейронов с повышением их возбудимости, нарушением тормозных механизмов, что является одним из механизмов образования генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ) [28]. ГПУВ представляет собой агрегат гиперактивных нейронов, продуцирующих чрезмерный неконтролируемый поток импульсов, новую, необычную для деятельности нормальной нервной системы патологическую интеграцию, возникающую на уровне межнейрональных отношений. ГПУВ может образовываться практически во всех отделах ЦНС, его формирование и деятельность относятся к типовым патологическим процессам. Так, при формировании генератора в каудальной части обоих хвостатых ядер возникают явления паркинсонизма, в сомногенной зоне — патологически удлиненный сон.

Если ГПУВ образуется в тех отделах, которые в норме тормозят деятельность других структур ЦНС, или в отделах, активирующих тормозные структуры, то возникает патологически усиленное торможение, результатом которого является выпадение функции. Можно предположить, что у больных в ВС, на фоне закономерных саногенетических пластических процессов, протекают и процессы формирования в нервной системе новых, патологических информационных интеграций и патологических систем, удерживающих мозг в состоянии, клинически характеризующемся как вегетативное. Распад патологической системы и саногенетические процессы лежат в основе восстановления сознания, выхода больного из ВС [29].

Таким образом, ВС представляет собой один из вариантов выхода из комы, при котором на фоне бодрствования у пациентов отсутствуют признаки осознания себя и окружающего. Причиной комы, с последующим переходом в ВС, могут быть различные поражения головного мозга. Специфичного для ВС морфологического субстрата не обнаружено. Диагноз «вегетативное состояние» устанавливают клинически, дополнительные методы исследования не позволяют подтвердить диагноз или прогнозировать исход ВС. Часть больных могут выходить из ВС. Актуальной является разработка методик прогнозирования исхода ВС, с помощью которых можно было бы отбирать пациентов для проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и для лечения в отделении неврологии. Изучение ВС имеет значение для понимания фундаментальных проблем, связанных с интегративной деятельностью головного мозга, обеспечивающей сознание.

Литература

1. Апаллический синдром / Под ред. С.К. Евтушенко.— Донецк, 2000.— 20 с.
2. Гимранов Р.Ф., Кубанов З.А., Гимранова Ж.В. Мультимодальные вызванные потенциалы в определении прогноза вегетативных состояний у подростков // Детская и подростковая реабилитация.— 2008.— № 1 (10).— С. 18—24.
3. Гимранов Р.Ф., Кубанов З.А., Князева М.И. и др. Клинико-диагностические аспекты вегетативного состояния: Учеб.-метод. рук-во.— М.: РУДН.— 2007.— 15 с.
4. Гимранов Р.Ф., Мальцева Е.А. Оценка состояния моторной и сенсомоторной у больных в вегетативном состоянии // Рос. нейрохирургия.— 2001.— № 3.— С. 1—12.
5. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: эпидемиологические, клинические и патофизиологические аспекты // Материалы V съезда Межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада.— СПб, 2009.— С. 3—16.
6. Лущик У.Б., Лущик Н.Г., Бабий И.П. Апаллический синдром.— К.: МЧП НМЦУЗМД «Истина», 2003.— 80 с.
7. Плеханова С.А. Персистирующее вегетативное состояние (клинические, диагностические и этические аспекты) // Неврол. журн.— 1998.— № 3.— С. 10—19.
8. Плеханова С.А., Гнездицкий В.В., Пирадов М.А., Акопов Г.П. Роль электроэнцефалографии и полисомнографии в оценке персистирующего вегетативного состояния нетравматической природы // Неврол. журн.— 2000.— № 3.— С. 8—13.
9. Adams J., Graham D. I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult // Brain.— 2000.— Vol. 123, N 7.— P. 1327—1338.
10. Adams J., Jennett B., McLellan P.R. et al. The neuropathology of the vegetative state after head injury // J. Clin. Pathology.— 1999.— Vol. 52.— P. 804—806.
11. American Medical Association Council on Scientific Affairs. Persistent vegetative state and the decision to withdraw support // J. Am. Med. Assoc.— 1991.— Vol. 263.— P. 426—430.
12. Andrews K. International working party on the management of the vegetative state: summary report // Brain Injury.— 1996.— Vol. 10.— P. 797—806.
13. Andrews K. International working party report on the vegetative state. Royal Hospital for Neurodisability // Coma Recovery Association, Inc.— 2002.— 36 p.
14. Ashwal S., Cranford R. The minimally conscious state in children // Semin. Pediatr. Neurol.— 2002.— Vol. 9, N 1.— P. 19—34.
15. Ashwal S., Eyman R.K, Call T.L. Life expectancy of children in a persistent vegetative state // Pediatr. Neural.— 1994.— Vol. 10.— P. 27—33.
16. Bien M.Y., Yien H.W., Hseu S.S. et al. Instability of spontaneous breathing patterns in patients with persistent vegetative state // Respir. Physiol. Neurobiol.— 2005.— Vol. 145, N 2—3.— P. 163—75.
17. Boly M., Faymonville M.E., Peigneux P. et al. Auditory processing in severely brain injured patients: difference between the minimally conscious state and the persistent vegetative state // Arch. Neurol.— 2004.— Vol. 61.— P. 233—238.
18. Cranford R.E. What is a minimally conscious state? // West J. Med.— 2002.— Vol. 176, N 2.— P. 129—130.

19. Elliott L., Coleman M., Shiel A. et al. Effect of posture on levels of arousal and awareness in vegetative and minimally conscious state patients: a preliminary investigation // JNNP.— 2005.— Vol. 76, N 2.— P. 298—299.
20. Faymonville M.E., Pantke K.H., Berre J. et al. Cerebral functions in braindamaged patients. What is meant by coma, vegetative state, minimally conscious state, locked-in syndrome and brain death? // Anaesthesist.— 2004.— Vol. 53, N 12.— P. 1195—1202.
21. Gerstenbrand F. The Appallic Syndrome / Ed. by G.D. Ore et al.— Berlin, 1977.— 156 p.
22. Giacino J.T., Whyte J. The vegetative and minimally conscious states: current knowledge and remaining questions // JHTR.— 2005.— Vol. 20.— P. 30—50.
23. Greenwood R. Head injury for neurologists // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2002.— Vol. 73.— P. 8—16.
24. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome looking for a name // Lancet.— 1972.— N 1.— P. 734—737.
25. Jennett B. The vegetative state. Medical facts, ethical end legal dilemmas. Cambridge, Cambridge University Press, 2002.— 167 p.
26. Juengling F.D., Kassubek J., Huppertz H.J. et al. Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxe-based analysis of 3-D MRI and FDG-PET // J. Neurol. Sci.— 2005.— Vol. 228, N 2.— P. 179—184.
27. Laureys S. Death, unconsciousness and the brain // Nature Reviews Neuroscience.— 2005.— Vol. 11.— P. 899—909.
28. Laureys S., Antoine S., Boly M. et al. Brain function in the vegetative state // Acta Neurol. Belg.— 2002.— Vol. 102, N 4.— P. 177—185.
29. Laureys S., Faymonville M.E., Degueldre C. et al. Auditory processing in the vegetative state // Brain.— 2000.— Vol. 123, N 8.— P. 1589—1601.
30. Laureys S., Faymonville M.E., Peigneux P. et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state // NeuroImage.— 2002.— Vol. 17. P. 732—741.
31. Laureys S., Owen A., Schiff N. Brian functionin coma, vegetative state, and related disoders // Lancet.— Neurology.— 2004.— N 3.— P. 537—546.
32. Luaute J., Fischer C., Adeleine P. et al. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma // Arch. Phys.Med. Rehabil.— 2005.— Vol. 86, N 5.— P. 917—923.
33. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (first part) // New Engl. J. Med.— 1994.— Vol. 330.— P. 1499—1508.
34. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (second part) // N. Engl. J. Med.— 1994.— Vol. 330.— P. 1572—1579.
35. Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. Detecting awareness in the vegetative state — supplementay online material — view response to comments // Science.— 2006.— Vol. 313.— P. 1402.
36. Schiff N.D., Ribary U., Moreno D.R. et al. Residual cerebral activity and behavioral fragments can remain in the persistently vegetative brain // Brain.— 2002.— Vol. 125, Pt 6.— P. 1210—1234.
37. Strauss D.J., Ashwal S., Day S.M., Shavelle R.M. Life expectancy of children in vegetative and minimally conscious states // Pediatric Neurology.— 2000.— Vol. 23.— P. 312—319.
38. Uzan M., Albayram S., Dashti S.G. et al. Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2003.— Vol. 74, N 1.— P. 33—38.
39. Vannhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain damaged patients // Brian.— 2010.— Vol. 133, Pt. 1.— P. 161—171.
40. Wade D.T., Johnston C. The permanent vegetative state: practical guidance on diagnosis and management // BMJ.— 1999.— Vol. 319.— P. 841—844.

Д.С. МАНЬКОВСЬКИЙ, О.Г. КУРИК

Вегетативний стан

Висвітлено сучасні погляди на визначення, етіологію, патогенез і клінічні прояви вегетативного стану (ВС), який є одним з варіантів виходу з коми, за якого на тлі неспання у пацієнтів відсутні ознаки усвідомлення себе і оточуючого. Причиною коми з подальшим переходом у ВС можуть бути різні ураження головного мозку. Специфічного для ВС морфологічного субстрату не виявлено. Діагноз «вегетативний стан» встановлюють клінічно, додаткові методи дослідження не дають змоги підтвердити діагноз або прогнозувати наслідок ВС. Актуальною є розробка методик прогнозування наслідку ВС.

Ключові слова: вегетативний стан, кома, усвідомлення себе і оточуючого.

D.S. MANKOVSKIY, E.G. KURYK

Vegetative state

The article presents the contemporary view on the determination of vegetative state, ethiological factor, pathogenesis and clinical data of this state. Vegetative state is one of the variant of the exit from coma, when the patient is in consciousness, but doesn't realize himself and surrounding. The different injuries of brain may be a cause of vegetative state. The specific morphological substrate for vegetative state has not been found yet. This state is clinically diagnosed, the additional method of clinical investigation does not allow to confirm the diagnosis and make prognosis of vegetative state. Some patients may exit from coma. The development of prognosis methodic of vegetative state is topical issue.

Key words: vegetative state, coma, realization of himself and surrounding.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 42—59.

УДК 616-022.7:578.825.11)-06:616-009.24)-092

В.Є. КАЗМІРЧУК, Д.В. МАЛЬЦЕВ

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

Діагностика первинних імунодефіцитів у хворих з герпесвірусною нейроінфекцією, що виявляється судомним синдромом

Мета — комплексна оцінка імунного статусу в пацієнтів з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, що виявляється судомним синдромом, на підставі аналізу результатів клініко-анамнестичних, генеалогічних і лабораторних досліджень.

Метеріали і методи. Досліджувану групу становили 60 пацієнтів віком від 11 до 60 років, у яких методом полімеразної ланцюгової реакції або шляхом порівняльних серологічних досліджень було верифіковано герпесвірусну нейроінфекцію, яка виявлялася епілептичним синдромом.

Результати. Зафіксовано велику частку первинних імунодефіцитів у пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією, що маніфестувала генералізованими тоніко-клонічними припадками (27 % випадків), переважно реєстрували імунодефіцитні хвороби, пов'язані з гіпоімуноглобулінемією та порушеннями у діяльності фагоцитуючих клітин (81 % випадків). Проведено детальний аналіз результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у цієї категорії хворих, описано кілька клінічних випадків та запропоновано шляхи оптимізації діагностики і лікування за рахунок проведення імунологічних обстежень та імунотерапії.

Висновки. Результати дослідження можуть бути корисними для підвищення якості діагностики і лікування вторинної епілепсії людини, асоційованої з герпесвірусною інфекцією.

Ключові слова: герпесвірусна нейроінфекція, епілепсія, первинний імунодефіцит, імунотерапія.

Незважаючи на велику кількість повідомлень про розвиток тяжких герпесвірусних уражень внутрішніх органів і ЦНС в імунокомпетентних осіб [5, 8, 17], досі залишається загальноприйнятою концепція щодо опортуністичних властивостей зазначених вірусних агентів, яка передбачає необхідність з'ясування причини імуносупресії у разі верифікації діагнозу реактивованої форми герпесвірусної інфекції [7]. До причин канонічної імуносупресії, що опосередковує реактивацію латентних чи персистуючих герпесвірусних агентів в організмі людини, належать СНІД, тривалий прийом імуносупресантів (глюкокортикоїдів, цитостатиків, деяких препаратів моноклональних антитіл), наркоманії, наслідки променевої терапії та первинні імунодефіцити [6]. Як відомо, під первинним імунодефіцитом розуміють спадкове або природжене захворювання, яке зумовлене дефектом або дефіцитом певних компонентів імунної системи і виявляється клінічно підвищеною схильністю до формування аномально частих і тяжких інфекційних епізодів, алергійних та автоімунних ускладнень, а також неоплазій і лімфопроліферативних процесів [41]. Нині верифіковано дві форми первинного імунодефіциту з порушенням місцевого імунітету головного мозку, які зумовлюють підвищену схильність до формування енцефаліту, спричиненого вірусом простого герпесу 1-го типу (HSV-1), і не супроводжуються жодною іншою клінічною симптоматикою. Йдеться про автосомно-домінантний дефект експресії Toll-like рецептора 3-го типу [47] та автосомно-рецесивну недостатність білка UNC93B [9], які призводять до зниженої продукції інтерферонів α/β (I типу) і λ (III типу) в тканині ЦНС у відповідь на вторгнення зазначеного вірусного агента [4]. Зазначені відкриття мають важливе практичне значення, оскільки обґрунтовують необхідність проведення активної терапії препара-

Стаття надійшла до редакції 26 жовтня 2010 р.

Казмірчук Віра Євстафіївна, д. мед. н., проф., директор Інституту імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця 04080, м. Київ, вул. Турівська 26. Тел. (44) 417-05-24

тами α-інтерферонів при верифікованих гострих нейроінфекціях, спричинених вірусом простого герпесу людини. Хоча практична медицина України досі не має в своєму розпорядженні відповідних реактивів для діагностики цих спадкових дефектів місцевого імунітету головного мозку, однак у нас є всі засоби для правильної і своєчасної діагностики первинних імунодефіцитів, зумовлених порушеннями системного імунітету, які згідно з результатами представленого дослідження також можуть опосередковувати розвиток герпесвірусного ураження ЦНС.

З огляду на високу тропність герпесвірусів до клітин гіпокампа та скроневих часток головного мозку єдиним симптомом інфекційного ураження ЦНС у випадках реактивації герпетичних агентів можуть бути судомні припадки [5, 35]. Відома низка первинних імунодефіцитів, облігатним проявом яких є епілептичні пароксизми. Зокрема йдеться про синдром Віскотта — Олдрича, дефіцит пуриннуклеозидфосфорилази, спадковий шкірно-слизовий кандидоз, синдром Ді-Джорджи та біотин-залежну ферментопатію [6]. Крім того, існують первинні імунодефіцити, при яких судомний синдром є можливою, однак не обов'язковою складовою клінічної картини хвороби. Це хвороба Брутона, загальний варіабельний імунодефіцит, селективні дефіцити антитіл різних класів, дефіцит мієлопероксидази нейтрофілів та ін. [41].

Попри виявлену асоціацію між спадковими імунодефіцитами та судомами, досі залишається нез'ясованим механізм епілептогенезу в таких випадках. З огляду на сучасні уявлення щодо підвищеної частоти інфекційних епізодів та автоімунних ускладнень при імунодефіцитних хворобах, обґрунтовано припускають, що причинами епілептичних пароксизмів, які часто реєструють у пацієнтів з первинними імунодефіцитами, можуть бути нейроінфекції та автоімунні реакції щодо клітин ЦНС [41]. Зокрема судомний синдром як симптом гострої нейроінфекції та як віддалений наслідок перенесеного інфекційного процесу описано при герпесвірусних і ентеровірусних ураженнях ЦНС, підгострому склерозуючому паненцефаліті, спричиненому вірусом кору у генетично схильних осіб, нейросифілісі і прогресуючій мультифокальній лейкоенцефалопатії, асоційованій з JC-вірусом [7, 27]. Автоімунні шляхи епілептогенезу достеменно встановлені як при екстрацеребральному захворюванні — системному червоному вовчаку, при якому розвивається вторинний васкуліт мозкових судин, зумовлений синтезом антифосфоліпідних антитіл [2, 31], так і при розсіяному склерозі, церебральній автоімунній хворобі, коли має місце ремітуючий або прогресуючий демієлінізуючий процес, пов'язаний з аномальною продукцією автоантитіл до антигенів основного білка мієліну [22].

Ми маємо низку клінічних спостережень, які свідчать про етіологічну роль герпесвірусних нейроінфекцій при розвитку судомного синдрому у пацієнтів з первинними імунодефіцитами і які ми хочемо представити на розсуд медичної громадськості. Результати цих спостережень проливають світло як на можливі шляхи епілептогенезу у пацієнтів з первинними імунодефіцитами, так і на причину реактивації герпесвірусів у тканині ЦНС у деяких хворих, у яких виключена дія відомих чинників вторинної імуносупресії.

Ця публікація стала можливою завдяки державному фінансуванню дослідження «Вивчення імунопатогенезу та розробка рекомендацій щодо лікування ускладнених форм герпесвірусних інфекцій у вигляді судомного синдрому» (держреєстрація № 0109 U 001808).

Мета дослідження — комплексна оцінка імунного статусу в пацієнтів з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, що виявляється судомним синдромом, на підставі аналізу результатів клініко-анамнестичних, генеалогічних і лабораторних досліджень.

Матеріали і методи

Було набрано досліджувану групу із 60 осіб віком від 16 до 60 років, які страждали на часті генералізовані тоніко-клонічні епілептичні припадки. У 2 (12,5 %) пацієнтів на тлі тоніко-клонічних судомних нападів реєстрували абсанси, а ще у 2 — пароксизми тетанії, що імітували епілептичні припадки. В подальшому у останніх було верифіковано APECED (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia) [23] (табл. 1).

Як клінічну базу використовували центр лікування епілепсії на базі відділення нейрохірургії Комунального закладу Київської обласної ради «Обласне психіатрично-наркологічне медичне об'єднання».

У всіх пацієнтів було верифіковано герпесвірусну нейроінфекцію за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ліквору або сироватки крові з видоспецифічними праймерами вірусів родини Herpesviridae (реактиви фірми «ДНК-Технологія», РФ) або шляхом проведення порівняльних серологічних досліджень (за аномальним співвідношенням сироваткових і ліквор них специфічних антитіл), що відповідає визнаному у світі діагностичному підходу при нейроінфекціях [27].

Дані щодо розподілу пацієнтів з первинними імунодефіцитами за видом герпесвірусної нейроінфекції наведено на рис. 1.

Таким чином, переважала нейроінфекція, спричинена близькоспорідненими вірусами герпесу 6-го (HHV-6) і 7-го (HHV-7) типу (12 хворих, 75 % випадків), ДНК яких має 60 % гомологію в нуклеотидному складі, причому вдвічі частіше спостерігали інфекцію, спричинену HHV-6, що відповідає сучасним

Таблиця 1

Клініко-інструментальні дані хворих з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, у яких підтверджено діагноз первинного імунодефіциту

Лабораторна верифікація нейроінфекції	Види вірусних агентів	МР-ознаки	Дані ЕЕГ
Загальний варіабельний імунодефіцит (D83.0). Аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, зчеплений зі статтю, спорадичний тип спадкування (n = 5; 32 % випадків первинного імунодефіциту: 9 % усіх випадків)			
ПЛР ліквору	HSV-1	Велике енцефалітичне вогнище, що виповнює всю праву скроневу частку, кіста правої гайморової пазухи	Білатеральна пароксизмальна повільна загострена біоелектрична активність у відведеннях від скроневої частки зліва
ПЛР ліквору	HSV-1 + EBV	Обмежене енцефалітичне вогнище в передньому полюсі правої лобної частки	Патологічна повільна загострена біоелектрична активність у відведеннях від лобно-скроневих часток справа
ПЛР ліквору	HHV-6 + CMV + ентеровіруси + вірус паротиту	Лептоменінгеальний фіброз, атрофія скроневих часток	Білатерально-синхронна пароксизмальна загострена поліморфна повільна патологічна активність
ПЛР сироватки крові	HHV-7	Атрофія скроневих часток, гіпокампальний склероз	Комплекси поліспайк-хвиля в скроневих ділянках, більше справа
Порівняльні серологічні дослідження	HHV-6	Атрофія скроневих часток, гіпокампальний склероз, гіпертрофія гіпофіза	Дифузна дезорганізація ритмів, зниження порогу судомної активності, комплекси спайк-хвиля в скроневих ділянках
APECED (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia) Аутосомно-рецесивний тип спадкування (n = 2; 12,5 % випадків первинного імунодефіциту: 3 % усіх випадків)			
ПЛР сироватки крові	HHV-7	Атрофія скроневих часток, гіпокампальний склероз, кіста правої гайморової пазухи	Поодинокі епілептиформні елементи в лобно-задньолобних відділах, більше справа
Порівняльні серологічні дослідження	HHV-6 + EBV	Множинні дрібні вогнища в білій речовині півкуль, переважно в лобно-скроневих ділянках, велика кіста правої гайморової пазухи	Комплекси спайк-хвиля у відведеннях від скроневих часток на тлі дифузної дезорганізації ритмів
Сімейна доброякісна нейтропенія (D72) Аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний тип спадкування (n = 2; 12,5 % випадків первинного імунодефіциту: 3 % усіх випадків)			
ПЛР сироватки крові	HHV-7 + EBV	Атрофія скроневих часток, гіпокампальний склероз, пінеальна кіста, аномалія Арнольда — Кіарі I ступеня	Білатерально-синхронні спонтанні групи повільних загострених тета-хвиль у скроневих ділянках
Порівняльні серологічні дослідження	HHV-6	Атрофія скроневих часток, дрібні множинні вогнища в білій речовині півкуль, переважно — лобно-скроневої локалізації, лейкоареоз, потовщення мозкових оболонок в лобній ділянці	Епілептиформна активність регіонарного характеру у відведеннях від лобно-центральних і скроневих часток
Селективний дефіцит IgM (D80.4). Аутосомно-рецесивний тип спадкування (n = 2; 12,5 % випадків первинного імунодефіциту: 3 % усіх випадків)			
Порівняльні серологічні дослідження	HHV-6 + EBV	Атрофія скроневих часток, гіпокампальний склероз, базилярна імпресія	Загострені хвилі повільної активності в дельта- і тета-діапазонах з акцентом в передніх відділах мозку зліва з окремими атиповими деформованими комплексами
Порівняльні серологічні дослідження	HHV-6	Гіпертрофія ворсинчастого сплетення переднього рогу лівого шлуночка, двобічний гайморит	Спалахи білатерально-синхронної високоамплітудної тета-активності в задніх відділах кори головного мозку
Синдром Джоба (D82.4). Аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, спорадичний тип спадкування (n = 2; 12,5 % випадків первинного імунодефіциту: 3 % усіх випадків)			
Порівняльні серологічні дослідження	HSV-1	Постнекротична кіста в задньому відділі правої лобної частки, гіперплазія слизової оболонки гайморових пазух	Збільшення дифузної іритативності з появою короткочасних білатерально-синхронних пароксизмів загострених комплексів
Порівняльні серологічні дослідження	HSV-1 + EBV	Погана диференціація конвекситальних та підпавутинних просторів, атрофія скроневих часток мозку	Пароксизмальна високоамплітудна повільнохвильова активність, що чергується з комплексами пік-хвиля

Таблиця 1. Продовження

Лабораторна верифікація нейроінфекції	Види вірусних агентів	МР-ознаки	Дані ЕЕГ
Синдром Віскотта — Олдрича (D82.0). Х-зчеплений рецесивний тип спадкування (n = 1; 6 % випадків первинного імунодефіциту 2 % усіх випадків)			
ПЛР сироватки крові	HHV-7 + ентеровіруси	Великі арахноїдальні кісти скроневих часток головного мозку, ретроцеребелярна кіста, поліп лівої гайморової пазухи та початкові ознаки формуванні поліпа в правій	Пароксизмальна загострена поліморфна повільна активність в поєднанні з поодинокими комплексами спайк-хвиля в скроневих ділянках, більше зліва
Дефіцит мієлопероксидази нейтрофілів (D71). Аутосомно-рецесивний тип спадкування (n = 1; 6 % випадків первинного імунодефіциту: 2 % усіх випадків)			
ПЛР ліквору	HHV-6	Множинні дрібні вогнища в білій речовині лобних і скроневих часток, осередок гліозу в проекції переднього рогу правого бічного шлуночка	Пароксизмальна загострена поліморфна повільна активність в скроневих ділянках, зниження порогу судомної готовності мозку
Синдром Швахмана. Аутосомно-рецесивний тип спадкування (n = 1; 5 % випадків первинного імунодефіциту: 2 % усіх випадків)			
Порівняльні серологічні дослідження	HHV-6 + EBV	Ознаки внутрішньої гідроцефалії, аномалія Арнольда — Кіарі I ступеня	Часті короткочасні пароксизмальні спалахи повільної активності у скроневих ділянках з акцентом зліва

даним щодо найбільшої поширеності цієї інфекції в людській популяції [42]. У 4 (25 %) пацієнтів верифіковано HSV-1 нейроінфекцію, однак тільки у 1 хворої в гострий період ця інфекція виявлялася у вигляді класичного некротично-геморагічного скроневого енцефаліту (рис. 2). У 8 (50 %) пацієнтів з первинними імунодефіцитами виявлено вірусні мікстнейроінфекції, при яких, поряд із зазначеними вище інфекційними агентами, які були розцінені нами за результатами аналізу клініко-лабораторних даних як провідні патогени, заеєстровано інші збудники як із родини *Herpesviridae*, так й іншої природи. Зокрема, комбінацію HHV-6 і вірусу Епштейна — Барр (EBV) виявлено у 2 (12,5 %) пацієнтів, HSV-1 + EBV — ще у 2, а у решти обстежених — поодинокі комбінації патогенів різних видів, зокрема HHV-6 + CMV + ентеровіруси + вірус паротиту; HHV-7 + ентеровіруси та HHV-7 + EBV (див. табл. 1).

Усім пацієнтам проводили МРТ головного мозку, за допомогою якої виявлено певні органічні зміни, детальній характеристиці яких присвячена наша попередня публікація [1]. При цьому у хворих відзначали як поодинокі або множинні енцефалітичні вогнища переважно в лобних і скроневих частках великих півкуль на різних етапах розвитку

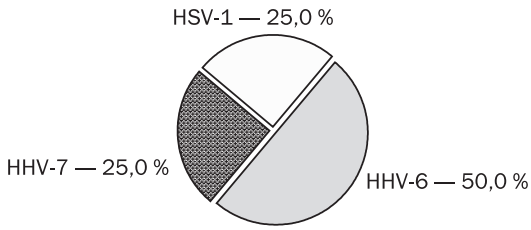


Рис. 1. *Розподіл пацієнтів з первинними імунодефіцитами за видом герпесвірусної нейроінфекції (n = 16)*

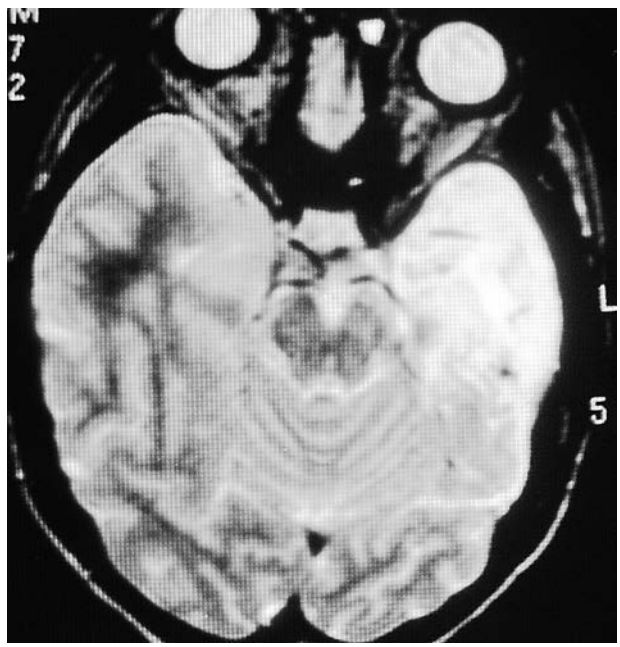
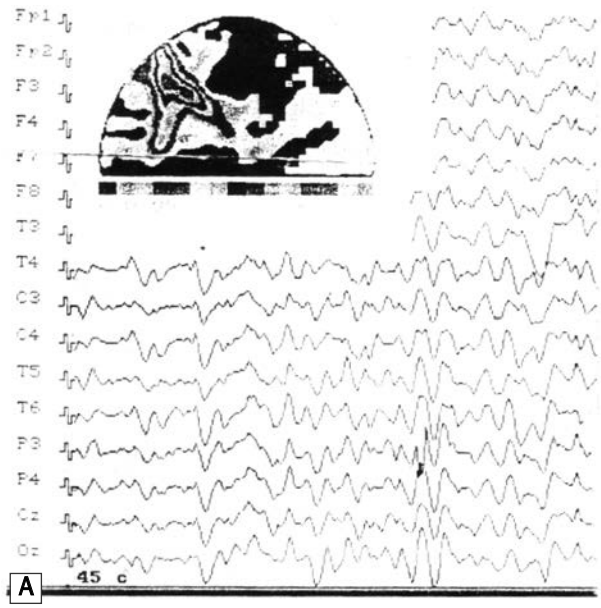


Рис. 2. *МРТ головного мозку пацієнтки 17 років із загальним варіабельним імунодефіцитом, яка перенесла класичну форму скроневого герпесвірусного HSV-1-енцефаліту. Т2-зважений режим, аксіальна проекція. Видно залишкові ознаки перенесеного на 3-му місяці постнатального онтогенезу гострого некротично-геморагічного скроневого HSV-1-енцефаліту — велике постенцефалітичне вогнище посиленого сигналу неоднорідного характеру за рахунок енцефаломаляції, кістоутворення та гліозу в ділянці лівої скроневої частки. Зазначений час клінічної маніфестації первинного імунодефіциту є досить типовим для всіх дефектів гуморальної ланки імунітету, оскільки саме в цей термін відбувається повний катаболізм материнських антитіл, отриманих дитиною у внутрішньоутробний період шляхом трансплацентарного переносу*

патологічного процесу, так і ознаки гідроцефалії, лептоменінгеального фіброзу, атрофії скроневих часток і гіпокампального склерозу (див. табл. 1).

При проведенні ЕЕГ у хворих виявлено ознаки дифузної дезорганізації ритмів, пароксизмальну індуковану або спонтанну загострену повільну дельта- та тета-активність, переважно з епілептичними комплексами у вигляді поліспайк- або спайк-хвилі, а також пік-хвилю. Патологічні зміни біоелектричної активності реєстрували здебільшого у відведеннях від передніх відділів мозку, зокрема, в скроневих і лобних ділянках, що відповідає зонам, де відбувається переважне ураження ЦНС при герпесвірусних інфекціях [7] (рис. 3; див. табл. 1), однак їх поширення за межі цих зон пояснюється потенційним пантропізмом зазначених патогенів [45].

Більшість хворих, які перебували під нашим спостереженням, приймали антиконвульсанти, що, без сумніву, впливало на характер виявлених змін на ЕЕГ. Зокрема 3 пацієнтів регулярно застосовували вальпроати (Депакін і Орфірил), 2 — ламотригін (Ламіктал, Ламотрин), 2 — карбамазепін (Фінлепсин, Тимоніл), 2 — барбітурати (Фенобарбітал, Бензобітал), 2 — комбінацію протисудомних препаратів, зокрема — Депакін + ламотригін та топірамат + Депакін, і ще 1 — топірамат (Топамакс). 4 (25 %) пацієнти, незважаючи на призначення лікарів, за власною ініціативою не приймали антиконвульсантів, аргументуючи це множинною рефрактерністю до препаратів різних фармакологічних груп та побічними ефектами, здебільшого — алергійними реакціями. Випадки рефрактерності до антиконвульсантів зареєстровано практично в усіх хворих (15 пацієнтів, 94 %); епізоди агравації епілептичних припадків при застосуванні протисудомних препаратів — майже у третини пацієнтів.



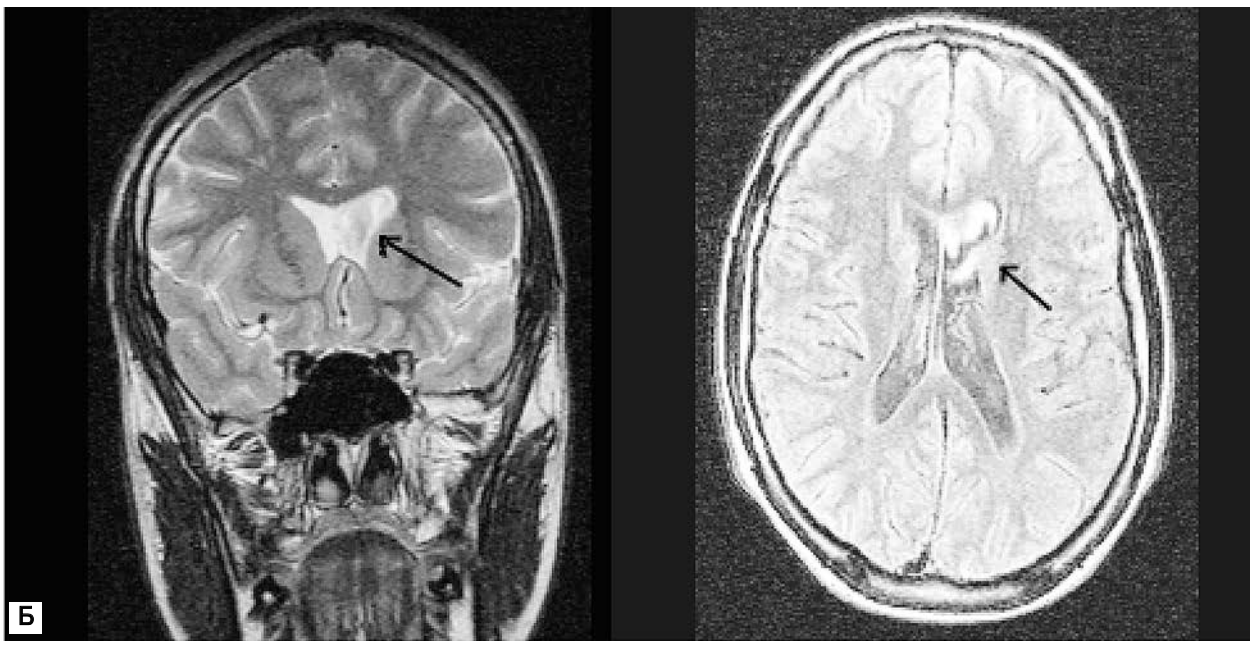


Рис. 3. *Результати комп'ютерної ЕЕГ (А) та МРТ (Б) головного мозку у пацієнта 22 років із селективним дефіцитом IgM, у якого верифіковано HHV-6-нейроінфекцію, що виявлялася частими генералізованими тоніко-клонічними судомними нападами під час сну. Фонова ЕЕГ представлена середньоамплітудною активністю з домінуючим альфа-ритмом у потиличних ділянках, спалахами білатерально-синхронної високоамплітудної тета-активності в задніх відділах кори головного мозку. Під впливом гіпервентиляції відзначали виразне наростання електричної активності за рахунок хвиль тета- і альфа-діапазонів з реєстрацією спалахів (до 2 с) пароксизмальної активності в задніх відділах головного мозку. На МР-томограмі у фронтальній проекції в режимі Т2 та аксіальній — у режимі FLAIR продемонстровано ознаки ураження хоріоїдального судинного сплетення переднього рогу лівого шлуночка мозку (позначено стрілками), а саме — розширення зони та негомогенність МР-сигналу від зазначеного ворсинчастого сплетення*

Усім досліджуваним хворим проводили лабораторне імунологічне обстеження в динаміці для оцінки імунного статусу. Необхідність таких досліджень обґрунтована добре відомими опортуністичними властивостями герпесвірусів, а також їхньою здатністю спричиняти вторинну імуносупресію в інфікованому організмі [30, 45]. Крім того, з'ясовано, що самі епілептичні припадки здатні індукувати стан імуносупресії (так званий нейрогенний імунодефіцит), а низка антиконвульсантів, які використовують для пригнічення епілептогенезу, спричиняють патологічні зміни показників імунного статусу [18, 32].

Імунологічне обстеження включало визначення показників загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули; оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів у латекс-тесті з визначенням величини показника фагоцитозу (N = 60—80 %), фагоцитарного числа (N = 5—10 ум. од.), кількості активних фагоцитів (N = $1,6 \cdot 10^9$—$5,0 \cdot 10^9$/л) і фагоцитарної ємності крові (N = 12,5—25,0 ум. од.); вивчення кількісних показників субпопуляційного складу лімфоцитів крові: $CD3^+$ (N = $0,95 \cdot 10^9$—$2,10 \cdot 10^9$/л), $CD3^+CD4^+$ (N = $0,58 \cdot 10^9$—$1,34 \cdot 10^9$/л), $CD3^+CD8^+$ (N = $0,37 \cdot 10^9$—$0,97 \cdot 10^9$/л), $CD3^-CD16^+CD56^+$ (N = $0,20 \cdot 10^9$—$0,37 \cdot 10^9$/л), $CD3^-CD19^+$-клітин (N = $0,11 \cdot 10^9$—$0,38 \cdot 10^9$/л) — методом непрямої імунофлуоресценції за допомогою мічених моноклональних антитіл до CD-маркерів (реактиви Beckman Coulter, США) та підрахунку результатів на проточному цитофлуориметрі Epics XL; вимірювання концентрації імуноглобулінів класів M (N = 0,8—1,6 г/л), G (N = 6,0—15,0 г/л), A (N = 1,25—2,5 г/л) методом простої радіальної імунодифузії за Манчіні та E (N = 30—100 МО/мл) шляхом імуноферментного аналізу (реактиви «Вектор-Бест», РФ) у сироватці крові. Ці дослідження виконано в лабораторії імунодіагностики Інституту імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

За показаннями проводили НСТ-тест та вивчали активність мієлопероксидази нейтрофілів крові в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії АМН України.

Діагностику первинних імунодефіцитів здійснювали на підставі відповідних рекомендацій експертів ВООЗ 1997 р. [41].

Усі пацієнти проходили чотири імунологічні обстеження з інтервалом принаймні в один місяць, тому остаточний висновок щодо імунного статусу пацієнтів робили на підставі аналізу серії імунологічних досліджень, виконаних у динаміці.

Крім того, враховували анамнестичні дані щодо частоти і тяжкості інфекційних епізодів, алергійних та автоімунних ускладнень, перенесених пацієнтами протягом життя, які збирали шляхом опитування хворих та аналізу доступної медичної документації. Важливого значення надавали факту взаємовідповідності клінічної симптоматики і результатів лабораторних імунологічних обстежень, що відтворювало цілісну картину хвороби.

При підозрі на первинний імунодефіцит обов'язково виконували побудову генеалогічного дерева пробанда з аналізом доступної інформації щодо стану здоров'я осіб принаймні в трьох найближчих поколіннях. За потребою проводили імунологічне обстеження близьких родичів пацієнта для ідентифікації феномену аналогічних імунних порушень у генетично споріднених осіб, що могло свідчити про спадковий характер виявленої патології.

Отже, ми не проводили спеціального молекулярно-генетичного аналізу для ідентифікації патологічних генів, з якими можна було б пов'язати наявність симптомів певного імунодефіциту, однак враховували типові дані клінічної картини (наприклад, відому тріаду «тромбоцитопенія — екзема — комбінований імунодефіцит» при синдромі Віскотта — Олдрича [39]), результати генеалогічного аналізу, які вказували на ідентичну патологію у родичів пробанда по вертикалі і горизонталі, та здійснювали поглиблене імунологічне обстеження членів родини пацієнта, результати якого демонстрували аналогічні імунні порушення у генетично споріднених осіб. Крім того, ми враховували дані про ранній клінічний дебют, тяжкість, глибину і стійкість виявлених імунних порушень. Також приділяли велику увагу факту реєстрації патологічних змін імунного статусу до моменту дебюту епілепсії і початку прийому антиконвульсантів. Урахування цих даних, на нашу думку, є дуже важливим з огляду на необхідність виключення нейрогенного імунодефіциту, зумовленого епілептичними припадками, та медикамент-опосередкованої імуносупресії, спричиненої відомими побічними ефектами протисудомних препаратів. Усі пацієнти проходили обстеження на ВІЛ-інфекцію для виключення випадків СНІДу. Ніхто з досліджуваних хворих не приймав цитостатиків, глюкокортикоїдів або інших відомих імуносупресантів, які здатні спричинити розвиток вторинних імунодефіцитів, клініко-лабораторні ознаки яких могли бути подібними до таких при деяких первинних хворобах імунної системи.

Можна виділити такі критерії діагностики первинних імунодефіцитів, які ми використовували у дослідженні:

1. Виявлення глибоких (зниження величини показника більше ніж на 30 % від нижньої межі вікової норми), стійких (реєстрація аналогічних змін імунного статусу при проведенні принаймні 4 імунологічних досліджень з інтервалом не менше ніж 1 місяць) та клінічно маніфестних (наявність тяжких клінічних симптомів, розвиток яких можна обґрунтовано пояснити ідентифікованими імунними порушеннями) змін лабораторних показників імунного статусу.

2. Позитивні дані анамнезу життя, що вказували на аномально часті, тривалі і тяжкі інфекційні

епізоди у пацієнта, які в деяких випадках ускладнювалися алергійними та автоімунними розладами; поява клінічних симптомів імунодефіциту з перших місяців життя.

3. Позитивні дані генеалогічного дерева і сімейного анамнезу, які вказували на наявність аналогічних клінічних симптомів, синдромів, хвороб і змін лабораторних показників у найближчих родичів пацієнта.

4. Результати імунологічного обстеження родичів хворого, які демонстрували аналогічні зміни досліджуваних лабораторних показників імунного статусу.

5. Поява клінічних симптомів і лабораторних ознак імунодефіциту до моменту зафіксованого дебюту епілепсії та початку прийому антиконвульсантів.

6. Виключення інших відомих причин імуносупресії, зокрема ВІЛ-інфекції, наслідків прийому деяких препаратів, променевої терапії та ін.

Статистичний аналіз отриманої інформації проводили за допомогою структурного та порівняльного аналізу з використанням програми Microsoft Excel.

Результати та обговорення

Проаналізовано результати клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень 16 хворих з епілептичним синдромом, у яких було верифіковано хронічну реактивовану герпесвірусну нейроінфекцію, причиною якої був первинний імунодефіцит. Це невелика група спостереження, однак достатня для проведення аналізу з огляду на усталені погляди щодо низької поширеності первинних імунодефіцитів у людській популяції.

При аналізі даних імунологічних обстежень досліджуваних хворих нами виявлено на перший погляд несподіваний, але цілком закономірний при подальшому аналізі факт наявності великої частки первинних імунодефіцитів у цієї категорії пацієнтів. Так, діагноз певної форми первинного імунодефіциту верифіковано у 4 чоловіків і 12 жінок (27 % від усіх випадків верифікованої герпесвірусної нейроінфекції) (див. табл. 1).

Виявлена гендерна різниця, на нашу думку, пов'язана з добре відомим фактом щодо гіршого прогнозу і вищої летальності протягом раннього онтогенезу при первинних імунодефіцитах осіб чоловічої статі [6].

Згідно з даними офіційної статистики, первинні імунодефіцити в загальній популяції трапляються не більше ніж у 1 % населення, що контрастує з наведеними результатами досліджуваної групи [41]. За даними Європейського реєстру первинних імунодефіцитів, частота спадкових імунодефіцитних хвороб серед населення європейських країн становить 1 випадок на 96 000 осіб щороку [6]. Однак в окремих країнах величина цього показника суттєво відрізняється і дорівнює 1 : 38 000 (Велика Британія) [19], 1 : 12 500 (Швейцарія) [3] і 1 : 10 000 (Швеція) [15]. Оскільки немає підстав вважати етнічну або географічну ознаку чинником, що істотно впливає на поширеність первинних імунодефіцитів у популяції [41], то зазначені відмінності переважно зумовлені різною якістю виявлення цих захворювань, що тісно пов'язано з розвиненістю та укомплектованістю імунологічної служби національної системи охорони здоров'я. Навіть якщо взяти до уваги найбільшу поширеність цих хвороб із зареєстрованих нині, все одно очевидним є різкий контраст з даними наших спостережень щодо пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією. На нашу думку, отриманий результат не є дивним або парадоксальним, оскільки виявлену аномально високу поширеність первинних імунодефіцитів можна пояснити опортуністичними властивостями герпесвірусних агентів, необхідною умовою для підтримання хронічного реактивованого стану котрих є глибока імунодепресія, яка, зокрема, має місце при спадкових або природжених імунодефіцитних хворобах. У зарубіжних публікаціях, присвячених проблемі первинних імунодефіцитів, герпесвірусні нейроінфекції не розглядають як типові поширені інфекційні ускладнення спадкових імунодефіцитних хвороб, пов'язаних з дефектами системного імунітету, з огляду на брак відповідних повідомлень у науковій періодичній літературі, однак вказується на потенційну можливість розвитку герпесвірусних ускладнень у цієї категорії пацієнтів з огляду на добре відомі опортуністичні властивості таких збудників [6, 41]. Останніми роками з'явилося лише декілька повідомлень про розвиток тяжких герпесвірусних ускладнень у пацієнтів з класичними первинними імунодефіцитами. Так, J.H. Park та співавт. (2010) навели опис низки випадків реактивованої HHV-8 інфекції у вигляді гранулематозно-лімфоцитарної інтерстиційної хвороби легень (granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease) у пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом [40], а M.P. Hennus та співавт. (2009) повідомили про 2 випадки тяжкого HHV-6 менінгоенцефаліту у хворих з некласифікованим дефектом клітинної ланки імунітету [21]. C.H. Chang та співавт. (2010) засвідчили розвиток NK/T-клітинної лімфоми шкіри EBV-етіології у пацієнта із синдромом Джоба (так званим гіпер-IgE-синдромом) [11].

Ми вперше в світі отримали певні доказові дані щодо типового розвитку тяжких реактивованих герпесвірусних нейроінфекцій у пацієнтів з верифікованими первинними імунодефіцитами, що може як відбивати загальну тенденцію, так і бути особливістю української популяції, для з'ясування цього необхідно провести додаткові порівняльні дослідження.

Експерти ВООЗ запропонували класифікацію первинних імунодефіцитів, яка ґрунтується на природі виявлених імунних порушень. Згідно з цією

класифікацією виділяють такі форми імунодефіцитних хвороб людини [41]:

- пов'язані з клітинними дефектами адаптивного імунітету;
- зумовлені гуморальними дефектами адаптивного імунітету;
- хвороби, в основі яких лежать комбіновані дефекти адаптивного імунітету;
- пов'язані з дефектами фагоцитозу;
- пов'язані з дефектами системи комплементу.

Застосувавши цю класифікацію щодо виявлених нами випадків первинних імунодефіцитів у пацієнтів з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, ми отримали дані, наведені на рис. 4.

У більшості пацієнтів з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, в яких виявлено первинний імунодефіцит, мав місце дефект гуморальної ланки адаптивного імунітету або фагоцитозу (13 хворих, 81 %). Порушення клітинної ланки імунітету виявлено лише у 3 (19 %) пацієнтів. Дефекти в системі комплементу не виявлено в жодному випадку. Отримані дані не відповідають класичним уявленням щодо наявності асоціації між типом імунного порушення та характером мікробної флори у пацієнтів з імунодефіцитними хворобами. Згідно з традиційними поглядами гуморальні дефекти імунітету призводять до розвитку бактеріальних ускладнень, а клітинні — до виникнення інфекцій, спричинених внутрішньоклітинними патогенами, зокрема вірусними агентами [6, 41]. Однак у нашому дослідженні продемонстровано, що герпесвірусні нейроінфекції мали місце, насамперед, у пацієнтів з порушеннями гуморальної ланки адаптивного імунітету або фагоцитозу, які традиційно не розглядають як такі, що переважно виявляються тяжкими вірусними інфекціями, спричиненими опортуністичними збудниками.

Цю невідповідність між отриманими даними і класичними поглядами можна пояснити так. По-перше, первинні імунодефіцити, в основі яких лежать клітинні порушення, зазвичай асоційовані з летальністю в ранньому дитячому віці, якщо не проводиться своєчасна трансплантація червоного кісткового мозку або відповідна генна терапія [6, 39, 41]. Пацієнти з дефектами у продукції антитіл

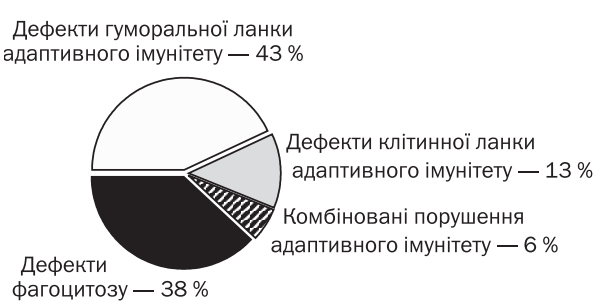


Рис. 4. *Розподіл досліджуваних пацієнтів (n = 16) за формами первинних імунодефіцитів*

або фагоцитарною недостатністю нейтрофілів можуть вижити при застосуванні агресивної антимікробної хіміотерапії, навіть якщо діагноз імунодефіциту не встановлено і раціональну імунотерапію не призначено [11, 13]. Оскільки під нашим спостереженням перебували дорослі пацієнти, яким раніше не було встановлено діагноз імунодефіциту, ми мали справу переважно не з клітинними, а з гуморальними порушеннями в системі імунітету з огляду на зазначені суттєві відмінності у тяжкості перебігу і прогнозі різних форм первинних імунодефіцитів людини.

По-друге, нині з'ясовано, що асоціації між типом дефекту системного імунітету і природою мікробної флори є досить умовними і необов'язковими. Зокрема у пацієнтів з клітинними дефектами адаптивного імунітету можливі тяжкі кокові інфекції [39], а у хворих з гіпоімуноглобулінемією — вірусні ураження [13]. Відомо, що при хворобі Брутона та загальному варіабельному імунодефіциті, у разі яких має місце гіпоімуноглобулінемія, типовими є аномально тяжкі ентеровірусні інфекції ЦНС та ускладнений перебіг кору і краснухи, хоча загалом у клінічній картині цих хвороб переважають інфекції, спричинені піогенною коковою мікрофлорою [41].

По-третє, завдяки останнім експериментальним дослідженням суттєво змінилися погляди на роль антитіл у противірусному імунітеті. Якщо раніше імуноглобулінам не приділяли великої уваги при вивченні захисних механізмів організму проти вірусних патогенів, то сьогодні встановлено, що антитіла є важливою і невід'ємною складовою антивірусного імунітету людини. Якщо за допомогою клітинних механізмів відбувається знищення інфікованих вірусом клітин, тобто елімінація патогена *in situ* [29], то гуморальні механізми протидіють поширенню вірусу вздовж тканини від клітини до клітини (в тому числі через кров шляхом формування віремії), запобігаючи генералізації інфекції і розвитку уражень глибоких органів, зокрема головного мозку [41]. Ці відносно нові дані щодо біологічних ефектів антитіл пояснюють швидкий розвиток герпесвірусних нейроінфекцій у пацієнтів з гіпоімуноглобулінемією різного походження суттєвим зниженням вірус-нейтралізуючої і віролітичної активності плазми крові, тобто створенням сприятливих умов для вірусного агента щодо формування тривалої віремії, успішного форсування гематоенцефалічного бар'єру і подальшого розвитку реактивованої інфекції ЦНС.

Окремо слід спинитися на аналізі даних щодо асоціації реактивованих герпесвірусних нейроінфекцій і первинних імунодефіцитів, зумовлених дефектами фагоцитуючих клітин. Відомо, що клітини мікроглії, які є похідними моноцитів крові, одного з типових представників системи фагоцитів людського організму [33], є важливими продуцентами антивірусного цитокіну α-ІФН у тканині головного

мозку [12], тому дисфункція цих клітин може призвести до суттєвого зниження місцевої противірусної резистентності і створити сприятливі умови для реактивації латентного або персистуючого патогена *in situ*. Крім того, фагоцитуючі клітини здійснюють антигенну презентацію, порушення якої при первинних імунодефіцитах може зумовити зниження якості імунної відповіді як проти всіх патогенів у цілому, так і проти герпесвірусу зокрема [29]. Рецидивні бактеріальні інфекції, опосередковані дефектами у роботі фагоцитуючих клітин, здатні призводити до виразної вторинної імуносупресії [33]. Крім того, підвищена концентрація ФНО-α, яку спостерігають у пацієнтів з бактеріальними інфекціями, може сприяти реактивації латентних герпесвірусів, оскільки встановлено, що промотор генома цих патогенів тісно пов'язаний із сигнальним шляхом трансдукції, що активується зазначеним прозапальним цитокіном [30].

Особливістю досліджуваних пацієнтів була велика частка вірусних мікст-інфекцій. Це було розцінено нами як прямий наслідок імуноскомпрометованості хворих, адже згідно із загальноприйнятою думкою виявлення кількох збудників нейроінфекції свідчить про можливу наявність імунодефіцитної хвороби у пацієнта, тобто про необхідність проведення поглиблених імунологічних обстежень [41].

Відзначимо принаймні дві особливості результатів нейровізуалізаційних досліджень у хворих з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, у яких виявлено первинний імунодефіцит. По-перше, у таких пацієнтів часто мали місце ознаки малих аномалій розвитку черепа і головного мозку — аномалія Арнольда — Кіарі I ступеня, базилярна імпресія, аномалії венозних синусів, пінеальні і ретроцеребелярні кісти (44 % випадків). Подібні малі аномалії розвитку, або так звані стигми дизембріогенезу, виявлено і в інших органах та системах, зокрема епікант, гіпертелоризм, зрощені на переніссі брови, дисплазія кульшових суглобів, хвороба Шлятера, вальгусні стопи, природжені пупкові грижі, невуси, телеангіектазії, гемангіоми, природжені ліпоми шкіри (56 % випадків). Ці малі аномалії, на які зазвичай не звертають належної уваги в клінічній практиці, можуть мати важливе діагностичне і прогностичне значення у пацієнтів з хронічною реактивованою герпесвірусною нейроінфекцією, що є наслідком первинного імунодефіциту. Відомо, що ідентифікація більш ніж 6 стигм дизембріогенезу в пацієнта свідчить про підвищений ризик наявності певної спадкової хвороби [41], що потребує проведення додаткового діагностичного пошуку. Як з'ясувалося, в усіх досліджуваних пацієнтів мали місце первинні імунодефіцити, тобто генетично детерміновані хвороби імунної системи, успадковані від батьків. Отже, інформацію щодо наявних стигм дизембріогенезу можна використати як відправну точку для проведення діагностичного пошуку спадкової хвороби, зокрема первинного імунодефіциту, особливо, якщо врахувати аномально ви-

Таблиця 2

Синдромологічна характеристика верифікованих первинних імунодефіцитів у пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією у вигляді судомного синдрому

Синдром	Кількість пацієнтів	Первинні імунодефіцити
Синдром інфекційного ураження верхніх дихальних шляхів (ринофарингіт, синуїт, отит, тонзиліт, стоматит та ін.)	16 (100 %)	Усі
Синдром рецидивних бронхолегеневих інфекцій (бронхіти, пневмонії)	10 (63 %)	Загальний варіабельний імунодефіцит, синдром Джоба, дефіцит мієлопероксидази, APECED, синдром Віскотта — Олдрича, синдром Швахмана
Синдром рецидивних шлунково-кишкових інфекцій (гастрити, виразки слизових оболонок, епізоди ентероколітів, проктосигмоїдитів та ін.)	16 (100 %)	Усі
Синдром рецидивних інфекцій сечовивідних шляхів (пієлонефрит, пієліт, цистит, уретрит та ін.)	7 (44 %)	Загальний варіабельний імунодефіцит, APECED, сімейна доброякісна нейтропенія, синдром Джоба
Синдром рецидивних інфекційних уражень статевої сфери (аднексит, вульвовагініт, бартолініт, епідидиміт, орхіт та ін.)	8 (50 %)	Загальний варіабельний імунодефіцит, APECED, сімейна доброякісна нейтропенія, синдром Джоба, дефіцит мієлопероксидази
Алергійний синдром (атопічний дерматит, кропив'янка, медикаментозна алергія)	5 (31 %)	Синдром Віскотта — Олдрича, синдром Джоба, APECED
Синдром інфекційного ураження шкіри (фурункули, стафіло-, стрептодермії, герпесвірусні висипання та ін.)	8 (50 %)	Синдром Джоба, дефіцит мієлопероксидази, дефіцит IgM, загальний варіабельний імунодефіцит
Автоімунний синдром (ендокринопатії, кріоглобулінемія, системний червоний вовчак)	4 (25 %)	Синдром Віскотта — Олдрича, APECED, дефіцит мієлопероксидази
Неопластичний синдром	2 (12,5 %)	Синдром Віскотта — Олдрича, APECED
Геморагічний синдром	1 (6 %)	Синдром Віскотта — Олдрича

соку частоту і тяжкість інфекційних епізодів, які мали місце у цих хворих (табл. 2).

Інший аспект цієї проблеми полягає у тому, що в умовах дефектів системного імунітету герпесвірусні агенти потенційно можуть уражати будь-який орган людського організму, враховуючи властивість пантропізму. Чому ж у пацієнтів, які перебували під нашим спостереженням, формувалися майже виключно герпесвірусні нейроінфекції? Пролити світло на цю ситуацію можуть виявлені малі аномалії кісток черепа і мозку, які формували *locus minoris resistencia* в тканині ЦНС, зокрема, за рахунок порушення ліквороциркуляції і формування гідроцефалії (аномалія Арнольда — Кіарі, базилярна імпресія, природжені внутрішньомозкові кісти), що, ймовірно, супроводжувалося підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру та додатковою імуносупресією в нервовій тканині, сприяючи як зниженню контролю над внутрішньоцеребральною популяцією патогена, так і проникненню вірусу до ЦНС із сироватки крові.

Ці дані щодо асоціації між природженими структурними аномаліями і герпесвірусними нейроінфекціями відповідають результатам дослідження, проведеного P. Zamboni та співавт. (2007), що свідчать про відповідність топографії бляшок демієлінізації локалізації стенозів екстракраніальних вен голови у пацієнтів з верифікованим розсіяним склерозом, в основі патогенезу якого лежить імунозапальний процес, подібний до того, що має місце при герпесвірусній нейроінфекції [46]. Більше того, у низці досліджень, виконаних на високому методологічному рівні, вказується на наявність підвищеного вмісту специфічних антитіл і ДНК HHV-6 у ліквор і біоптатах із бляшок демієлінізації при розсіяному склерозі, що свідчить про етілогічну роль цих герпесвірусних агентів принаймні в деяких випадках хронічного демієлінізуючого процесу, що відповідає міжнародним критеріям розсіяного склерозу. Таким чином, аномалії розвитку черепа, церебральних судин і тканини мозку можуть створювати сприятливі умови для формування герпесвірусної нейроінфекції у пацієнтів з первинними імунодефіцитами, формуючи *locus minoris resistencia* саме в тканині ЦНС.

Якщо виявлення ознак енцефалітичних вогнищ на МРТ головного мозку, які є наслідком реактивації герпесвірусного агента, зазвичай розцінюють в клінічній практиці як показання для розширеного діагностичного пошуку, то таким характерним ознакам, як атрофія скроневих часток і гіпокампальний склероз, що є типовими симптомами персистуючої інфекції, яка може сприяти маніфестації судомного синдрому, здебільшого не надають належної уваги. Атрофія скроневих часток мала місце у 8 (50 %), а гіпокампальний склероз — у 5 (31 %) пацієнтів з верифікованими герпесвірусними нейроінфекцями, в яких було діагностовано первинний імунодефіцит (рис. 5). Ці дані узгоджуються з численними повідомленнями про тісну асоціацію між гіпокампальним склерозом і HHV-6-нейроінфекцією, яка виявляється скроневою мезіальною епілепсією [14, 16].

Ще однією особливістю результатів МРТ у цієї категорії пацієнтів є поєднання ознак церебрального ураження і симптомів хронічних синуїтів (5 пацієнтів, 31 %). Це можна пояснити добре відомим феноменом множинності (мультифокальності) вогнищ інфекцій і їх полісистемної локалізації в імуноскомпрометованих пацієнтів [6, 41]. Крім того, такі знахідки можуть вказувати на розташування первинного вогнища інфекції, з якого патоген потрапив до ЦНС в умовах імунної недостатності [7].

Таким чином, є підстави вважати, що природжені аномалії, змінюючи умови ліквороциркуляції, можуть призводити до підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру, що полегшує проникнення вірусного агента до ЦНС, особливо в умовах гіпоімуноглобулінемії, коли суттєво знижена віролітична активність сироватки крові і формуються тривалі періоди віремії. Крім того, ці аномалії зумовлювали формування гідроцефалії та перивентрикулярного набряку мозку, ознаки яких виявлено на нейровізуалізаційних знімках пацієнтів, що, ймовірно, опосередковувало у пацієнтів з дефектами фагоцитуючих клітин пригнічення системи місцевого імунітету ЦНС у цілому і додаткову супресію функціональної активності скомпрометованих клітин мікроглії зокрема. Ми висловили припущення, що такі зміни створювали сприятливі умови для реактивації латентного або персистуючого вірусного патогена *in situ*. Справді, у пацієнтів з дефектами фагоцитозу ДНК герпесвірусів у сироватці крові здебільшого не виявлено, однак діагноз підтверджувався на підставі переконливих результатів порівняльних серологічних досліджень або ПЛР ліквору, що вказує на суто внутрішньотканинну локалізацію вірусного агента без формування стану віремії, який можна було б визначити за допомогою ПЛР.

Знання відмінностей у перебігу герпесвірусних інфекцій у пацієнтів з різними типами первинних імунодефіцитів можна використати для раціонального планування обсягу діагностичних обстежень з урахуванням даних імунного статусу. Зокрема у пацієнтів з гіпоімуноглобулінемією, поряд з іншими дослідженнями, для верифікації природи інфекції слід обов'язково проводити ПЛР сироватки крові для ідентифікації віремії і своєчасного призначення відповідної терапії, а у пацієнтів з верифікованими дефектами фагоцитозу слід зосередитися на проведенні ПЛР ліквору і/або порівняльних серологічних досліджень для моніторингу внутрішньотканинної репродукції вірусних агентів. У пацієнтів з гіпоімуноглобулінемією слід приділити увагу вивченню вірусного навантаження в слині, яке свід-

чить про репродуктивну активність вірусу в слинних залозах, що є місцем первинного афекту, враховуючи провідний аерозольний механізм передачі інфекції. Є всі підстави вважати, що вогнища персистенції в слинних залозах можуть бути використані патогеном як своєрідні «плацдарми» для формування фаз віремії і подальшого ураження тканини ЦНС у разі критичного зниження віролітичної активності сироватки крові протягом епізодів гіпоімуноглобулінемії у пацієнтів з гуморальними дефектами адаптивного імунітету (рис. 6).

У всіх досліджуваних пацієнтів було ідентифіковано ДНК герпесвірусів у слині методом ПЛР, причому результати досліджень сироватки крові і ліквору, з одного боку, і слини — з іншого збігалися у 12 (75 %) пацієнтів. На нашу думку, це свідчить про те, що ПЛР слини можна використовувати у пацієнтів з первинними імунодефіцитами для моніторингу репродуктивної активності інфекційного агента під час лікування в тих випадках, коли мають місце суто внутрішньотканинна інтрацеребральна репродукція вірусу (позитивні дані порівняльних серологічних досліджень) та негативні результати ПЛР ліквору і сироватки крові. При цьому лікування слід організовувати так, щоб досягати негативних результатів ПЛР не тільки при дослідженні сироватки крові або ліквору, а й слини, що має чинити певний профілактичний ефект щодо епізодів реактивації вірусу у пацієнтів з імунодефіцитами. Якщо результати ПЛР ліквору стають негативними на тлі адекватної терапії ациклічними аналогами гуанозину в середньому на 5-й день лікування [34], то припинення репродукції герпесвірусів у слиних залозах є недосяжною метою у разі монотерапії специфічними противірусними медикаментами [44]. Існують дані про підвищення ефективності лікування персистуючих герпесвірусних інфекцій при проведенні комбінованої терапії, що включає ациклічні аналоги гуанозину та препарати α-ІФН (Лаферобіон, Віферон, Реальдирон та ін.). Однак у разі верифікованого первинного імунодефіциту необхідне проведення, насамперед, базисної терапії, яка передбачає імунотерапевтичні втручання для корекції імунного дефекту, що опосередковує збереження реактивованого стану вірусу.

Майже всі форми первинних імунодефіцитів, виявлені нами у хворих з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, є потенційно курабельними хворобами при належному підході до плануван-

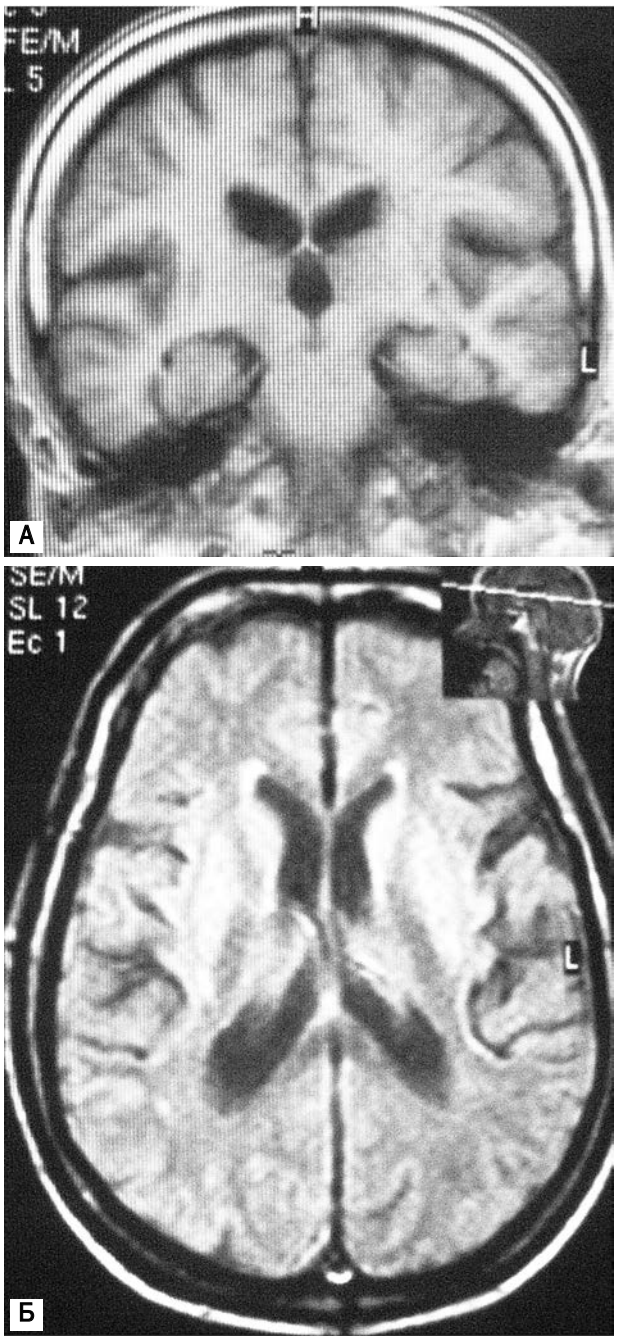


Рис. 5. *МР-томограми головного мозку пацієнтки 18 років із загальним варіабельним імунодефіцитом і верифікованою HHV-6-нейроінфекцією у вигляді скроневої мезіальної епілепсії, в якої виявлено ознаки гіпокампального склерозу (А) та атрофії скроневих часток (Б)*

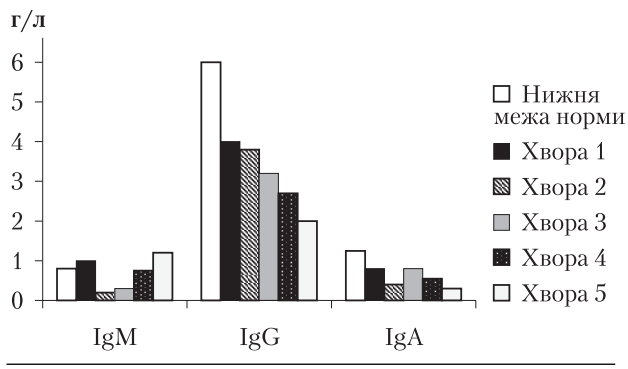


Рис. 6. *Середні рівні імуноглобулінів різних класів у сироватці крові у пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією, в яких було верифіковано загальний варіабельний імунодефіцит, порівняно з нижньою межею норми*

ня і проведення терапії. Тому факт ідентифікації первинного імунодефіциту мав не тільки діагностичне значення, пояснюючи причину формування реактивованої нейроінфекції, спричиненої опортуністичним патогеном, а й був принципово важливим для вибору оптимальної терапевтичної стратегії шляхом перегляду попереднього лікувального підходу, обмеженого впливом на судомні припадки і репродукцію вірусного агента. Так, при загальному варіабельному імунодефіциті показана замісна внутрішньовенна імуноглобулінотерапія в дозі 200—600 мг/кг щомісяця [13]; при селективному дефіциті IgM із замісною метою застосовують Пентаглобін, що є препаратом імуноглобуліну з підвищеним вмістом IgM (6 мг IgM із 50 мг імуноглобулінів в 1 мл препарату); при глибоких нейтропеніях ефективне лікування за допомогою препаратів гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулювального фактора (філграстим в дозі 0,5 млн МО/кг маси тіла), а при якісних дефектах фагоцитозу — препаратів γ-ІФН (Імукін, Інгарон та ін.) в дозі 500 тис. — 1 млн МО і так званих модуляторів фагоцитозу, зокрема поліоксидонію в добовій дозі 6—12 мг *per rectum*, і низки подібних препаратів, які здійснюють модулюючий вплив на фагоцитарну активність клітин, що беруть участь у реалізації імунної відповіді.

Таким чином, визначення порушеної ланки в системі імунітету шляхом проведення ретельних і раціонально спланованих імунологічних обстежень пацієнтів з верифікованою нейроінфекцією та підозрою на первинний імунодефіцит має надзвичайно важливе значення для підбору адекватної базисної імунотерапії, на тлі якої слід проводити патогенетичне лікування противірусними хіміопрепаратами, специфічними імуноглобулінами, препаратами α-ІФН та симптоматичними засобами (антиконвульсанти) (рис. 7). Неприпустимим є емпіричне призначення імунотерапії у хворих з підозрою на наявність імунодефіциту без з'ясування субстрату імунного порушення, оскільки така терапія не тільки може виявитися неефективною, а й здатна поглибити наявний імунодефіцит за рахунок посилення дисбалансу в імунній системі.

Отримані нами дані щодо рефрактерності до антиконвульсантів або аггравації припадків після їх призначення в імуноскомпрометованих хворих з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією відповідають даним інших клінічних спостережень. Зокрема, M. Nishie та співавт. (2003) повідомили про можливість розвитку рефрактерної епілепсії у дітей з нейроінфекцією, спричиненою EBV [37]. V. Jay та співавт. (1995 і 1998) описали низку клінічних випадків рефрактерної епілепсії у дорослих, які страждали на нейроінфекцію HSV-1-етіології, верифіковану за допомогою ПЛР біоптатів мозку [24, 25]. Ці дані можуть свідчити про те, що аномальна рефрактерність до рекомендованих протисудомних препаратів, яка асоціюється з підвищеною частотою епізодів аггравації судомних припадків, може бути характерною ознакою вірус-індукованого судомного синдрому, який має місце, зокрема, у хворих з первинними імунодефіцитами.

У 6 (37 %) хворих, які перебували під нашим спостереженням, мали місце задокументовані випадки алергії на антиконвульсанти (переважно шкірні реакції з транзиторною гіпертермією, еозинофілією та ознаками дисфункції печінки і нирок), що потребувало перегляду терапії судомного синдрому. У найбільшому на цей момент мультицентровому дослідженні безпечності застосування психотропних препаратів, в якому враховано дані понад 200 тис. медичних карток пацієнтів, що тривало застосували ці препарати (в тому числі антиконвульсанти) протягом 1993—2005 рр., епізоди алергійних реакцій виявлено лише у 0,1 % випадків [28]. Це більш ніж у 300 разів менше, ніж у пацієнтів, які перебували під нашим спостереженням. На причину таких відмінностей між профілями безпечності антиконвульсантів у пацієнтів загальної популяції і хворих з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, які брали участь у нашому дослідженні, проливають світло роботи з вивчення взаємозв'язку між реактивацією HHV-6 і розвитком синдрому DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) у відповідь на прийом низки препаратів, що мають потенційні імуносупресивні властивості. Описано випадки розвитку DRESS у відповідь на прийом багатьох антиконвульсантів, зокрема карбамазепіну, Дифеніну та фенобарбіталу [20]. У пацієнтів з DRESS зареєстровано появу великої кількості ДНК HHV-6 у сироватці крові й культурі мононуклеарних клітин (ПЛР), а також більш ніж 4-разове зростання титру противірусних антитіл (метод парних сироваток), що свідчить про реактивацію HHV-6 у поєднанні з розвитком тяжкої реакції гіперчутливості до препарату [36, 38]. Y. Kano та співавт. (2005) розширили погляд на проблему, наводячи дані щодо асоціації DRESS з реактивацією інших герпетичних агентів — EBV, HHV-7 й цитомегаловірусу [26]. Причину DRESS вбачають у взаємодії імунних відповідей, індукованих лікарським засобом і герпесвірусом, тобто в продукції Т-лімфоцитів з перехресно-реагуючими антигенрозпізнавальними рецепторами до антигенів вірусу і комплексів медикамент — носій [20]. Таким чином, підвищена частота алергійних реакцій на антиконвульсанти є характерною ознакою імуноскомпрометованих пацієнтів з верифікованою герпесвірусною інфекцією, яка виявляється судомним синдромом, на що слід звертати увагу в клінічній практиці.

Клінічний приклад 1. Хвора Г., 1983 року народження, була направлена до Інституту імунології та алергології з діагнозом ідіопатичної епілепсії з частими парціальними і генералізованими тоніко-кло-

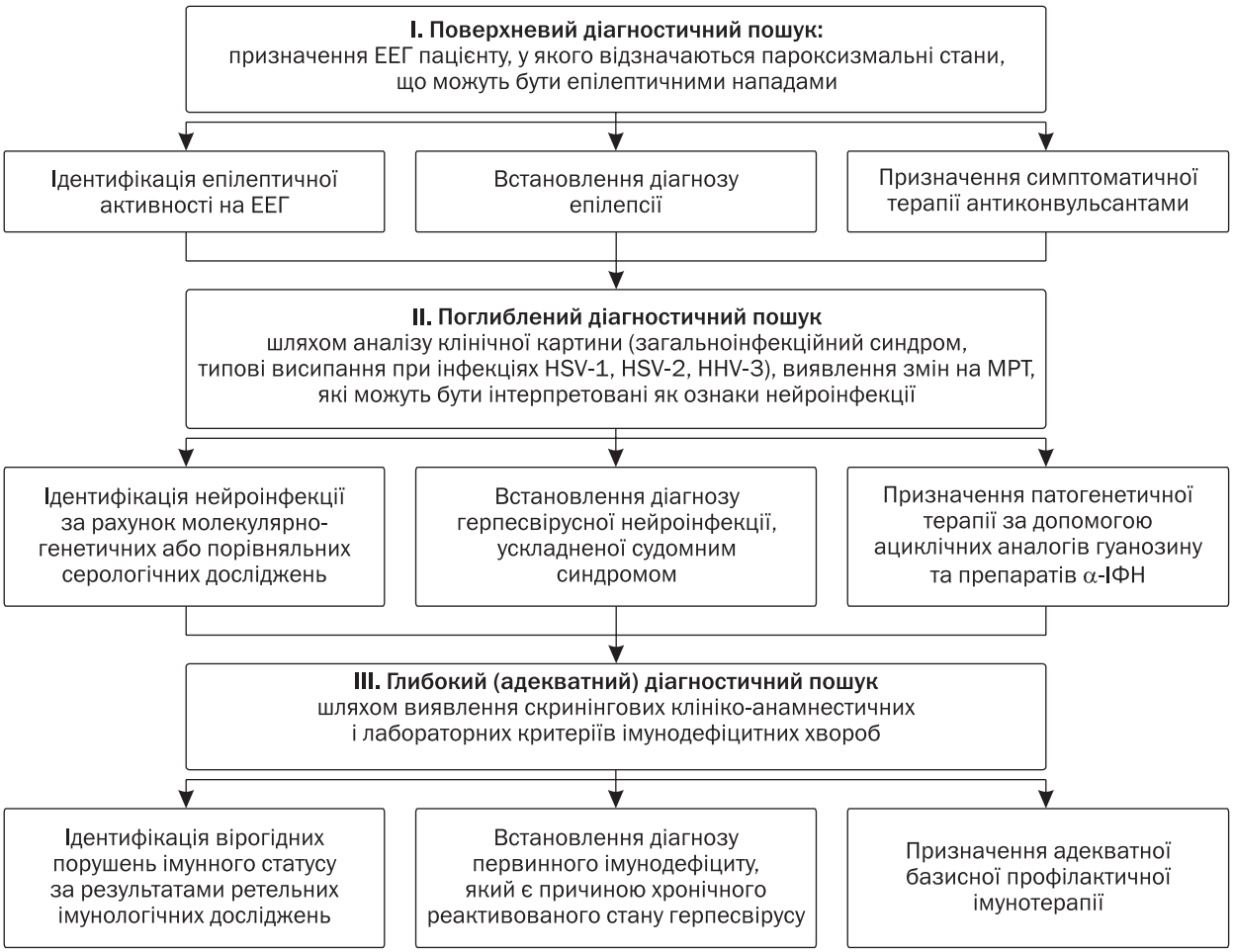


Рис. 7. *Три рівні діагностичного пошуку у пацієнтів з первинними імунодефіцитами, в яких виявлено герпесвірусну нейроінфекцію, ускладнену судомним синдромом*

нічними припадками. Пацієнтка відзначає два типи нападів, які позначає як «малі» (без втрати свідомості) і «великі» (з втратою свідомості). Хворіє з 1992 р., коли з'явилися «малі» припадки, що були рефрактерними до низки антиконвульсантів, а в 1999 р. на тлі ГРВІ з високою температурою тіла (39—40 °С) мав місце перший генералізований судомний припадок. У 2000 р. відбувся перший епістатус, у зв'язку з чим отримувала медичну допомогу в реанімаційному відділенні лікарні за місцем проживання. З 2001 до 2002 р. майже кожних 2 місяці перебувала в реанімаційних відділеннях різних лікувально-профілактичних закладів з приводу повторних епізодів епістатусів, оскільки відзначалася рефрактерність до протисудомних препаратів різних фармакологічних груп (вальпроатів, ламотригіну, топірамату, карбамазепіну). В подальшому встановилася така частота нападів: «малих» — до 30—40 на день, «великих» — 3—4 рази на тиждень.

При аналізі анамнестичних даних з'ясовано, що хвора з раннього дитинства має часті і тривалі інфекційні епізоди. Зокрема тричі перенесла вітряну віспу (всі епізоди задокументовані) і двічі — оперізувальний герпес. Лабільний герпес рецидивує 10—12 разів на рік. ГРВІ мають місце 7—8 разів на рік, схильні до затяжного перебігу. 2—3 рази на рік відзначаються гнійні синуїти, а в 2008 р. оперована з приводу тяжкого максиліту. Пневмонії розвиваються 2—3 рази на рік протягом останніх 3 років. З 2002 р. страждає на вірусний гепатит С. На хронічний аднексит хворіє з 12-річного віку, а в 2007 р. перенесла тяжке загострення хвороби, що потребувало стаціонарного лікування. Хронічний пієлонефрит — з 2000 р., рецидиви хвороби мають місце 2—3 рази на рік попри проведення агресивної антибіотикотерапії. В січні 2009 р. перенесла гострий міокардит. У 2004 р. діагностовано фіброміому матки, наступного року — фіброаденому молочної залози. Минулого року перенесла кріодеструкцію з приводу дисплазії шийки матки.

Неодноразово мав місце набряк Квінке (провокатори — анальгін, Аспірин, оксибутират натрію, екстракт алое). Крім того, відзначається рецидивна кропив'янка. Страждає на верифіковану кріоглобулінемію.

Декілька разів зафіксовано поствакцинальні ускладнення у вигляді гіпертермічного синдрому (до 40 °С) у відповідь на введення АКДП і АДП.

Однак найбільше хвору турбує поширений кандидоз слизових оболонок і шкіри, який спостерігається з раннього дитинства і є малочутливим до застосовуваних антимікотиків (флуконазолу, ітраконазолу і тербінафіну).

Під час спостереження в Інституті імунології та алергології (5 міс) зафіксовано 4 епізоди ГРВІ (тривалість кожного не менш ніж 14 діб), 2 епізоди бронхіту, 1 епізод пневмонії, 1 епізод загострення хронічного пієлонефриту, 2 епізоди гострого ентероколіту. Відзначено хронічний субфебрилітет, кандидозний гінгівостоматит, фарингіт, вульвовагініт, дерматит (у ділянці фізіологічних складок). Має місце пришвидшене випадіння волосся, деформація і ламкість нігтів.

У сироватці крові методом ПЛР ідентифіковано ДНК HHV-7 (09.08.2004 і 23.10.2006). На МРТ головного мозку виявлено ознаки атрофії скроневих часток, гіпокампального склерозу, лептоменінгеального фіброзу, кісти правої гайморової пазухи. Сироваткова концентрація Ca^{2+} — 0,95 ммоль/л (29.08.2005 р.) і 1,22 ммоль/л (13.04.2009 р.) при N = 2,1—3,0 ммоль/л. Неодноразово зафіксовано випадки гіпер- і гіпоінсулінемії. Концентрація кортизолу в сироватці крові — 90 мкг/мл (N = 190 — 690 мкг/мл). Результати деяких лабораторних показників імунного статусу наведено в табл. 3. Концентрація γ-ІФН у сироватці крові — 3,8 пг/мл (до лікування — 07.07.09) і 11,9 пг/мл (на тлі терапії — 08.09.09) при N > 10 пг/мл.

Таким чином, у пацієнта мали місце інфекційний, алергійний, автоімунний та неопластичний синдроми, аномально тяжкий, резистентний до лікування хронічний кандидоз слизових оболонок і шкіри, HHV-7-нейроінфекція, що зумовлювала генералізовані епіприпадки, гіпокальціємія (наслідок гіпопаратироїдизму), що спричиняла тетанію, прояви якої помилково розцінювалися як парціальні епілептичні напади, та симптоми інших ендокринопатій (підшлункової залози, надниркових). В імунограмі виявлено чіткі ознаки недостатності клітинної ланки імунітету.

Хворій встановлено діагноз: APECED (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia) у вигляді рецидивного інфекційного синдрому (в тому числі кандидозу), алергійного синдрому, автоімунного синдрому (поліендокринопатія + кріоглобулінемія), неопластичного синдрому, тетанії та скроневої мезіальної епілепсії HHV-7-етіології. За старою номенклатурою цей первинний імунодефіцит, пов'язаний з мутацією гена AIRE в тимусі, позначався як спадковий шкірно-слизовий кандидоз [41].

Призначено лікування препаратом паратгормону із замісною метою, що усунуло прояви тетанії, а також валацикловіром у дозі 3 г/добу *per os* та Лаферобіоном у дозі 1 млн МО внутрішньом'язово протягом 1 міс з приводу герпесвірусної інфекції, та специфічну базисну терапію імунодефіциту препаратом тимусу — Тамаліном у дозі 30 мг/добу та γ-ІФН — Інгароном у дозі 500 тис. МО внутрішньом'язово тривало. На тлі такої терапії не тільки вдалося зменшити прояви інфекційного синдрому, а й досягнути ремісії з боку генералізованих тоніко-клонічих нападів.

Клінічний приклад 2. Хвора К., 11 років, страждає на генералізовані тоніко-клонічні судомні припадки частотою 2—3 рази на місяць з 4-річного віку. Встановлено, що вагітність у матері перебігала з ознаками фетоплацентарної недостатності і загрозою переривання, у зв'язку з чим жінка тривало приймала прогестини. У дитини наявні множинні стигми дизембріогенезу: дисплазія кульшових суглобів, пупкова грижа, епікант, зрощені на переніссі брови, гемангіома шкіри, множинні природжені ліпоми шкіри. З раннього дитинства часто хворіє на ГРВІ (5—6 разів на рік), які ускладнюються бактеріальними інфекціями (синуїтами, ангінами, бронхітами). У віці 1 року мав місце тяжкий пієлонефрит, отримувала тривале стаціонарне лікування. Тричі перенесла бронхопневмонію, на даний момент страждає на хронічний бронхіт з астматичним компонентом. На шкірі — рецидивні стафіло- і стрептодермії. Хворіє на хронічний ринофарингіт, тонзиліт з гіперплазією піднебінних мигдаликів (збудники — *S. aureus, Str. pyogenes, Str. agalactiсae*), гастрит (тест на *H. pylori* — негативний). Мають місце генералізована лімфаденопатія, спленомегалія. У віці 4 років виконано аденоїдектомію, що майже збігається з дебютом епілепсії. Неодноразово відзначалися вияви атопічного дерматиту, провокатори — цитрусові, шоколад, синтетичні ми-

Таблиця 3

Результати деяких імунологічних показників пацієнтки Г., $\cdot 10^9$/л

Дата	Лейкоцити	$CD3^+$	$CD3^+CD4^+$	$CD3^+CD8^+$	$CD3^-CD16^+CD56^+$	$CD3^-CD19^+$
07.07.09	3,2	1,2	0,78	0,37	0,13	0,17
08.09.09	3,5	1,07	0,69	0,21	0,09	0,32
10.11.09	3,3	0,50	0,36	0,18	0,09	0,20
26.01.10	4,6	0,65	0,38	0,25	0,07	0,17

йні засоби, однак найчастіше висипання виникають без очевидної причини. Відзначає ускладнення після вакцинації у вигляді гіперпіреексії з енцефалітичними реакціями.

На підставі порівняльних серологічних досліджень, результати яких наведено у табл. 4, верифіковано герпесвірусну мікст-нейроінфекцію — HSV-1+ EBV.

На МРТ головного мозку є ознаки розширення конвекситальних просторів, потовщення мозкових оболонок, порушення диференціації конвекситальних та підпавутинних просторів, а також атрофія скроневих часток мозку з явищами гіпокампального склерозу.

Дані щодо деяких лабораторних імунологічних показників хворої К. наведено у табл. 5. НСТ-тест — 219 ум. од. (N = (255,5 ± 8) ум. од.), активність мієлопероксидази нейтрофілів — 19,8 ум. од. (N = 18—23 ум. од.).

Встановлено клінічний діагноз: синдром Джоба (гіпер-IgE-синдром) у вигляді рецидивного інфекційного і алергійного синдромів, ускладнений вторинною епілепсією, зумовленою герпесвірусною нейроінфекцією.

Поряд з противірусним лікуванням призначено базисну імунотерапію: Інгарон у дозі 500 тис. МО внутрішньом'язово через день на ніч курсами по № 15, поліоксидоній у дозі 6 мг *per rectum* курсами № 20 та людський нормальний імуноглобулін у дозі 15 мл внутрішньом'язово щомісяця. Вдалося досягти не тільки позитивної динаміки з боку інфекційного і алергійного синдромів, а й зниження частоти епілептичних припадків вдвічі без зміни дози застосовуваного антиконвульсанта.

Висновки

Первинні імунодефіцити є досить поширеною причиною імуносупресії у пацієнтів з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, що виявляється у вигляді епілептичного синдрому. Так, певну форму первинного імунодефіциту нам вдалося верифікувати у 27 % випадків підтвердженої герпесвірусної нейроінфекції у пацієнтів із судомним синдромом. Це узгоджується із сучасними уявленнями щодо опортуністичних властивостей вірусів родини *Herpesviridae*. З іншого боку, отримані результати вказують на те, що реактивовані герпесвірусні нейроінфекції є однією з типових причин розвитку судомного синдрому в пацієнтів з деякими формами первинних імунодефіцитів, при яких судоми є облігатним або факультативним компонентом клінічної картини, що необхідно враховувати при проведенні діагностичного пошуку.

У дорослих пацієнтів та дітей старшої вікової групи з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією і проявами судомного синдрому переважають

Таблиця 4

Результати порівняльних серологічних досліджень для діагностики герпесвірусних нейроінфекцій у пацієнтки К., ум. од.

Вірус	N у сироватці крові	Сироватка крові	Ліквор	Співвідношення	Тлумачення
HSV-1	< 0,130	3,00	1,789	1,68	Позитивний
CMV	< 0,144	0,134	0,031	4,3	Негативний
EBV	< 0,144	0,396	0,223	1,77	Позитивний
HHV-6	< 0,144	0,244	0,064	3,8	Негативний
HHV-7	< 0,144	0,221	0,051	4,3	Негативний

Таблиця 5

Деякі лабораторні показники імунного статусу хворої К.

Показник	08.12.09.	19.01.10	23.02.10.	30.03.10.
Лейкоцити	4,3	3,9	4,7	4,4
Нейтрофіли	1,42	1,13	1,90	1,94
Показник фагоцитозу	40 %	40 %	55 %	74 %
Фагоцитарне число	7,4	4,2	5,1	6,7
Кількість активних фагоцитів	0,57	0,45	1,04	1,4
Фагоцитарна ємність крові	10,5	4,7	9,69	12,7
Сироваткова концентрація IgE, МО/мл	540	751	252	135,1

первинні імунодефіцити, в основі яких лежить гіпоімуноглобулінемія або дефекти фагоцитозу (81 % від усіх випадків верифікованих первинних імунодефіцитів), а не порушення клітинної ланки адаптивного імунітету, як це могло випливати з класичних уявлень щодо взаємозв'язку між типом імунного порушення і природою інфекційних агентів. На нашу думку, така особливість пов'язана з віком обстежених пацієнтів з огляду на відомі дані щодо суттєвих відмінностей у тяжкості перебігу і прогнозі за різних типів первинних імунодефіцитів людини. Ці дані слід враховувати як при визначенні раціонального обсягу імунологічних обстежень таких пацієнтів, так і при плануванні терапевтичних втручань.

МРТ-ознаками герпесвірусної нейроінфекції, що виявляється судомним синдромом, у пацієнтів з первинними імунодефіцитами є часткові або фокальні енцефалітичні вогнища, гіперплазія судинних шлуночкових сплетень, ознаки лептоменінгеального фіброзу, гідроцефалії, атрофії скроневих часток і гіпокампального склерозу. Характерним також є поєднання цих ознак з природженими аномаліями розвитку кісток черепа, головного мозку і венозних синусів (44 % випадків), які, найімовірніше, створюють *locus minoris resistencia*, що зумовлює розвиток реактивованої герпесвірусної інфекції саме в тканині ЦНС. Також досить характерним є поєднання МР-ознак мозкового ураження з симптомами хронічних синуїтів (31 % випадків), що узгоджується із сучасними уявленнями щодо мультифокальності та полісистемності вогнищ інфекції у пацієнтів з імунодефіцитами, а в деяких випадках може вказувати на локалізацію первинного інфекційного ураження у верхніх дихальних шляхах, враховуючи провідний аерозольний механізм передачі герпесвірусної інфекції.

Хоча не було виявлено певного специфічного ЕЕГ-патерну епісиндрому, асоційованого з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією у пацієнтів з первинними імунодефіцитами, можна відзначити реєстрацію патологічної біоелектричної активності мозку у вигляді дифузної дезорганізації ритмів, спонтанної або індукованої загостреної дельта- або тета-активності, феноменів поліспайк-, спайк-хвиля, пік-хвиля переважно у відведеннях від передніх відділів великих півкуль головного мозку, що відповідає даним щодо найбільшого тропізму герпесвірусних агентів до клітин скроневих і лобних часток. Однак можливе виявлення патологічних ЕЕГ-феноменів і в інших зонах, що відповідає уявленням щодо потенційного пантропізму герпесвірусів.

У пацієнтів з первинними імунодефіцитами відзначено часті випадки рефрактерності до антиконвульсантів (94 %) або розвитку реакцій гіперчутливості до протисудомних препаратів (37 % випадків), що відповідає останнім відкриттям у царині патогенезу реактивованих герпесвірусних інфекцій. Ці дані слід ураховувати як при плануванні раціональної терапії судомного синдрому у цієї категорії пацієнтів, так і для формування обґрунтованого припущення щодо вірус-індукованої природи епісиндрому у складних для діагностики випадках.

Хворі з реактивованими герпесвірусними нейроінфекціями, в яких виявлено первинний імунодефіцит, потребують радикального перегляду обраної терапевтичної стратегії і призначення базисної терапії імунодефіциту для адекватної корекції виявлених дефектів імунітету. Майже всі виявлені нами форми первинних імунодефіцитів є потенційно курабельними хворобами, тому оцінка імунного статусу у цієї категорії хворих надає не лише важливу діагностичну інформацію, пояснюючи причину реактивації опортуністичних вірусних агентів, а й проливає світло на шляхи оптимізації лікування із застосуванням засобів сучасної імунотерапії.

Література

1. Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., Зільберблат Г.М. та ін. МРТ у діагностиці хронічної герпесвірусної нейроінфекції, асоційованої з епілептичними припадками // Укр. неврол. журн.— 2010.— № 3.— С. 5—22.
2. Aarli J.A. Immunological aspects of epilepsy // Brain Dev.— 1993.— Vol. 15.— P. 41—50.
3. Affentranger P., Morell A., Spath P., Seger R. Registry of primary immunodeficiencies in Switzerland // Immunodeficiency.— 1993.— Vol. 4 (1—4).— P. 193—195.
4. Alcais A., Abel L., Casanova J.L. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm // J. Clin. Invest.— 2009.— Vol. 119 (9).— P. 2506—2514.
5. Aurelius E., Johansson B., Skoldenberg B., Forsgren M. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid // J. Med. Virol.— 1993.— Vol. 39.— P. 179—186.
6. Ballow M., Notarangelo L., Grimbacher B. et al. Immunodeficiencies // Clin. Exp. Immunol.— 2009.— Vol. 158, suppl 1.— P. 14—22.
7. Berkhout B. Infectious diseases of the nervous system: pathogenesis and worldwide impact // Drugs.— 2008.— Vol. 11 (11).— P. 791—795.
8. Birnbaum T., Padovan C.S., Sporer B. et al. Severe meningoencephalitis caused by herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir // Clin. Infect. Dis.— 2005.— Vol. 40.— P. 887—889.
9. Casrouge A., Zhang S.Y., Eidenschenk C. et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency // Science.— 2006.— Vol. 314.— P. 308—312.
10. Cermelli C., Berti R., Soldan S.S., Mayne M. et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection // J. Infect. Dis.— 2003.— Vol. 187.— P. 1377—1387.
11. Chang C.H., Hsu Y.H. Hyper-IgE syndrome with Epstein-Barr virus associated extranodal NK/T cell lymphoma of skin // Kaohsiung J. Med. Sci.— 2010.— Vol. 26 (4).— P. 206—210.
12. Delannoy A.S., Hober D., Bouzidi A., Wattre P. Role of interferon alpha (IFN-alpha) and interferon gamma (IFN-gamma) in the control of the infection of monocyte-like cells with human cytomegalovirus (HCMV) // Microbiol. Immunol.— 1999.— Vol. 43 (12).— P. 1087—1096.
13. Detkova D., Espanol T. An update on treatment strategies for common variable immunodeficiency // Expert. Rev. Clin. Immunol.— 2009.— Vol. 5 (4).— P. 381—390.
14. Donati D. Akhiani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical resections // Neurology.— 2003.— Vol. 61 (10).— P. 1405—1411.

15. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974—1979 // J. Clin. Immunol.— 1982.— Vol. 2 (2).— P. 86—92.
16. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N. et al. Association of human herpesvirus-6-B with mesial temporal lobe epilepsy // PLoS Med.— 2007.— Vol. 4 (5).— P. e180.
17. Galbussera A., Tagliabue E., Frigo M. et al. Isolated bilateral anterior optic neuritis following chickenpox in an immunocompetent adult // Neurol. Sci.— 2006.— Vol. 27.— P. 278—80.
18. Gilhus N.E., Aarli J.A. Respiratory disease and nasal immunoglobulin concentrations in phenytoin-treated epileptic patients // Acta Neurol. Scand.— 1981.— Vol. 63.— P. 34—43.
19. Gooi H.C. Primary immunodeficiency register, United Kingdom: update 1992 // Immunodeficiency.— 1993.— Vol. 4 (1—4).— P. 191—192.
20. Hashimoto K., Yasukawa M., Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy // Curr. Opin. Allergy Immunol.— 2003.— Vol. 3.— P. 255—260.
21. Hennus M.P., van Montfrans J.M., van Vught A.J. et al. Life-threatening human herpes virus-6 infection in early childhood: presenting symptom of a primary immunodeficiency? // Pediatr. Crit. Care Med.— 2009.— Vol. 10 (2).— P. e16—18.
22. Huang D., Rae-Grant A. Advances in the immune pathogenesis and treatment of multiple sclerosis // Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.— 2009.— Vol. 9 (1).— P. 20—31.
23. Jaaskelainen J., Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy — Candidosis — Ectodermal Dystrophy (APECED) — A Diagnostic and Therapeutic Challenge // Pediatr. Endocrinol. Rev.— 2009.— Vol. 7 (2).— P. 95—108.
24. Jay V., Becker L.E., Blaser S., Hwang P. et al. Pathology of chronic herpes infection associated with seizure disorder: a report of two cases with tissue detection of herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction // Pediatr. Pathol. Lab. Med.— 1995.— Vol. 15 (1) — P. 131—146.
25. Jay V., Hwang P., Hoffman H.J. et al. Intractable seizure disorder associated with chronic herpes infection. HSV1 detection in tissue by the polymerase chain reaction // Childs Nerv. Syst.— 1998.— Vol. 14 (1—2) — P. 15—20.
26. Kano Y., Inaoka M., Sakuma K., Shiohara T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin therapy of drug hypersensitivity syndrome // Toxicology.— 2005.— Vol. 209.— P. 165—167.
27. Kennedy P.G. Viral encephalitis — causes, differential diagnosis and management // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.— 2004.— Vol. 75 (1).— P. i10—15.
28. Lange-Asschenfeldt C., Grohmann R., Lange-Asschenfeldt B. et al. Cutaneous adverse reactions to psychotropic drugs: data from a multicenter surveillance program // J. Clin. Psychiatry.— 2009.— Vol. 70 (9).— P. 1258—1265.
29. Lehner P.J., Cresswell P. Recent development in MHC class I-mediated antigen presentation // Curr. Opin. Immunol.— 2004.— Vol. 16.— P. 82—86.
30. Lutz von Muller, Mertens T. Human cytomegalovirus infection and antiviral immunity in septic patients without canonical immunosuppression // Med. Microbiol. Immunol.— 2008.— Vol. 197.— P. 75—82.
31. Mackworth-Young C.G., Hughes G.R.V. Epilepsy: an early symptom of systemic lupus erythematosus [letter] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1985.— Vol. 48.— P. 185.
32. Maeoka Y., Hara T., Dejima S., Takeshita K. IgA and IgG2 deficiency associated with zonisamide therapy: a case report // Epilepsia.— 1997.— 38.— P. 611—613.
33. Marques C.P., Cheeran M.C., Palmquist J.M. et al. Prolonged microglial cell activation and lymphocyte infiltration following experimental herpes encephalitis // J. Immunol.— 2008.— Vol. 181 (9).— P. 6417—6426.
34. McGrath N., Anderson N.E., Croxson M.C., Powell K.F. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1997.— Vol. 63.— P. 321—326.
35. Misra U.K., Tan C.T., Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy // Epilepsia.— 2008.— Vol. 49 (6).— P. 13—18.
36. Mitani N., Aihara M., Yamakawa Y. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses // J. Med. Virol.— 2005.— Vol. 75.— P. 430—434.
37. Nishie M., Ogawa M., Kurahashi K. Epstein-Barr virus-associated encephalitis presenting as refractory status epilepticus that persisted for nearly 2 months with excellent recovery // Rinsho Shinkeigaku.— 2003 — Vol. 43 (7).— P. 422—426.
38. Oskay T., Karademir A., Erturk O.T. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7 // Epilepsy Res.— 2006.— Vol. 70.— P. 27—40.
39. Pai S.Y., Notarangelo L.D. Hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: advances in biology and future directions for treatment // Immunol. Allergy Clin. North. Am.— 2010.— Vol. 30 (2).— P. 179—194.
40. Park J.H., Levinson A.I. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID) // Clin. Immunol.— 2010.— Vol. 134 (2).— P. 97—103.
41. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group // Clin. Exp. Immunol.— 1997.— Vol. 109 (1).— P. 1—28.
42. Tavakoli N.P., Nattanmai S., Hull R. et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis // J. Clin. Microbiol.— 2007.— Vol. 45 (12).— P. 3972—3978.
43. Virtanen J.O., Farkkila M., Multanen J. et al. Evidence for human herpesvirus 6 variant A antibodies in multiple sclerosis: diagnostic and therapeutic implications // J. Neurovirol.— 2007.— Vol. 13 (4).— P. 347—352.
44. Walling D.M., Flaitz C.M., Nichols C.M. et al. Persistent productive Epstein-Barr virus replication in normal epithelial cells in vivo // J. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 184 (12).— P. 1499—1507.
45. Wirtz N., Schader S.I., Holtappels R. et al. Polyclonal cytomegalovirus-specific antibodies not only prevent virus dissemination from the portal of entry but also inhibit focal virus spread whithin target tissues // Med. Microbiol. Immunol.— 2008.— Vol. 197.— P. 151—158.
46. Zamboni P., Menegatti E. Galeotti R. et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis // J. Neurol. Sci.— 2009.— Vol. 282.— P. 21—27.
47. Zhang S.Y., Jouanguy E., Ugolini S. et al. TLR3 deficiency in otherwise healthy patients with herpes simplex encephalitis // Science.— 2007.— Vol. 317.— P. 1522—1527.

В.Е. КАЗМИРЧУК, Д.В. МАЛЬЦЕВ

Диагностика первичных иммунодефицитов у больных с герпесвирусной нейроинфекцией, проявляющейся судорожным синдромом

Цель — комплексная оценка иммунного статуса у пациентов с верифицированной герпесвирусной нейроинфекцией, проявляющейся судорожным синдромом, на основании анализа результатов клинико-анамнестических, генеалогических и лабораторных исследований.

Метериалы и методы. Исследуемую группу составили 60 пациентов в возрасте от 11 до 60 лет, у которых методом полимеразной цепной реакции или путем сравнительных серологических исследований была верифицирована герпесвирусная нейроинфекция, проявляющаяся в виде эпилептического синдрома.

Результаты. Выявлен большой удельный вес первичных иммунодефицитов у пациентов с герпесвирусной нейроинфекцией, манифестирующей генерализованными тонико-клоническими припадками (27 % случаев), преимущественно регистрировали иммунодефицитные заболевания, связанные с гипоиммуноглобулинемией и нарушениями деятельности фагоцитирующих клеток (81 % случаев). Проведен детальный анализ результатов

клинических, лабораторных и инструментальных исследований у этой категории больных, описаны несколько клинических случаев и предложены пути оптимизации диагностики и лечения за счет проведения иммунологических обследований и иммунотерапии.

Выводы. Результаты данного исследования могут быть полезны для повышения качества диагностики и лечения вторичной эпилепсии человека, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией.

Ключевые слова: герпесвирусная нейроинфекция, эпилепсия, первичный иммунодефицит, иммунотерапия.

V.E. KAZMIRCHUK, D.V. MALTSEV

Diagnosis of primary immunodeficiency in patients with herpesvirus neuroinfection, manifesting itself as a cramp syndrome

The aim – an all-round evaluation of the immune status in patients with a verified herpesvirus neuroinfection manifesting itself as a cramp syndrome, based upon the analysis of the results, obtained in clinicoanamnestic, genealogical and laboratory investigations.

Methods and subjects. The study group consisted of 69 patients aged from 11 to 60 who verified the herpesvirus neuroinfection by means of PCR method or by the comparative serologic investigations.

Results. A high specific gravity of primary immunodeficiencies was demonstrated in patients with herpesvirus neuroinfection, manifesting the generalized tonico-clonic seizures (27 % of cases) with immunodeficiency diseases associated to hypoimmunoglobulinemia and disorders of phagocyte's activity being mainly registered (81 % of cases). A detailed analysis of the results obtained in clinical, laboratory and instrumental investigations in this category of patients was carried out, some clinical cases were described and the ways were proposed to optimize the diagnosis and treatment at the expense of immunological examinations and therapy to be carried out.

Conclusions. The results of this study may be helpful to raise the quality of diagnosis and treatment for the human secondary epilepsy associated with herpesvirus infection.

Key words: herpesvirus neuroinfection, epilepsy, primary immunodeficiency, immune therapy.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 60—66.

УДК 616.831-005-097)-02:614.876

А. АЛЬ ХАШИМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Особливості системи імунного захисту у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання

Мета — дослідити роль імунних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ), які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

Матеріали і методи. Проведено дослідження основних показників клітинного (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) та гуморального імунітету (IgG, IgA, IgM, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК)) у 80 хворих на ДЕ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання. Враховували наявність супутньої патології внутрішніх органів, рівень ендотоксемії, отриману дозу опромінення, перенесений в анамнезі інсульт, стадію та варіант перебігу захворювання.

Результати. У хворих на ДЕ параметри клітинного імунітету були нижчими за контрольні, а показники гуморальної ланки — перевищували їх. Це може свідчити про порушення кооперативних зв'язків між клітинами і бути наслідком дисфункціональних та дизрегуляторних порушень імунологічного статусу. Наростання явищ ендотоксемії супроводжувалося тенденцією до зменшення концентрації CD3, CD4, CD8, підвищенням вмісту ЦІК та активацією продукції IgA та IgM. Концентрація ЦІК зростала у міру наростання сумарної дози опромінення, а рівень IgG, навпаки, зменшувався. Вміст імуноглобулінів А та М був вищим за контрольні показники, але зазнавав деякого коливання, залежно від отриманої дози опромінення (IgA — зменшувався в міру наростання останньої, а IgM, навпаки, — збільшувався).

Висновки. У хворих на ДЕ, які отримали малі дози іонізуючого опромінення, встановлено пригнічення Т-клітинної ланки імунологічного захисту та синтезу IgG на тлі підвищення деяких показників гуморальної ланки (IgA, IgM). Зазначені зміни поглиблювалися у разі наростання явищ ендотоксемії та сумарної дози опромінення 21—60 бер. Отримані дані підтвердили деяку активацію імунологічного захисту у хворих з кризовим перебігом захворювання і, навпаки, пригнічення — у пацієнтів з поглибленням неврологічного дефіциту.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, імунний захист, малі дози іонізуючого опромінення.

Серед багатьох дискусійних питань сучасної радіобіології актуальним є питання про характер змін в імунній системі, їх наслідки та значення для розвитку соматичної патології [6, 8, 10, 11]. Особливо важливим є вивчення порушень імунної системи при післярадіаційній енцефалопатії [3, 6, 9], що зумовлено загальновизнаним уявленням про тісний багатоланцюговий зв'язок між ЦНС і імунітетом.

Зміни в мережі нейроімунної регуляції спричиняють такі чинники: дія малих доз опромінення на організм у цілому, головний мозок та імунну систему зокрема, психоемоційний дистрес-синдром, розвиток метаболічного, супероксидантного й антигенного дисбалансу, формування змін у діяльності нервової та імунної систем, що призводить до порушення нейропептидної і цитокінової регуляції, розвитку автоімунних реакцій та формування нейрогенного імунодефіциту [4].

Різнобічні зміни в певних ланках імунної системи при дії радіації, а саме порушення природного неспецифічного імунітету, дисбаланс у синтезі цитокінів I і II типу, ендогенна активація лімфоцитів, порушення специфічного імунітету, формування автоімунних реакцій є причинами хронічних персистуючих інфекцій, зниження репаративно-регенеративних процесів в організмі, розвитку імунодепресивних, автоімунних, лімфопроліферативних синдромів, які виникають при дії малих доз опромінення [2].

В експериментальних дослідженнях встановлено [5], що під дією іонізуючого внутрішнього опро-

Стаття надійшла до редакції 10 листопада 2010 р.

Аль Хашим Ахмед, аспірант
46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1. Тел. (352) 43-57-74

мінення в кров'яному руслі визначаються нейроантигени основного білка мієліну та нейронспецифічної енолази у високих концентраціях в усі терміни спостереження як ознака деструктивних процесів у мозку та як причина автоімунної реакції організму. Встановлено також етапність розвитку автоімунного процесу в ЦНС при внутрішньому хронічному опроміненні: більш ранній розвиток автоімунних реакцій до білків S-100 і нейронспецифічної енолази, поступове зростання автоімунних реакцій до основного білка мієліну. Зіставлення нейроімунних реакцій при зовнішньому і внутрішньому опроміненні свідчить про принципову відмінність у характері наслідків цих видів опромінення: при внутрішньому — поступовий розвиток автоімунних реакцій, при зовнішньому — швидкий розвиток [1].

Подальше визначення спрямованості і ступеня загальних імунних змін, особливостей порушення нейроімунної регуляції та активності автоімунних реакцій у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ), які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, дасть змогу не лише розширити уявлення про патогенез, а й виявити групи постраждалих, які потребують додаткової корекції виявлених відхилень.

Мета дослідження — дослідити роль імунних порушень у хворих на ДЕ, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

Матеріали і методи

Проведено дослідження основних показників клітинного та гуморального імунітету у 80 хворих на ДЕ, які зазнали дії іонізуючого випромінення. Середній вік пацієнтів — (49,18 ± 5,92) року.

Ґрунтуючись на вираженості неврологічного дефіциту, даних нейропсихологічного та нейровізуалізаційного методів, діагноз ДЕ II стадії встановлено у 65 (81,8 %) хворих, III стадії — у 15 (18,2 %). Середній вік хворих на ДЕ у стадії субкомпенсації становив (48,2 ± 5,8) року, у стадії декомпенсації — (49,5 ± 5,6) року. Кризовий перебіг ДЕ був характерний для 34 (42,5 %) хворих, повільно прогресуючий — для 46 (57,5 %).

Серед хворих на ДЕ II стадії у віковій групі 40—49 років було 56,9 %, 50—59 років — 32,3 %, понад 60 років — 10,7 %. З них 9 % — це жінки. У 28 (43 %) пацієнтів сумарна доза опромінення була в межах 20 бер, у 14 (21,5 %) — від 21 до 60 бер, у 23 (35,4 %) — дозу не визначено. Перебіг основного захворювання поєднувався з патологією внутрішніх органів у 43 % обстежених, ускладнювався вегетативними та церебрально-судинними кризами — у 41,5 %, перенесеним мозковим інсультом — у 17 %.

За допомогою набору моноклональних та поліклональних антитіл визначали кількість CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 методом імунофлуоресценції «Статус». Оцінку гуморальної ланки імунітету проводили шляхом визначення концентрації Ig у сироватці (тест Манчіні), концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за методикою Гашкової та співавт. (1986). Для оцінки вираженості ендотоксемії досліджували вміст молекул середньої маси (МСМ) за методикою Н.И. Габриэлян й визначали індекс ендогенної інтоксикації. Контролем служила група з 20 осіб, репрезентативна за віком та співвідношенням статей, які не зазнали дії іонізуючого випромінювання.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica (StatSoft, США). Дані представлено середнім значенням зі стандартною похибкою середнього. Вибірки порівнювали, використовуючи t-критерій Стьюдента. Вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Основними імунорегуляторними субпопуляціями лімфоцитів є Т-хелпери та Т-супресори, саме вони відіграють провідну роль у стимулюванні гуморального і клітинного імунітету, що забезпечує протиінфекційний, протипухлинний захист, а також реакцію на появу автоантигенів.

Виявлено достовірне ($p < 0,01$) зменшення значень субпопуляцій CD3 (до 57 %), CD4 (до 41 %), CD8 (до 71 %), CD16 (до 44 %), CD22 (до 56 %) та IgG у хворих на ДЕ порівняно з контрольною групою (табл. 1). Вищими ($p < 0,01$) за дані контрольної групи були значення індексу CD4/CD8, рівень ЦІК (51 %) та вміст імуноглобулінів класів А та М.

У групі хворих виявлено підвищення імунорегуляторного індексу на тлі знижених значень вмісту лімфоцитів CD4 та CD8, що свідчить про формування імунодефіциту за відносно гіпосупресорним варіантом.

Таким чином, параметри клітинного імунітету були нижчими за контрольні, а показники гуморальної ланки перевищували їх. Це може свідчити про порушення кооперативних зв'язків між клітинами і бути наслідком дисфункціональних та дизрегуляторних порушень імунологічного статусу.

Для дослідження впливу на основні показники імунного статусу певних чинників ми проаналізували зміни параметрів імунного статусу з урахуванням наявності супутньої патології внутрішніх органів, рівня МСМ у сироватці крові, отриманої дози опромінення.

До групи із супутньою патологією внутрішніх органів увійшло 35 хворих на ДЕ (середній вік — (48,85 ± 4,79) року), у решти хворих (середній вік — (49,39 ± 6,88) року) патології внутрішніх органів не діагностовано. Показники субпопуляцій лімфоцитів у хворих обох груп були достовірно ($p < 0,01$) нижчими за контрольні значення, проте практично не відрізнялися між собою.

Незначно вищим (на 9 ум. од.) був рівень ЦІК за умови наявності супутньої патології, проте ця різ-

Таблиця 1

Показники імунної системи у хворих на ДЕ (M ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі на ДЕ (n = 80)
CD3, %	64,01 ± 2,10	40,65 ± 2,82*
CD4, %	39,60 ± 2,31	28,03 ± 1,87*
CD8, %	21,02 ± 1,70	12,11 ± 1,61*
CD4/CD8	1,88 ± 0,28	2,34 ± 0,17*
CD16, %	14,01 ± 1,46	9,74 ± 1,07*
CD22, %	23,00 ± 1,71	10,10 ± 1,28*
ЦІК, ум. од.	198,05 ± 46,23	300,17 ± 121,4*
Ig G, г/л	10,32 ± 1,37	9,42 ± 1,64*
Ig A, г/л	1,83 ± 0,49	2,68 ± 0,96*
Ig M, г/л	1,46 ± 0,68	1,98 ± 0,89*

** p < 0,01 — вірогідна різниця між контрольною та досліджуваними групами.*

ниця не мала достовірного характеру, як і у випадку з імуноглобулінами класів A та G (p > 0,05). Єдиним показником, за яким обидві групи достовірно відрізнялися (p < 0,05), був вміст IgM, функція якого полягає у первинній імунній відповіді на дію бактеріальних чинників.

Враховуючи дані літератури [3] про те, що, з одного боку, рівень ендотоксемії може впливати на стан імунного захисту, з другого — ослаблення останнього призводить до персистенції бактеріальної і вірусної інфекції, прогресування дегенеративних процесів, розвитку соматичної патології, ми сформували три групи залежно від рівня МСМ254 як основного маркера ендогенної інтоксикації (табл. 2).

Аналізуючи дані, виявили тенденцію до зменшення показників середніх значень субпопуляцій CD3, CD4, CD8 у міру зростання концентрації МСМ. Рівень CD8 був найнижчим у групі з показником МСМ 500—599 ум. од., а CD16 — у групі з показником 400—499 ум. од. Однак достовірною була лише різниця з контрольною групою.

Виявлено слабку зворотну кореляційну залежність між значеннями МСМ 254 та CD4 (r = –0,34) і CD16 (r = –0,38) у загальній групі.

Рівень ЦІК достовірно (в усіх випадках p < 0,05) зростав у міру збільшення концентрації МСМ.

Вміст IgG у всіх групах залишався стабільно низьким порівняно з контролем, незважаючи на зростання показника МСМ. Протилежною була реакція IgA на наростання явищ ендотоксемії: рівень його у другій та третій групі хворих достовірно відрізнявся від показника не лише контрольної, а й першої групи. Рівень IgM у всіх групах був підвищеним порівняно з контролем (p < 0,05), найбільше — у третій групі (на 30,6 % порівняно з другою та на 11,6 % — з першою групою).

Таким чином, наростання явищ ендотоксемії супроводжувалося тенденцією до зменшення концентрації CD3, CD4, CD8, підвищенням вмісту ЦІК, активацією продукції IgA та IgM.

Когорта обстежених хворих у минулому були або ліквідаторами аварії на ЧАЕС (70 осіб), або жителями зони забруднення (10). Згідно із представленими документами, дозу до 20 бер отримали 36 пацієнтів, від 21 до 60 бер — 18 пацієнтів, у решти дані про отриману дозу опромінення були відсутні.

Таблиця 2

Показники імунної системи у хворих на ДЕ залежно від концентрації МСМ у сироватці крові (M ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Групи хворих на ДЕ залежно від рівня МСМ		
		400—499 ум. од. (n = 23)	500—599 ум. од. (n = 36)	600—699 ум. од. (n = 2)
CD3, %	64,01 ± 2,10	41,39 ± 2,88*	40,74 ± 3,08*	39,65 ± 2,18*
CD4, %	39,60 ± 2,31	28,65 ± 1,64*	28,08 ± 2,02*	27,25 ± 1,61*
CD8, %	21,02 ± 1,70	12,08 ± 1,67*	12,28 ± 1,75*	11,85 ± 1,38*
CD4/CD8	1,88 ± 0,28	2,37 ± 0,33*	2,28 ± 0,41*	2,29 ± 0,17*
CD16, %	14,01 ± 1,46	10,30 ± 1,01*	9,51 ± 0,91*	10,04 ± 1,23*
CD22, %	23,00 ± 1,71	9,60 ± 1,30*	10,25 ± 1,26*	10,11 ± 1,31*
ЦІК, ум. од.	198,05 ± 46,23	259,82 ± 131,45*	305,77 ± 119,50*	339,0 ± 105,87*#
Ig G, г/л	10,32 ± 1,37	9,42 ± 1,52*	9,46 ± 1,94*	9,35 ± 1,31*
Ig A, г/л	1,83 ± 0,49	2,39 ± 0,97*	2,79 ± 0,97*	2,81 ± 0,94*
Ig M, г/л	1,46 ± 0,68	2,06 ± 0,91*	1,76 ± 0,76*	2,3 ± 1,03*#

** p < 0,01 — вірогідна різниця між контрольною та досліджуваними групами;*

 # p < 0,05 — вірогідна різниця між групами хворих на ДЕ.

Таблиця 3

Показники імунної системи у хворих на ДЕ залежно від отриманої дози опромінення (M ± m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Групи хворих на ДЕ, залежно від отриманої дози опромінення		
		Не визначена (n = 26)	< 20 бер (n = 36)	21—60 бер (n = 18)
CD3, %	64,01 ± 2,10	39,96 ± 2,93*	40,00 ± 2,,57*	41,83 ± 3,20*
CD4, %	39,60 ± 2,31	27,50 ± 2,04*	27,86 ± 1,72*	28,38 ± 2,17*
CD8, %	21,02 ± 1,70	11,73 ± 1,45*	12,11 ± 1,54*	12,22 ± 1,92*
CD4/CD8	1,88 ± 0,28	2,32 ± 0,19*	2,30 ± 0,25*	2,34 ± 0,23*
CD16, %	14,01 ± 1,46	9,50 ± 1,10*	9,72 ± 1,00*	9,94 ± 1,10*
CD22, %	23,00 ± 1,71	10,65 ± 1,12*	9,80 ± 1,14*	10,11 ± 1,13*
ЦІК, ум. од.	198,05 ± 46,23	285,57 ± 93,69*	301,22 ± 121,92*	320,77 ± 116,06*#
Ig G, г/л	10,32 ± 1,37	9,20 ± 1,71*	9,57 ± 1,78*	9,14 ± 1,47*
Ig A, г/л	1,83 ± 0,49	3,02 ± 0,99*	2,68 ± 0,81*	2,27 ± 1,17*#
Ig M, г/л	1,46 ± 0,68	1,69 ± 0,74*	1,96 ± 0,94*	2,15 ± 0,92 *#

** p < 0,01 — вірогідна різниця між контрольною та досліджуваними групами;*

 # p < 0,05 — вірогідна різниця між групами хворих на ДЕ.

Показники імунної системи у трьох досліджуваних групах наведено в табл. 3.

Незалежно від дози в усіх групах порівняно з контролем підтверджено достовірне пригнічення клітинної ланки імунітету. Найнижчі показники були у групі хворих, які отримали дозу до 20 бер. Таку ж тенденцію виявлено і за результатами визначення субпопуляцій лімфоцитів CD16, CD22. Однак зазначені зміни не були статистично достовірними (p > 0,05).

Концентрація ЦІК зростала у міру наростання сумарної дози опромінення, досягнувши достовірної різниці не лише з контрольною групою, а й між показниками групи з невизначеною дозою та дозою 21—60 бер.

Дослідження показників гуморальної ланки імунітету продемонструвало, що рівень IgG у всіх групах був достовірно нижчим за контрольний показник, мінімальне його значення було при дозі 21—60 бер. Концентрація IgA та IgM була вищою за контрольні показники, але IgA — зменшувалася в міру наростання отриманої дози, а IgM, навпаки, — наростала.

Для детальнішого аналізу рівня імуноглобулінів у крові хворих на ДЕ, які зазнали низькодозової радіонуклідної контамінації, ми обчислили відсоток хворих із підвищеним, зниженим та нормальним рівнем імуноглобулінів у кожній групі. У групі хворих, у яких не було даних щодо сумарної дози опромінення, підвищений рівень IgA виявлено у 83,3 %, IgM — у 54,2 % пацієнтів, тоді як низький вміст IgG — у 70,8 %. Серед пацієнтів цієї групи не було жодного з рівнем IgA в межах норми.

У групі хворих з дозою до 20 бер виявлено таку саму тенденцію: підвищений рівень IgM — у 52,8 %, IgA — у 77,8 %, низький вміст IgG — у 58,3 %.

Серед пацієнтів з ДЕ, які отримали дозу від 21 до 60 бер, хворих з низьким рівнем IgG та IgA було найбільше — відповідно 77,8 та 44,5 %.

Таким чином, найбільша частка хворих з нижчими за норму рівнями IgG та IgA була у групі з найбільшою дозою опромінення, IgM — у групі з дозою до 20 бер, з підвищеним порівняно з контролем вмістом IgA — у групі без визначеної дози, IgM — при дозі 21—60 бер.

Наступним етапом нашої роботи було дослідження особливостей окремих параметрів імунної системи у хворих на ДЕ залежно від клінічної картини. У групі обстежених пацієнтів 16 (20 %) перенесли мозковий інсульт. За цією ознакою було сформовано дві групи: перша — ДЕ без інсульту (64 випадки) та друга — ДЕ з інсультом (16).

У хворих обох груп показники субпопуляцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16 були нижчими за норму, але вірогідної різниці між групами ми не зафіксували. Дещо нижчим було значення CD22 у другій групі, проте рівня вірогідної різниці воно не досягнуло (p > 0,05).

У разі перенесеного інсульту, що зумовлює пошкодження гематоенцефалічного бар'єру і активацію антитілоутворення, концентрація ЦІК, як і очікували, була підвищеною (p < 0,05). Виявлено кореляційну залежність між вмістом ЦІК та МСМ280 (r = +0,85), ЦІК та МСМ254 (r = +0,58), ЦІК та дозою опромінення (r = +0,41).

Рівень IgG в обох групах був однаковим. У хворих, які перенесли інсульт, концентрація IgM була вищою не лише порівняно з контролем (p < 0,05), а і з групою, де прогресування захворювання не супроводжувалося гострою мозковою катастрофою.

Рівень IgA в обох групах був вищим за контроль, проте максимального підвищення цей показник досягнув у пацієнтів другої групи.

У пацієнтів, які перенесли інсульт, встановлено кореляційну залежність між такими показниками: IgG та MCM254 ($r = -0,73$), IgG та MCM280 ($r = -0,66$), що може свідчити про один із механізмів пригнічення синтезу імуноглобулінів у цих пацієнтів. Також виявлено пряму залежність ($r = +0,50$) між рівнями IgG та супероксиддисмутази і обернену — між вмістом CD4 та дозою опромінення ($r = -0,50$). За іншими показниками вірогідних залежностей не виявлено.

Таким чином, за умови перенесеного мозкового інсульту у хворих на ДЕ, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, підвищувався рівень ЦІК та IgA.

Ще одним чинником, який формує варіант перебігу ДЕ, а також спричиняє прогресування захворювання, є наявність церебрально-судинних та вегетативно-судинно-вісцеральних кризів. За цією ознакою було виділено групу з 34 (42,5 %) пацієнтів з кризовим перебігом ДЕ та групу порівняння, до якої ввійшли решта пацієнтів. Кризовий перебіг захворювання супроводжувався менш вираженим пригніченням клітинної ланки імунітету, що підтверджується вищими ($p > 0,05$), ніж у групі порівняння, значеннями субпопуляцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8. У той же час рівень CD22 в обох групах практично не відрізнявся.

Вміст ЦІК, за умови наявності кризів, був вищим на 50,03 ум. од., причому різниця мала вірогідний характер ($p < 0,05$).

Дослідження гуморальної ланки імунітету засвідчили менше пригнічення продукції IgG та меншу активацію продукції IgA. Лише значення IgM були вищими за такі групи порівняння ($p < 0,05$).

Ураховуючи домінування в клінічній картині кризів переважно симпатоадреналового спрямування, можна припустити більшу активність симпатичного відділу вегетативної системи і, як наслідок, — підвищення захисних функцій організму.

Для детального аналізу індивідуальних коливань рівня імуноглобулінів M, G, A в групах хворих на ДЕ II стадії та ДЕ III стадії ми обрахували відсоток хворих з підвищеними, зниженими та нормальними показниками.

Найменша кількість пацієнтів з рівнем досліджуваних імуноглобулінів у межах норми була у групі з ДЕ III стадії, у якій хворих з показниками IgA та IgG у межах норми не було.

Коливання рівня IgA не мали достовірного характеру:

- 75,5 % хворих з підвищеним рівнем — при ДЕ II стадії проти 80 % — при ДЕ III стадії;
- 23 % хворих із зниженим рівнем при ДЕ II стадії проти 20 % — при ДЕ III стадії.

Частка хворих з рівнем IgG нижче за норму була більшою (80 %) у групі з ДЕ III стадії, ніж у групі з ДЕ II стадії (63 %), і навпаки з рівнем IgG у межах норми — більшою у пацієнтів з ДЕ II стадії (23 %), ніж з ДЕ III стадії (6,7 %).

У групі хворих на ДЕ III стадії частка пацієнтів із зниженими показниками IgM була більшою, ніж при ДЕ II стадії, — відповідно 40 і 35 %, також була більшою частка пацієнтів з високими значеннями IgM — відповідно 60 і 55 %. Хворих з показником IgM у межах нормальних значень у групі з ДЕ III стадії не було (порівняно з 10 % — у пацієнтів з ДЕ II стадії).

Таким чином, прогресування ДЕ у хворих, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, супроводжувалося зниженням продукції імуноглобулінів класів G та M.

У міру прогресування ДЕ у хворих, які зазнали низькодозової радіонуклідної контамінації, відбувається зменшення варіабельності індивідуальних імунограм. У хворих на ДЕ II стадії нами виявлено 12 варіантів рівнів імуноглобулінів різних класів, у хворих на ДЕ III стадії — лише 6. Найчастіше при ДЕ в стадії субкомпенсації мали місце такі поєднання (Ig– (нижче за норму), Ig+ (вище за норму), Ig (норма)):

IgG–/IgA+/IgM– — у 16,9 %;
IgG–/IgA+/IgM — у 16,9 %;
IgG–/IgA+/IgM+ — у 13,8 %;
IgG–/IgA–/IgM+ — у 10,7 %.

При ДЕ в стадії декомпенсації домінували (40 %) пацієнти з низькими значеннями IgG та IgM та підвищеними — IgA.

У пацієнтів обох груп найчисленнішими були варіанти з поєднанням низького рівня IgG на тлі підвищення продукції IgA з різними коливаннями рівня IgM.

Висновки

У результаті проведеного дослідження у хворих на ДЕ, які отримали малі дози іонізуючого опромінення, встановлено пригнічення Т-клітинної ланки імунологічного захисту та синтезу IgG на тлі підвищення деяких показників гуморальної ланки (IgA, IgM). Зазначені зміни поглиблювалися у разі наростання явищ ендотоксемії та сумарної дози опромінення 21—60 бер.

Отримані дані підтвердили деяку активацію імунологічного захисту у хворих з кризовим перебігом захворювання і, навпаки, пригнічення — у пацієнтів з поглибленням неврологічного дефіциту.

Оцінка імунологічного статусу не тільки дала змогу виявити особливості порушень клітинного й гуморального імунітету, а й продемонструвала їхній вплив на динаміку захворювання, що в подальшому, можливо, сприятиме поліпшенню прогнозування перебігу хвороби і своєчасній корекції лікування.

Література

1. Базика Д.А., Голярник Н.А., Бєляєва Н.В. Нейро-імунні механізми ранніх та віддалених ефектів опромінення // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / О.Ф. Возіанов, В.Г. Бебешко, Д.А. Базика (ред.).— К.: ДІА, 2007.— С. 271—286.
2. Захараш М.П., Яненко В.М., Іванова Н.В. та ін. Дослідження характеру впливу радіації на гематологічні і імунні параметри та оцінка ефективності застосування сорбентів, радіопротекторів і інших засобів у ВС-УЛНЧК // Междунар. конф. «Пятнадцать лет Чернобыльской катастрофы: Опыт преодоления»: Сб. тез.— К., 2001.— С. 3—39.
3. Зозуля Ю.П., Лісяний М.І. Нейрогенний імунодефіцит при вогнищевих ураженнях головного мозку та його клінічне значення // Журн. АМН України.— 1998.— Т. 4, № 1.— С. 44—63.
4. Лисяный Н.И., Любич Л.Д. Роль нейроиммунных реакций в развитии послерадиационной энцефалопатии при воздействии малых доз ионизирующей радиации // Междунар. журн. рад. мед.— 2001.— № 3—4.— С. 225.
5. Любич Л.Д. Нейро-автоімунні реакції при дії малих доз опромінення на організм: Автореф. дис. …канд. біол. наук: 14.03.08 / Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. — К., 2000. — 19 с.
6. Орадовская И.В., Лейко И.А., Оприщенко М.А. Анализ состояния здоровья и иммунного статуса лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Междунар. журн. радиац. мед.— 2001.— № 3—4.— С. 257.
7. Пирогова Е.А., Бузунов В.А., Репин В.С. и др. Эпидемиологические исследования неопухолевой заболеваемости взрослого населения, эвакуированного из г. Припять и 30-километровой зоны // Междунар. журн. радиац. мед.: Спец. выпуск.— 2001.— Т. 3, № 1—2.— С. 270.
8. Подаваленко А.П., Чумаченко Т.А., Резніков А.П. та ін. Стан специфічного імунітету у дітей після Чорнобильської катастрофи // Довкілля та здоров'я.— 2005.— Жовтень-грудень.— С. 6—8.
9. Степаненко І.В., Лихачова Т.А., Попова І.Ю. та ін. Клініко-імунологічні порушення при дисциркуляційній енцефалопатії / Матеріали першого Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (14 — 15 вересня 2006 р).— С. 68—69.
10. Чумак А.А. Иммунная система пострадавших «чернобыльцев» в отдаленный послеаварийный период — диагностика недостаточности и подходы к коррекции // Междунар. журн. радиац. мед.— 2001.— № 3—4.— С. 400.
11. Чумак А.А., Базыка Д.А., Коваленко А.Н. и др. Иммунологические эффекты у реконвалесцентов острой лучевой болезни — результаты тринадцатилетнего мониторинга // Междунар. мед. журн.— 2005.— № 1 (5).— С. 40—41.

А. АЛЬ ХАШИМ

Особенности системы иммунной защиты у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения

Цель — исследовать роль иммунных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), подвергшихся воздействию ионизирующего излучения вследствие аварии на ЧАЭС.

Материалы и методы. Проведено исследование основных показателей клеточного (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) и гуморального иммунитета (IgG, IgA, IgM, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)) у 80 больных с ДЭ, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. Учитывали наличие сопутствующей патологии внутренних органов, уровень эндотоксемии, полученную дозу облучения, инсульт в анамнезе, стадию и вариант течения заболевания.

Результаты. У больных ДЭ параметры клеточного иммунитета были ниже контрольных, а показатели гуморального звена — превышали их. Это может свидетельствовать о нарушении кооперативных связей между клетками и быть следствием дисфункциональных и дисрегуляторных нарушений иммунного статуса. Нарастание явлений эндотоксемии сопровождалось тенденцией к уменьшению концентрации CD3, CD4, CD8, повышением содержания ЦИК и активацией продукции IgA и IgM. Концентрация ЦИК возрастала по мере нарастания суммарной дозы облучения, а уровень IgG, наоборот, уменьшался. Содержание иммуноглобулинов А и М было выше контрольных показателей, но изменялось в зависимости от полученной дозы (IgA — уменьшалось по мере нарастания последней, а IgM, наоборот, — увеличивалось).

Выводы. У больных ДЭ, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего облучения, установлено угнетение Т-клеточного звена иммунной защиты и синтеза IgG на фоне повышения некоторых показателей гуморального звена (IgA, IgM). Указанные изменения усиливались в случае нарастания явлений эндотоксемии и суммарной дозы облучения 21—60 бэр. Полученные данные подтвердили некоторую активацию иммунологической защиты у больных с кризисным течением заболевания и, наоборот, угнетение — у пациентов с углублением неврологического дефицита.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, иммунная защита, малые дозы ионизирующего облучения.

A. AL HASHIM

Peculiarities of immune defense system in patients with dyscirculative encephalopathy exposed to ionizing radiation

The aim – to investigate the role of immune changes in patients with dyscirculative encephalopathy (DE), exposed to low doses of ionizing radiation due to the Chernobyl accident.

Methods and subjects. The main parameters of cellular (CD3, CD4, SD8, SD16, SD22) and humoral immunity (IgG, IgA, IgM, CIC) were studied in 80 patients with DE, exposed to ionizing radiation due to the accident in Chernobyl, taking into consideration the concomitant pathology of internal organs, the level of endotoxemia, received dose of radiation, previous history of stroke, and the stage of the disease.

Results. In patients with DE parameters of cellular immunity were lower than control, the parameters of humoral immunity were higher compared with control. It indicates a violation of cooperative connections between the cells and can be a result of dysfunctional and dysregulatory disorders of immune status. Increased endotoxemia was accompanied by a tendency to reduce concentration of CD3, CD4, CD8, the increased level of CIC and activation of products IgA and IgM. The concentration of CIC increased with the extent of total radiation dose, and the level of immunoglobulin G, by contrast, decreased. The content of immunoglobulins A and M was higher than the control, but depended on the received radiation dose (IgA – decreased with the growth of the latter, IgM on the contrary, increased).

Conclusions. In patients with DE, exposed to low doses of ionizing radiation, the inhibition of T-cell level of immune protection and synthesis of IgG on the background of increased level of some indicators of humoral (IgA, IgM)immunity have been evidenced. These changes increased in cases of endotoxemia and at total dose of irradiation of 21–60 Ber. Received data confirmed the activation of some immune protection in patients with critical course of the disease, and, depression was observed with a worsening of neurological deficit.

Key words: dyscirculative encephalopathy, immune defense, small doses of ionizing radiation.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 67—72.

УДК 616.37-002-036.12-073.7: (616.8+616.74)

Е.А. СТАТИНОВА [1], Е.С. КОЧКАРЕВА [1], Я.А. ГОНЧАРОВА [1,2]

[1] Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького

[2] ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины», Донецк

Электронейромиографические показатели у больных хроническим панкреатитом

Цель — выявить изменения периферической нервной системы при помощи электронейромиографии у больных хроническим панкреатитом и установить корреляционные связи между биохимическими и электрофизиологическими показателями.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-неврологическое и электронейромиографическое обследование 20 больных хроническим панкреатитом (ХП). Средний возраст пациентов составил (51 ± 7,3) года. Диагноз ХП устанавливал врач-гастроэнтеролог. В контрольную группу вошли 20 здоровых лиц.

Результаты. У 90 % больных ХП выявлены клинические признаки полиневропатии. При проведении электронейромиографии у всех обследованных пациентов с высоким уровнем достоверности обнаружено снижение средних показателей амплитуды М-ответа, скорости проведения возбуждения и увеличение длительности резидуальной латентности. Выявлена сильная корреляционная зависимость между уровнем глюкозы и амилазы в крови и электрофизиологическими показателями.

Выводы. Клинические проявления полиневропатии имеют место у 90 % больных ХП. При проведении электронейромиографии у всех обследованных пациентов выявлено поражение периферических нервов с формированием смешанной аксонально-демиелинизирующей формы полиневропатии.

Ключевые слова: хронический панкреатит, полиневропатия, электронейромиография.

Хронический панкреатит (ХП) вследствие распространенности, роста заболеваемости и частоты утраты трудоспособности представляет собой серьезную социальную и медицинскую проблему. Так, в структуре патологии органов пищеварительного тракта доля ХП составляет от 5,1 до 9 %, а в общей клинической практике — от 0,2 до 0,6 % [1, 7, 9]. Сохраняется общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, обусловленная ростом распространенности ХП не только среди взрослого населения (27,4—50,0 случаев на 100 тыс. населения), но и среди лиц молодого возраста. Больные ХП составляют 1/4 всех пациентов гастроэнтерологических кабинетов поликлиник, в специализированных стационарах занимают до 12 % коек [1, 6, 8].

Патогенез неврологических нарушений у больных ХП достаточно сложен и мало изучен. На начальном этапе (1—5 лет) ХП протекает в виде обострений и носит гиперферментный характер, при котором наблюдают феномен «уклонения» ферментов в кровь [5]. В патогенезе этого феномена ведущим фактором является повышение давления в протоковой системе с активацией ферментов в поджелудочной железе и аутолизом. Попадание активированных энзимов в кровь приводит к деструктивным изменениям в других органах и тканях: почках, легких, центральной и периферической нервной системе. На этапе развернутой клиники (5—10 лет) ХП характеризуется необратимыми гистологическими изменениями органа, которые прогрессируют и приводят к уменьшению экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы. При экзокринной недостаточности поджелудочной железы развивается дефицит панкреатических ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки, вследствие чего по механизму обратной связи стимулируется продукция панкреозимина дуоденальной слизистой, который, в свою очередь, повышает панкреатическую секрецию. В условиях ХП это способствует усугублению аутолиза, воспалительно-деструктивных изменений

Стаття надійшла до редакції 12 жовтня 2010 р.

Статінова Олена Анатоліївна, д. мед. н., доцент, зав. кафедри
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 29/129. Тел. (622) 95-62-89

ткани поджелудочной железы. Часто у больных ХП наблюдают поражение панкреатических островков, приводящее к явлениям гипоинсулинизма и возникновению гипергликемии. Избыток глюкозы трансформируется во фруктозу и сорбитол, при накоплении которых в нервной ткани происходит повреждение шванновских клеток, и как следствие, развивается полиневропатия [1, 8, 10]. Через 10—15 лет от начала болезни в большинстве случаев развиваются различные осложнения, среди которых неврологические нарушения занимают одно из ведущих мест [3, 4, 11].

Цель исследования — выявить изменения периферической нервной системы при помощи электронейромиографии у больных хроническим панкреатитом и установить корреляционные связи между биохимическими и электрофизиологическими показателями.

Материалы и методы

Обследовано 20 пациентов с ХП, которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Донецкого областного клинического территориального объединения. Диагноз ХП устанавливал врач-гастроэнтеролог. Средний возраст пациентов составил (51 ± 7,3) года, из них мужчин было 10 (50 %), женщин — 10 (50 %). Длительность ХП составила от 1 до 20 лет. В контрольную группу вошли 20 здоровых лиц.

Для объективизации полиневропатии, обусловленной ХП, проведено комплексное клинико-неврологическое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, определение чувствительных и двигательных нарушений, а также инструментальное обследование с использованием электронейромиографии (ЭНМГ). Для объективизации субъективных жалоб пациентов и оценки степени выраженности клинических проявлений полиневропатии применяли Мичиганский опросник для скрининга невропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), шкалу невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score Low Limbs, NISLL), шкалу неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS). Оценку по шкалам NISLL и MNSI более 2 баллов расценивали как наличие клинических проявлений полиневропатии, что свидетельствовало о возможности инструментального подтверждения диагноза. Выраженность полиневропатии оценивали по шкале NSS. Максимальное значение показателя шкалы NSS составляет 9 баллов, при умеренной полиневропатии показатель равен 3—4 баллам, при выраженной — 5—6 баллам, при тяжелой — 7—9 баллам.

ЭНМГ проводили на 2-канальном нейросенсомиографе (профессиональная версия) фирмы «Нейро-Софт». Стандартное исследование периферической нервной системы осуществляли по методике С.Г. Николаева, 2003 [2]. Оценивали скорость проведения возбуждения (СПВ), амплитуду М-ответа при стимуляции в дистальной точке (измерение от изолинии до негативного пика), порог раздражения и резидуальную латентность (РЛ) в *n. ulnaris*, *n. medianus*, *n. peroneus* и *n. tibialis*.

У всех больных ХП изучали уровень панкреатической амилазы и глюкозы в крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных методик оценки различий в сравниваемых группах с помощью непараметрических критериев и программ Statistica фирмы Stat Soft и Excel.

Результаты и обсуждение

При проведении комплексного неврологического обследования клинические признаки полиневропатии выявлены у 90 % больных. Практически все пациенты предъявляли жалобы на онемение, парестезии в конечностях: в нижних — 18 (90 %), в верхних и нижних — 14 (70 %), боль в ногах при ходьбе — 10 (50 %), чувство покалывания, жжения в конечностях — 12 (60 %) человек. При оценке показателей субъективных симптомов соматической невропатии по шкале NSS выявлено, что у 2 (10 %) пациентов количество баллов составило 2 (соответствует субклинической полиневропатии), у 10 (50 %) — 4 (умеренная полиневропатия), у 6 (30 %) — 6 (выраженная полиневропатия) и у 2 (10 %) больных — 0, что нами было расценено как отсутствие клинических признаков полиневропатий. Максимальное значение показателя не выявлено ни у одного из пациентов. По данным Мичиганского опросника для скрининга нейропатии и шкалы нейропатических нарушений, у 18 (90 %) пациентов с ХП показатель был более 2 баллов, что предполагало возможность клинико-инструментального подтверждения диагноза сенсомоторной нейропатии.

При проведении ЭНМГ у больных ХП во всех исследуемых нервах наблюдали снижение амплитуды М-ответа по сравнению с контрольной группой и минимально допустимой амплитуды при стимуляции в дистальной точке (табл. 1). Снижение амплитуды М-ответа относительно нормы в *n. ulnaris* наблюдали у 20 (100 %), в *n. medianus* — у 16 (80 %), в *n. tibialis* — у 14 (70 %) и в *n. peroneus* — у 18 (90 %) пациентов. При сравнении амплитуды М-ответа по всем исследуемым нервам в основной и контрольной группах установлен высокий уровень достоверности ($p < 0,001$). У 16 (80 %) пациентов М-ответ вызывался при значении стимула 20 мА и выше, что свидетельствует о снижении сенсорной проводимости в исследуемых нервах.

Изучена РЛ, отражающая время прохождения импульса по терминалям аксонов. Увеличение времени РЛ относительно нормативных показателей выявлено у 13 (65 %) пациентов по *n. ulnaris*,

Таблица 1

Показатели амплитуды М-ответа мышц при стимуляции в дистальной точке, мВ

Стимулируемый нерв	Пациенты с ХП	Контрольная группа	p *	Норма
N. ulnaris	2,4 ± 1,1	7,3 ± 1,1	0,000119	> 6
N. medianus	3,1 ± 1,4	4,1 ± 0,7	0,000668	> 3,5
N. tibialis	2,6 ± 1,66	4,2 ± 0,88	0,000011	> 3
N. peroneus	1,7 ± 0,8	3,9 ± 0,57	0,000012	> 3

** U-критерий Манна — Уитни.*

у 14 (70 %) — по *n. medianus*, у 16 (80 %) — по *n. tibialis*, и у 19 (95 %) — по *n. peroneus*. Установлен высокий уровень достоверности различий показателя РЛ ($p < 0,001$) между пациентами основной и контрольной групп (табл. 2). Выявленное нами повышение длительности РЛ характерно для терминальных полиневропатий, обусловленных хронической интоксикацией.

По данным литературы, средняя СПВ зависит от степени миелинизации и толщины аксона. Установлено, что чем больше диаметр аксона и более миелинизировано волокно, тем выше СПВ. Как известно, при повреждении миелиновой оболочки нерва нарушается сальтаторное проведение импульса по аксону, в результате чего происходит снижение СПВ как по моторным, так и по сенсорным волокнам. Выявлено снижение показателей: по *n. ulnaris* у 7 (35 %) пациентов, по *n. medianus* — у 12 (60 %), по *n. tibialis* — у 16 (80 %), и по *n. peroneus* — у 14 (70 %). Различия в СПВ по всем исследуемым нервам между основной и контрольной группами в нашем исследовании были статистически значимы (табл. 3).

Изучена взаимосвязь показателей ЭНМГ и содержания амилазы и глюкозы в крови. Результаты анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена представлены в табл. 4.

Для всех исследуемых нервов выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между амплитудой М-ответа и уровнем амилазы в крови. Это дает основание предположить, что амилаза играет важную роль в формировании аксонального характера поражения периферических нервов у больных ХП (рис. 1).

Таблица 2

Показатели РЛ периферических нервов у больных ХП, мс

Стимулируемый нерв	Пациенты с ХП	Контрольная группа	p *
N. ulnaris	2,4 ± 0,4	1,5 ± 0,2	0,000003
N. medianus	2,5 ± 0,9	2 ± 0,14	0,000394
N. tibialis	3,3 ± 1,0	2,4 ± 0,35	0,000885
N. peroneus	3 ± 0,8	2 ± 0,28	0,00006

** U-критерий Манна — Уитни.*

Таблица 3

СПВ по периферическим нервам у больных ХП, м/с

Стимулируемый нерв	Пациенты с ХП	Контрольная группа	p *
N. ulnaris	48 ± 11,6	60,8 ± 6,4	0,000119
N. medianus	47,3 ± 15,1	60,3 ± 7,5	0,000668
N. tibialis	38 ± 5,3	56 ± 5,3	0,00001
N. peroneus	42,7 ± 6,6	60,4 ± 6,2	0,00001

** U-критерий Манна — Уитни.*

Таблица 4

Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена r между показателями ЭНМГ и содержанием амилазы и глюкозы в крови у больных ХП

Показатель	Амилаза	Глюкоза
СПВ n. ulnaris	–0,366011	–0,379044
СПВ n. medianus	–0,353461	–0,287874
СПВ n. tibialis	–0,761835*	–0,670060*
СПВ n. peroneus	–0,741423*	–0,642616*
РЛ n. ulnaris	0,775232*	0,699015*
РЛ n. medianus	0,312985	0,243268
РЛ n. tibialis	0,389139	0,442430
РЛ n. peroneus	0,571953*	0,645962*
Амплитуда n. ulnaris	–0,758937*	–0,784214*
Амплитуда n. medianus	–0,582989*	–0,340916
Амплитуда n. tibialis	–0,533540*	–0,340082
Амплитуда n. peroneus	–0,732586*	–0,515851

** p < 0,05.*

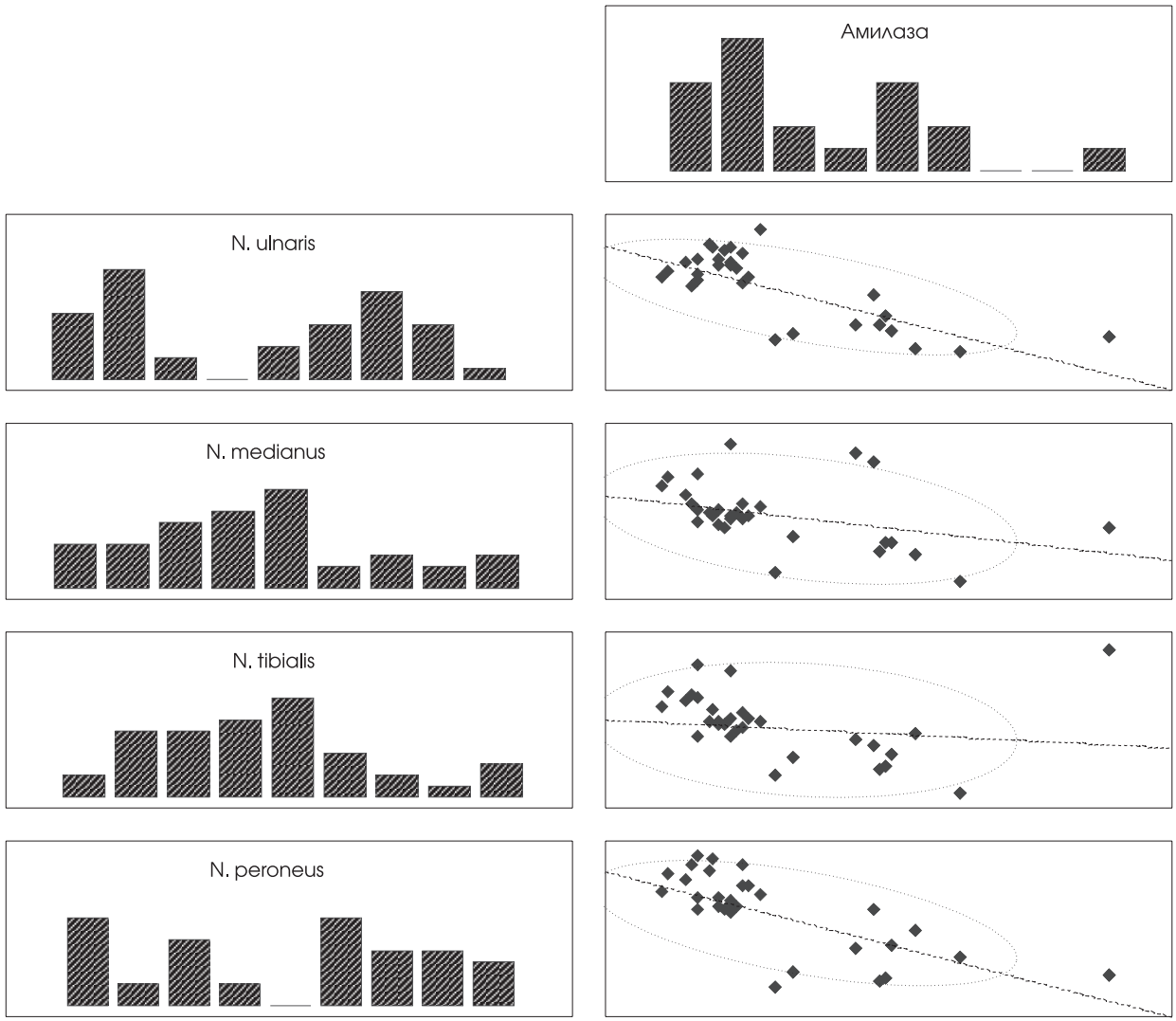


Рис. 1. *Диаграмма рассеяния корреляционных показателей уровня амилазы в крови и амплитуды М-ответа по всем исследуемым нервам*

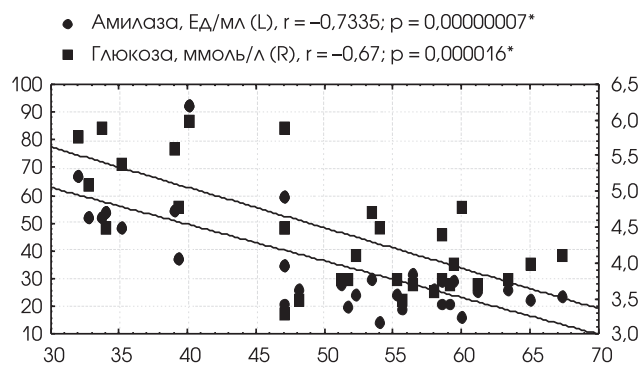


Рис. 2. *Диаграмма рассеяния показателей амилазы и глюкозы в крови в зависимости от СПВ n. tibialis*
** Ранговая корреляция Спирмена*

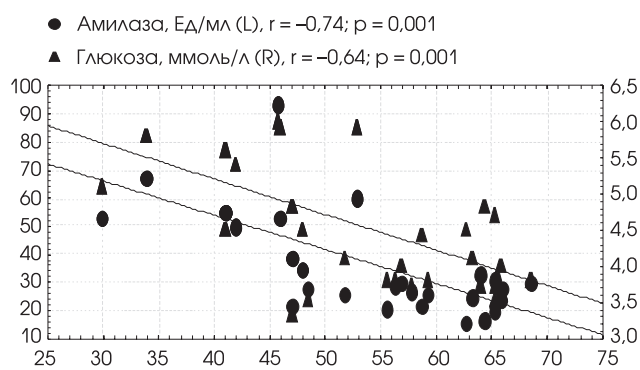


Рис. 3. *Диаграмма рассеяния показателей амилазы и глюкозы в крови в зависимости от СПВ n. peroneus*
** Ранговая корреляция Спирмена*

Изучены корреляционные связи между СПВ и уровнем амилазы и глюкозы в крови. Снижение СПВ у больных ХП по сравнению с контрольной группой выявлено по всем исследуемым нервам, однако связь между уровнем глюкозы и амилазы в крови и СПВ была установлена только в *n. tibialis* и *n. peroneus*, причем эта связь имела сильный отрицательный характер. Таким образом, можно предположить, что повышение уровня амилазы и глюкозы в крови оказывает повреждающее действие на миелиновую оболочку нерва, вызывая снижение СПВ (рис. 2 и 3).

При изучении взаимосвязи РЛ и уровня амилазы и глюкозы в крови выявлена прямая корреляционная зависимость сильной степени в *n. ulnaris* и средней — в *n. peroneus*. Вероятно, увеличение длительности РЛ с большой степенью достоверности происходит при повышении содержания глюкозы и амилазы в крови.

Выводы

При обследовании у 18 (90 %) пациентов с ХП выявлены клинические признаки периферической полиневропатии.

При проведении ЭНМГ у всех пациентов с клиническими проявлениями полиневропатии обнаружены функциональные изменения в периферических нервах: снижение амплитуды М-ответа; снижение СПВ в *n. tibialis* и *n. peroneus*; увеличение времени РЛ.

Функциональное исследование периферических нервов у больных с ХП выявило смешанную аксонально-демиелинизирующую форму невропатии с поражением как моторных, так и сенсорных волокон.

Обнаружена сильная корреляционная связь между уровнем амилазы и глюкозы в крови и данными ЭНМГ, что позволяет предположить выраженное повреждающее влияние гиперамилаземии и гипергликемии на периферические отделы нервной системы у пациентов с ХП.

Литература

1. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения / О.Н. Минушкин // Consilium medicum.— 2002.— Т. 4, № 1.— С. 27—34.
2. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии.— Иваново: Изд-во Иванов. гос. мед. акад., 2003.— 264 с.
3. Статинова Е.А. Особенности тревожно-депрессивных нарушений у больных хроническим панкреатитом / Е.А. Статинова, С.В. Селезнева, Е.С. Кочкарева // Питання експеримент. та клін. мед.— 2008.— Т. 2, вип. 12.— С. 219—225.
4. Статинова Е.А. Клинико-неврологическая характеристика поражения нервной системы у больных хроническим панкреатитом / Е.А. Статинова, Е.С. Кочкарева, С.В. Селезнева // Арх. клин. и экспер. мед.— 2010.— Т. 18, № 1.
5. Хазанов А.И. Хронический панкреатит, его течение и исходы / А.И. Хазанов, А.П. Васильев, В.Н. Спесивцев и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 4.— С. 24—30.
6. Ahmad S.A. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges / S.A. Ahmad, C. Wray, H.L. Rilo et al. // Curr. Probl. Surg.— 2006.— Vol. 43.— P. 127—288.
7. Chen W.X. Clinical manifestations of patients with chronic pancreatitis / W.X. Chen, W.F. Zhang, B. Li et al. // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.— 2006.— N 5.— P. 133—137.
8. Chronic pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy / Ed. by M.W. Buhler, H. Friess, W. Uhl, P. Malfertheiner.— Oxford: Blackwell Publishing Company, 2002.
9. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D.C. Whitcomb // Gastroenterology.— 2001.— Vol. 120.— P. 682—707.
10. Fagius J. Effect of aldose reductase inhibitor treatment in diabetic polyneuropathy / J. Fagius, S. Jameson // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1981.— Vol. 44.— P. 991—1001.
11. Finkelberg D.L. Autoimmune pancreatitis / D.L. Finkelberg, D. Sahani, V. Deshpande, W.R. Brugge // N. Engl. J. Med.— 2006.— Vol. 355.— P. 2670—2676.

О.А. СТАТІНОВА, О.С. КОЧКАРЬОВА, Я.А. ГОНЧАРОВА

Електронейроміографічні показники у хворих на хронічний панкреатит

Мета — виявити зміни периферичної нервової системи за допомогою електронейроміографії у хворих на хронічний панкреатит та встановити кореляційні зв'язки між біохімічними та електрофізіологічними показниками.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне та електронейроміографічне обстеження 20 хворих на хронічний панкреатит (ХП). Середній вік пацієнтів становив (51 ± 7,3) року. Діагноз ХП встановлював лікар-гастроентеролог. У контрольну группу ввійшли 20 здорових осіб.

Результати. У 90 % хворих на ХП виявлено клінічні ознаки поліневропатії. При проведенні електронейроміографії в усіх обстежених пацієнтів з високим рівнем достовірності було виявлено зниження середніх показників амплітуди М-відповіді, швидкості поширення збудження та збільшення тривалості резидуальної латентності. Виявлено тісну кореляційну залежність між рівнем глюкози та амілази в крові і електрофізіологічними показниками.

Висновки. Клінічні прояви поліневропатії мають місце у 90 % обстежених хворих на ХП. При проведенні електронейроміографії в усіх пацієнтів виявлено ураження периферичних нервів з формуванням змішаної аксонально-демієлінізуючої форми поліневропатії.

Ключові слова: хронічний панкреатит, поліневропатія, електронейроміографія.

Ye.A. STATINOVA, Ye.S. KOCHKAREVA, Ya.A. GONCHAROVA

The electroneuromyographic indexes in patients with chronic pancreatitis

The aim – to identify changes in the peripheral nervous system using electroneuromyography in patients with chronic pancreatitis and to establish correlations between biochemical and electrophysiological parameters.

Methods and subjects. The complex clinical neurological examination and electroneuromyographic in 20 patients with chronic pancreatitis has been performed. The average patient age was 51 ± 7.3 years. The diagnosis of chronic pancreatitis was established by a physician-gastroenterologist. The control group included 20 healthy people.

Results. Clinical signs of polyneuropathy were observed in 90% of patients with chronic pancreatitis identified. Eelectroneuromyography revealed that in all patients with a high level of confidence a reduction in average amplitude M – response, speed of excitation and increasing the duration of residual latency were observed. Strong correlation dependence between the level of glucose and amylase in blood and electro-physiological indexes have been established.

Conclusions. In 90 % of the inspected patients with chronic pancreatitis had clinical manifestations of polyneuropathy. It has been exposed, that the involvement of peripheral nerves and formation of the mixed axonal-demyelinating polyneuropathy form were observed.

Key words: chronic pancreatitis, polyneuropathy, electroneuromyography.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 73—80.

УДК 616-071+616-08+618.333+616.379-008.64

В.А. ГРИБ [1], М.М. ОСИПЧУК [2]

[1] Івано-Франківський національний медичний університет

[2] Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника

Застосування інтегрального показника електронейроміографічного тестування для оцінки функціонального стану периферійної нервової системи в динаміці лікування у хворих на цукровий діабет 2 типу

Мета — визначити ефективність застосування інтегрального показника (ІП) як маркера сумарної інформації електронейроміографічної (ЕНМГ) діагностики функціонального стану нервів верхніх та нижніх кінцівок для оцінки проведеного лікування у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ускладнений діабетичною дистальною симетричною поліневропатією (ДДСП).

Матеріали і методи. Обстежено 61 хворого на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП. 28 пацієнтів отримували базисну терапію (I група), 33 — аналогічне лікування і додатково антиоксидант церулоплазмін (II група). Оцінювали в динаміці ІП ЕНМГ-тестування периферійних нервів за допомогою комп'ютерного електроміографа «Нейро-ЭМГ-Микро» («Нейрософт», РФ). Побудову ІП здійснювали за допомогою факторного аналізу показників ЕНМГ.

Результати. Опрацьовували два ІП ЕНМГ-тестування, які включали параметри дослідження моторних та сенсорних нервів верхніх та нижніх кінцівок, а також F-хвилі великогомілкового та серединного нервів, і відображували сумарну інформацію про їхній функціональний стан у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП. Через 3 міс в обох клінічних групах спостерігали значущу динаміку обох ІП ЕНМГ-тестування периферичних нервів ($p < 0,05$). Через півроку після початку дослідження виявили стабілізацію ІП в II групі, а також вірогідну різницю з початковими значеннями показників ($p < 0,05$), на відміну від пацієнтів I групи, ІП ЕНМГ яких невірогідно відрізнялися від таких, отриманих до лікування ($p > 0,05$).

Висновки. Встановлено доцільність застосування церулоплазміну в комплексному лікуванні хворих на діабетичну поліневропатію, що дає змогу запобігти прогресуванню ДДСП із збереженням результатів терапії за даними ІП ЕНМГ-тестування протягом 6 міс, після чого рекомендується повторити курс лікування.

Ключові слова: діабетична поліневропатія, цукровий діабет 2 типу, електронейроміографія, церулоплазмін.

Електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження периферійних нервів є найбільш чутливим, об'єктивним методом оцінки ступеня ураження нервових волокон у хворих на цукровий діабет (ЦД) [7]. Для оцінки ефективності лікування за даними електрофізіологічного дослідження периферійних нервів здебільшого використовують такі показники, як максимальна амплітуда потенціалу дії (ПД) м'язових відповідей (М-відповідей) на стимуляцію відповідного рухового нерва, амплітуда ПД сенсорних і змішаних нервів та швидкість поширення збудження (ШПЗ) нервами в їх дистальних відділах, а для оцінки стану проксимального відділу нервів аналізують показники F-хвилі [4, 6, 7]. Крім амплітуди, аналізують площу і тривалість М-відповіді на стимуляцію нерва, термінальну та резидуальну латентність.

Загальноприйнято, що зниження амплітуди М-відповідей є ознакою ураження аксона, але якщо враховувати інші параметри ЕНМГ, то можлива інша інтерпретація даних. Так, зниження амплітуди М-відповідей може відбуватися і при зменшен-

Стаття надійшла до редакції 26 жовтня 2010 р.

Гриб Вікторія Анатоліївна, к. мед. н., доцент кафедри
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Незалежності, 97/29
Тел. (34) 250-36-86, факс 252-81-19. E-mail: gmne@ukr.net

ні невральної провідності повільнопровідними нервовими волокнами, що спричиняє більше запізнювання імпульсів по них, при цьому формується М-відповідь з подовженою тривалістю без зміни площі при порівнянні двох М-відповідей, отриманих при стимуляції в дистальній та проксимальній точках. А власне саме зниження ШПЗ у поєднанні із збереженням тривалості М-відповіді характерне для ураження швидкопровідних волокон, яке опосередковано свідчить, що триває процес демієлінізації.

При втраті (зменшенні) збудливості мотонейронів без порушення провідності по аксонах відбувається скорочення тривалості М-відповіді на стимуляцію в дистальній точці порівняно з М-відповідями на стимуляцію в проксимальній точці [4]. Таким чином, динаміка значень цих додаткових параметрів при проведенні лікування може вплинути на оцінку результатів терапії, при цьому вірогідних змін амплітуди М-відповідей, ПД нервів при стимуляції в їх дистальних точках, а також ШПЗ може і не спостерігатися. Окрім того, досить незручно в наукових роботах презентувати велику кількість значень, оскільки для вірогідності отриманих результатів необхідно аналізувати показники всіх досліджуваних нервів, отримані в динаміці лікування. Тому виникає потреба у конвертації численних електрофізіологічних даних в інтегральний показник (ІП), який дає змогу підсумовувати і відображувати всі аспекти функціонального стану периферичної нервової системи. Тим більше що науковці вже давно ведуть пошук універсального ІП функціонального стану нервових волокон, що дало б можливість об'єднати всі характеристики при дослідженні нервів нижніх та верхніх кінцівок, оцінити як ступінь тяжкості поліневропатії, так і стан периферичних нервів у динаміці лікування [4, 8, 9].

Мета роботи — визначити ефективність застосування ІП як маркера сумарної інформації даних ЕНМГ-діагностики функціонального стану нервів верхніх та нижніх кінцівок для оцінки проведеного лікування у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений діабетичною дистальною симетричною поліневропатією (ДДСП).

Матеріали і методи

Обстежено 61 хворого на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, які перебували на лікуванні в Івано-Франківській обласній клінічній лікарні. Серед обстежених було 36 чоловіків та 25 жінок (середній вік становив (54,05 ± 1,58) року, середня тривалість діабету — (9,42 ± 0,89) року). Всі хворі дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

ЕНМГ-дослідження периферичних нервів нижніх та верхніх кінцівок здійснювали на комп'ютерному двоканальному електронейроміографі «Нейро-ЭМГ-Микро» («Нейрософт», РФ) за загальноприйнятою методикою. Досліджували рухові (малогомілкові, великогомілкові, серединні) та сенсорні (поверхневі малогомілкові, литкові та серединні) нерви. Вивчали такі показники: амплітуду потенціалів максимальної рухової відповіді на стимуляцію нерва в дистальній (АМд) та проксимальній точках (АМп) (мВ), тривалість (мс) та площу М-відповіді на стимуляцію нерва в двох точках, кінцеву латентність (КЛ) та резидуальну латентність (РЛ) (мс), ШПЗ еферентними нервами ($ШПЗ_E$) (м/с). Для оцінки стану сенсорних нервів вивчали амплітуду ПД (мкВ) та ШПЗ аферентними волокнами ($ШПЗ_A$) (м/с). Додатково аналізували параметри F-хвилі великогомілкових та серединних нервів, що характеризує стан їхніх проксимальних відділів: мінімальну латентність (мс), середню амплітуду (мкВ), середню швидкість за розрахунком по F-хвилі (м/с).

Контрольну групу становили 30 практично здорових людей відповідного віку без ЦД.

Базисна терапія хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, включала дієту № 9, цукрознижувальні середники (метформін або/і препарати сульфонілсечовини, або/і інсулін), гіпотензивні засоби (у 52 (81,3 %) хворих), статини (у 46 (71,96 %)), Діаліпон (600 мг/добу довенно № 10), Мільгаму (2,0 мл внутрішньом'язово № 10). Препарати габапентину отримував 41 (64 %) пацієнт з больовим синдромом (300—600 мг/добу). Діаліпон і Мільгаму хворі приймали орально ще протягом 6 тиж після виписки. Методом простої рандомізації пацієнтів було розподілено на дві групи. В I групу ввійшло 28 хворих, які отримували тільки базисну терапію, у II — 33, яким на тлі базисної терапії з виключенням Діаліпону до компенсації глікемії було призначено церулоплазмін у дозі 100 мг/добу у 200 мл 0,9 % хлориду натрію довенно (30 крапель/хв) через день (5 введень), а після нормалізації глікемії Діаліпон призначали за схемою.

Сформовані групи не відрізнялися за розподілом статей, тривалістю захворювання, середньою масою тіла.

Обстеження проводили до лікування, через 3 та 6 міс.

Церулоплазмін — мідьвмісна оксидаза, яка належить до α_2-глобулінової фракції плазми крові людини, є основним представником ферментативної ланки антиоксидантної системи плазми, знешкоджує до 50 % вільних радикалів у сироватці крові. На сьогодні виявлено ще додаткові його функції: транспорт міді; участь у метаболізмі заліза з інгібуванням Fe^{2+}-залежного перекисного окиснення ліпідів і утворення ОН з H_2O_2; участь у реакціях гострої фази; регуляція біогенних амінів в організмі; дезінтоксикаційні антиліпідні впливи. Фармакологічна дія церулоплазміну максимально наближена до фізіологічної [5].

Статистичну обробку виконано з використанням пакета Statistica. Дані проаналізовано з допо-

могою методів описової статистики. Проведено факторний аналіз показників ЕНМГ з графічним представленням результатів. Аналіз динаміки показників у кожній групі проводили за допомогою парного критерію Вілкоксона для дослідження значущості відмінностей у зв'язаних вибірках. Вірогідність міжгрупових відмінностей визначали за критерієм Манна — Уїтні. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості p = 0,05.

Результати та обговорення

Усі параметри ЕНМГ-тестування периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, відрізнялися від норми ($p < 0,05$), вірогідних міжгрупових відмінностей щодо вивчених характеристик не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 1—4).

В I групі через 3 міс після початку лікування відзначали вірогідну динаміку показників ШПЗ афферентними нервами, литковим ($p = 0,048$), поверх-

Таблиця 1

Динаміка показників ЕНМГ-дослідження периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, в I групі (n = 28; M ± m)

Термін обстеження	Амплітуда М-відповіді, мВ	РЛ, мс	$ШПЗ_E$, м/с	ПД, мкВ	$ШПЗ_A$, м/с
	Рухові нерви			Чутливі нерви	
	Малогомілковий нерв			Литковий нерв	
Контрольна група	6,07 ± 0,43	1,93 ± 0,04	47,93 ± 0,62	8,85 ± 0,50	50,39 ± 1,24
До лікування	2,96 ± 0,2*	3,60 ± 0,07*	38,04 ± 0,76*	2,31 ± 0,18*	31,10 ± 1,07*
Через 3 міс	3,05 ± 0,28*	3,38 ± 0,07*	39,50 ± 0,69*	2,57 ± 0,20*	34,19 ± 1,09* p = 0,048
Через 6 міс	3,00 ± 0,27*	3,48 ± 0,06*	39,00 ± 0,70*	2,47 ± 0,19*	33,27 ± 1,11*
	Великогомілковий нерв			Поверхневий малогомілковий нерв	
Контрольна група	6,87 ± 0,40	1,97 ± 0,04	45,32 ± 0,61	8,15 ± 0,39	50,39 ± 1,23
До лікування	3,25 ± 0,22*	3,66 ± 0,09*	38,81 ± 0,56*	2,26 ± 0,18*	30,04 ± 1,05*
Через 3 міс	3,32 ± 0,22*	3,48 ± 0,09*	39,98 ± 0,57*	2,58 ± 0,19*	33,21 ± 1,08* p = 0,047
Через 6 міс	3,30 ± 0,22*	3,57 ± 0,09*	39,40 ± 0,57*	2,44 ± 0,18*	32,63 ± 1,06*
	Серединний нерв (моторні волокна)			Серединний нерв (сенсорні волокна)	
Контрольна група	8,10 ± 0,45	2,04 ± 0,03	50,99 ± 0,74	9,25 ± 0,86	51,03 ± 0,95
До лікування	5,29 ± 0,34*	3,06 ± 0,10*	48,57 ± 0,62*	4,52 ± 0,20*	39,15 ± 1,11*
Через 3 міс	5,41 ± 0,33*	2,89 ± 0,10*	50,36 ± 0,59	4,85 ± 0,21*	43,18 ± 1,14* p = 0,002
Через 6 міс	5,33 ± 0,33*	2,95 ± 0,10*	49,33 ± 0,63	4,68 ± 0,21*	40,60 ± 1,12*

** Вірогідність різниці з показниками контрольної групи ($p < 0,001$).*
p — рівень значущості для різниці з показниками до лікування.

Таблиця 2

Динаміка параметрів F-хвилі у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, в I групі (n = 28; M ± m)

Термін обстеження	Великогомілковий нерв			Серединний нерв		
	Мінімальна латентність, мс	Середня амплітуда, мкВ	Середня ШПЗ F-хвилею, м/с	Мінімальна латентність, мс	Середня амплітуда, мкВ	Середня ШПЗ F-хвилею, м/с
Контрольна група	49,42 ± 0,45	367,34 ± 10,44	53,12 ± 0,75	29,67 ± 0,49	311,15 ± 9,98	57,59 ± 0,96
До лікування	55,27 ± 0,98*	264,5 ± 16,2*	43,28 ± 1,21*	33,04 ± 0,28*	255,21 ± 6,08*	55,73 ± 0,44
Через 3 міс	53,11 ± 0,76* p = 0,047	291,6 ± 14,3*	45,01 ± 1,12*	31,45 ± 0,24* p < 0,001	288,12 ± 7,13* p < 0,001	55,87 ± 0,52
Через 6 міс	54,68 ± 0,97*	277,8 ± 15,0*	45,01 ± 1,12*	32,17 ± 0,25* p = 0,039	278,8 ± 7,11* p = 0,022	55,67 ± 0,51

** Вірогідність різниці з показниками контрольної групи ($p < 0,001$).*
p — рівень значущості для різниці з показниками до лікування.

Таблиця 3

Динаміка показників ЕНМГ-дослідження периферійних нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, в II групі (n = 33; M ± m)

Термін обстеження	Амплітуда М-відповіді, мВ	РЛ, мс	$ШПЗ_E$, м/с	ПД, мкВ	$ШПЗ_A$, м/с
	Рухові нерви			Чутливі нерви	
	Малогомілковий нерв			Литковий нерв	
Контрольна група	6,07 ± 0,43	1,93 ± 0,04	47,93 ± 0,62	8,85 ± 0,50	50,39 ± 1,24
До лікування	3,22 ± 0,25	3,71 ± 0,14	37,49 ± 0,70	2,77 ± 0,16	30,78 ± 0,89
Через 3 міс	3,43 ± 0,25	3,37 ± 0,13	40,78 ± 0,63* p = 0,001	3,11 ± 0,17*	33,97 ± 0,92* p = 0,021
Через 6 міс	3,41 ± 0,25	3,41 ± 0,13	40,11 ± 0,66*	3,02 ± 0,16	33,56 ± 0,93*
	Великогомілковий нерв			Поверхневий малогомілковий нерв	
Контрольна група	6,07 ± 0,43	1,93 ± 0,04	47,93 ± 0,62	8,85 ± 0,50	50,39 ± 1,24
До лікування	3,26 ± 0,27	4,08 ± 0,11	37,87 ± 0,66	2,62 ± 0,18	30,34 ± 1,00
Через 3 міс	3,41 ± 0,27	3,85 ± 0,10	40,16 ± 0,60* p = 0,018	3,06 ± 0,19	33,24 ± 1,04* p = 0,051
Через 6 міс	3,37 ± 0,27	3,89 ± 0,10	39,82 ± 0,59	2,85 ± 0,19	32,98 ± 1,10
	Серединний нерв (моторні волокна)			Серединний нерв (сенсорні волокна)	
Контрольна група	8,10 ± 0,45	2,04 ± 0,03	50,99 ± 0,74	9,25 ± 0,86	51,03 ± 0,95
До лікування	5,47 ± 0,25*	3,08 ± 0,10*	48,01 ± 0,94* p = 0,021	4,74 ± 0,23*	38,68 ± 1,12*
Через 3 міс	5,66 ± 0,24*	2,78 ± 0,10* p = 0,045	50,58 ± 0,66	5,43 ± 0,23* p = 0,043	42,55 ± 1,10* p = 0,017
Через 6 міс	5,62 ± 0,25*	2,90 ± 0,10*	50,06 ± 0,69	4,97 ± 0,23*	41,87 ± 1,10* p = 0,049

** Вірогідність різниці з показниками контрольної групи (p < 0,001).*
p — рівень значущості для різниці з показниками до лікування.

Таблиця 4

Динаміка параметрів F-хвилі у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, в II групі (n = 33; M ± m)

Термін обстеження	Великогомілковий нерв			Серединний нерв		
	Мінімальна латентність, мс	Середня амплітуда, мкВ	Середня ШПЗ F-хвилею, м/с	Мінімальна латентність, мс	Середня амплітуда, мкВ	Середня ШПЗ F-хвилею, м/с
Контрольна група	49,42 ± 0,45	367,34 ± 10,44	53,12 ± 0,75	29,67 ± 0,49	311,15 ± 9,98	57,59 ± 0,96
До лікування	54,70 ± 1,03*	292,85 ± 19,32*	44,39 ± 1,39*	33,14 ± 0,34*	259,61 ± 6,13*	55,12 ± 0,78
Через 3 міс	52,59 ± 0,98* p = 0,047	314,56 ± 16,09*	48,04 ± 1,18* p = 0,051	31,48 ± 0,29* p < 0,001	288,12 ± 7,13* p = 0,009	56,48 ± 0,89
Через 6 міс	53,15 ± 1,03*	309,49 ± 15,50*	47,72 ± 1,24*	31,97 ± 0,28* p = 0,003	278,8 ± 7,11* p = 0,048	56,67 ± 0,83

** Вірогідність різниці з показниками контрольної групи (p < 0,001).*
p — рівень значущості для різниці з показниками до лікування.

невим малогомілковим (p = 0,047) та серединним (p = 0,002), мінімальної латентності F-хвилі великогомілкових (p = 0,047) та серединних (p < 0,001) нервів, а також середньої амплітуди F-хвилі серединних нервів (p < 0,001). В цій групі на відміну від деяких показників хворих II групи спостерігали тенденцію до погіршення зазначених параметрів через 6 міс аж до повернення їхніх значень до початкового рівня (p > 0,05), крім параметрів F-хвилі серединного нерва. Відбулася нормалізація невральної провідності моторними волокнами серединних нервів через 3 міс. Величина $ШПЗ_E$ не відрізнялася від норми і через 6 міс після початку дослідження (p > 0,05).

В II групі спостерігали більш суттєву динаміку окремих показників через 3 міс після початку лікування. Крім ШПЗ аферентними нервами, а також окремих параметрів дослідження F-хвилі, вірогідну динаміку яких спостерігали через 3 міс і в I групі, у хворих, які додатково до базової терапії отримували церулоплазмін, відзначено зміну показників моторних нервів, малогомілкових (p = 0,001) і великогомілкових (p = 0,018); РЛ серединних нервів (p = 0,045), що свідчило про поліпшення провідності найдистальнішими відрізками цих аксонів, а також ШПЗ за F-хвилею на нижніх кінцівках (p = 0,051). Деякі із зазначених показників залишалися на досягнутому внаслідок лікування рівні і через 6 міс (див. табл. 2). Слід зазначити, що не всі показники змінювалися одночасно: у одних пацієнтів відзначали зміни показників сенсорних нервів, в інших — моторних, у деяких — усіх волокон, у решти — лише проксимальних відрізків нервів.

У дослідженні вивчено 39 показників *(m)* ЕНМГ до лікування та стільки ж — після проведеної терапії в кожній групі хворих, а також показники в контрольній групі. Для полегшення обробки даних доцільно використати значно меншу кількість *(k)* факторів, які б відображували достатню кількість інформації. Випадок $k = 2$ є найбільш привабливим, оскільки тоді можна просто графічно представити отримані результати. На жаль, немає можливості одночасно досягти обох цілей. Або ми залишаємо потрібну кількість інформації і матимемо максимально можливу кількість факторів, або обмежуємося певною кількістю факторів (найкраще двома), але при цьому втрачаємо певну частину інформації. Таким чином, нашим завданням є побудова $k < m$ факторів, що представляють нашу сукупність спостережень.

Метод головних компонент факторного аналізу ґрунтується на дослідженні коваріаційної матриці m-вимірної сукупності. Це таблиця чисел, в якій в i-му рядку j-го стовпчика записано число:

$$\sigma_{ij} = cov\,(x_i, x_j) = E\,(x_i - Ex_i)\,(x_j - Ex_j),$$

де E — символ математичного сподівання (середнього значення), а x_i та x_j — відповідно i-та і j-та характеристики.

Фактором будемо називати кожну лінійну комбінацію даних характеристик. Якщо f_i — i-й фактор, то його значення обчислюють за формулою $f_i = a_{1i}x_1 + a_{2i}x_2 + \ldots + a_{mi}x_m$. Коефіцієнти $a_{1i}, a_{2i}, \ldots a_{mi}$ шукаємо за умови некорельованості різних факторів та вимагаємо, щоб $Var(f_1) \geq Var(f_2) \geq \ldots \geq Var(f_m)$. Величина $Var(f_i)$ — дисперсія фактора f_i — характеризує його мінливість, а оскільки їхня сума дорівнює сумі дисперсій усіх характеристик x_i, то вона описує ту частку інформації про досліджувану сукупність, яка міститься в значеннях фактора f_i.

Згідно із зазначеними вимогами до факторів коефіцієнти лінійних комбінацій (факторів) утворюють ортонормовану систему власних векторів коваріаційної матриці. Відповідні власні числа є дисперсіями побудованих факторів. Тому, вибравши найбільші k власних чисел матриці (σ_{ij}) та відповідні власні вектори, будуємо шукані фактори. Частка інформації, що описується цими факторами, дорівнює відношенню суми вибраних власних чисел до суми всіх власних чисел коваріаційної матриці.

Маючи в розпорядженні вибірку (обсягом n) значень характеристик багатовимірної сукупності, можемо оцінити (знайти наближені значення) елементи матриці (σ_{ij}). Використовуючи цю оцінку, так само наближено можемо знайти коефіцієнти факторів. Оцінкою σ_{ij} є

$$s_{ij} = \frac{1}{n-1}\sum_{l=1}^{n}(x_i^{(l)} - \overline{x}_i)(x_j^{(l)} - \overline{x}_j)\ ,$$

де $x_i^{(l)}$ — значення i-ї характеристики у l-го об'єкта вибірки, $\overline{x_i}$ — середнє значення цієї характеристики для всієї вибірки. Аналогічно для j-ї характеристики.

Якщо вибірка складається з кількох (нехай p) груп чи підвибірок обсягу $n_1, n^2, \ldots n_p$ і $s_{ij}^{(q)}$ — оцінка елемента коваріаційної матриці q-ї підсукупності, то

$$s_{ij} = \frac{(n_1 - 1)\,s_{ij}^{(1)} + (n_2 - 1)\,s_{ij}^{(2)} + \ldots + (n_p - 1)\,s_{ij}^{(p)}}{n_1 + n_2 + \ldots n_p - p}\ .$$

Назвемо ІП фактор, побудований за стандартизованими характеристиками. Стандартизація приводить характеристики до одного масштабу та зміщує систему координат так, що її початок (початок відліку) переміщується в центр розсіювання вибіркових значень. Ураховуючи ортонормованість векторів коефіцієнтів, матимемо некорельовані з нульовим середнім та одиничною дисперсією ІП.

Обробляючи результати спостережень над наявною вибіркою об'єктів деякої сукупності, ми одержуємо тільки наближені значення всіх параметрів (середні, дисперсії, фактори та ін.). Тому при зміні вибірки відбувається і зміна (хоча і незначна) значень цих параметрів, вірніше, їхніх оцінок. Крім того, не можна переносити результати, одержані при дослідженні одного набору сукупностей, на інший їхній набір, тобто ІП стосуються тільки тих сукупностей, за результатами дослідження яких їх було побудовано, тому нами отримано раніше різні за значенням ІП у контрольній групі [2, 3].

Маючи на меті зручну графічну інтерпретацію результатів, обмежимося двома ІП. Досліджувана сукупність складається з двох груп хворих, рандомізованих за видом лікуванням, і контрольної групи. За результатами факторного аналізу за всіма характеристиками, можемо стверджувати, що в перших двох (найбільш важливих) факторах відображається 39,4 % інформації про розглянуті характеристики даних сукупностей. Під час статистичної обробки даних отримуємо перелік домінуючих характеристик в кожному з отриманих факторів, де рівень навантаження домінуючих показників біль-

Таблиця 5

Значення інтегральних показників ЕНМГ-тестування периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу в динаміці лікування (M ± m)

Показник	Контрольна група	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
		I група (n = 28)		
ІП-1	2,01 ± 0,17	–1,28 ± 0,20*	–0,77 ± 0,21* p < 0,001	–1,06 ± 0,21*
ІП-2	1,69 ± 0,15	–0,84 ± 0,21*	–0,41 ± 0,20* p = 0,002	–0,60 ± 0,19*
		II група (n = 33)		
ІП-1	2,01 ± 0,17	–0,84 ± 0,19*	–0,12 ± 0,20* p < 0,001	–0,36 ± 0,20* p = 0,002
ІП-2	1,69 ± 0,15	–1,17 ± 0,21*	–0,34 ± 0,20* p < 0,001	–0,65 ± 0,20* p < 0,001

** Вірогідність різниці з показниками контрольної групи (p < 0,001).*
p — рівень значущості для різниці з показниками до лікування.

ше ніж 0,5. До домінуючих ЕНМГ-характеристик хворих, що входили до складу ІП-1, належали амплітуда і тривалість М-відповіді при тестуванні великогомілкових та малогомілкових нервів у дистальній і проксимальній точках, $ШПЗ_E$ серединними нервами, мінімальна латентність та середня амплітуда F-хвилі при стимуляції великогомілкових нервів. ІП-2 утворювали КЛ, РЛ та $ШПЗ_E$ великогомілковими та малогомілковими нервами, тобто характеристики стану мієліну моторних нервів.

У подальшому отримуємо коефіцієнти лінійних комбінацій, за якими будуються ці фактори. Для спрощення процедури обчислення значень ІП (згаданих факторів) можна легко перерахувати ці коефіцієнти з огляду на те, що вихідні характеристики не є стандартизованими. Досить кожен коефіцієнт лінійних комбінацій поділити на значення оцінки середньоквадратичного відхилення відповідної характеристики (для i-ї характеристики — $\sqrt{s_{ii}}$). І крім того, обчислити вільний член, що є сумою добутків одержаних на попередньому кроці чисел і середніх значень відповідних характеристик. Таким чином, ІП є сумою добутків згаданих коефіцієнтів та значень відповідних характеристик, від якої потрібно відняти вільний член.

Вищенаведені розрахунки здійснювали за допомогою програми Excel.

Через 3 міс в обох групах спостерігали вірогідну ($p < 0,05$) динаміку обох ІП ЕНМГ-тестування периферичних нервів в I та II групах (табл. 5). Через півроку після початку дослідження відзначено стабілізацію ІП в II групі, хворі якої додатково отримували церулоплазмін, а також вірогідну різницю з початковими значеннями показників ($p < 0,05$). В I групі через 6 міс після початку терапії погіршувався функціональний стан периферичних нервів за певними характеристиками ЕНМГ ($p > 0,05$).

На рис. 1 та 2 наведено діаграми розсіювання знайдених ІП кожного хворого в динаміці лікування (до лікування і через 6 міс).

Таким чином, отримавши два ІП ЕНМГ дослідження, що відображують сумарну інформацію про функціональний стан усіх нервів кінцівок у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, можна дати вірогідну оцінку динаміки вивчених характеристик у процесі лікування, порівнявши їх для визначення

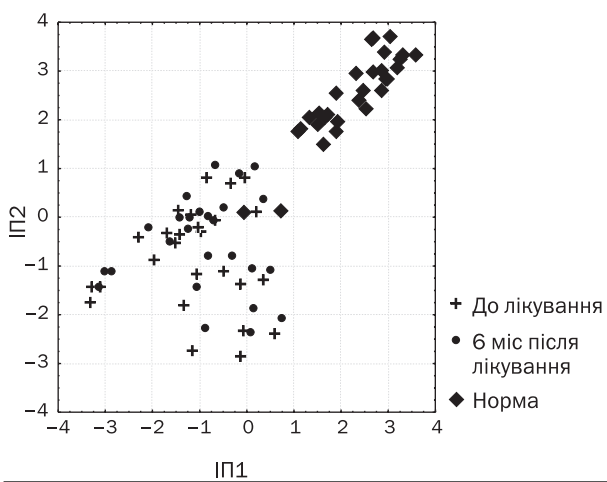


Рис. 1. *Динаміка інтегральних показників ЕНМГ-тестування периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, в I групі*

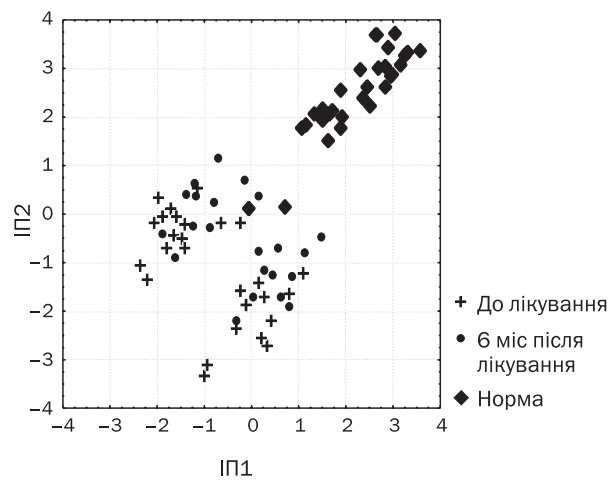


Рис. 2. *Динаміка інтегральних показників ЕНМГ-тестування периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, в II групі*

більш ефективного методу терапії. Відзначено перевагу застосування церулоплазміну в комплексному лікуванні хворих на діабетичну поліневропатію, що дає змогу запобігти прогресуванню поліневропатії із збереженням стабільних результатів лікування за даними електрофізіологічного дослідження протягом 6 міс, після чого доцільно рекомендувати повторний курс терапії.

Висновки

Численні показники ЕНМГ-тестування периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, можуть бути конвертовані в два ІП, які включають параметри дослідження моторних та сенсорних нервів верхніх та нижніх кінцівок, а також F-хвилі великогомілкового та серединного нервів, що дає змогу більш раціонально проводити моніторинг функціонального стану периферичної нервової системи в динаміці лікування.

Встановлено доцільність застосування церулоплазміну в комплексному лікуванні хворих на діабетичну поліневропатію, що дає змогу запобігти прогресуванню ДДСП із збереженням результатів терапії за даними ІП ЕНМГ-діагностики протягом 6 міс, після чого рекомендовано повторити курс лікування.

Література

1. Гойко О.В. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних / О.В. Гойко.— К.: Київ. мед. академія ім. П.Л. Шупика, 2004.— 76 с.
2. Гриб В.А. Можливості і перспективи застосування глутаргіну в лікуванні поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / В.А. Гриб, Р.Д. Герасимчук, М.І. Пітик // Укр. мед. альманах.— 2009.— № 4 (додаток).— С. 15—18.
3. Гриб В.А. Оптимізація діагностики ступеня тяжкості дистальної симетричної поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / В.А. Гриб // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця.— 2009.— № 2—3 (23—24).— С. 97—102.
4. Команцев В.Н., Заболотных В.А. Методические основы клинической электронейромиографии: Рук-во для врачей / В.Н. Команцев, В.А. Заболотных.— СПб: Лань, 2001.— 350 с.
5. Церулоплазмін: від біотехнології до клінічного застосування / Н.К. Бердинських, К.В. Курищук, Н.М. Лялюшко та ін.— К.: Вид-во мед. літ-ри СПД Шкода Ю.В., 2006.— 175 с.
6. Электромиография нервно-мышечных заболеваний / Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. и др.— Таганрог: Изд-во ТГРУ, 1997.— 370 с.
7. Contribution of electroneuromyography in the evaluation of neuropathic affection in type 2 diabetes mellitus / D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler et al. // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.— 2006.— Vol. 44, N 1.— P. 27—34.
8. Feki I. Correlation between nerve conduction studies and clinical scores in diabetic neuropathy / I. Feki, J.P. Lefaucheur // Muscle and Nerve.— 2001.— Vol. 24.— P. 555—558.
9. Relation of nerve conduction study and physical parametersin diabetic polyneuropathy / Y.S. Shin, M.O. Kim, C.H. Kim, M.S. Nam // J. Korean Acad Rehabil Med.— 2009.— Vol. 33 (1).— P. 112—117.

В.А. ГРИБ, М.М. ОСИПЧУК

Применение интегрального показателя электронейромиографического тестирования для оценки функционального состояния периферической нервной системы в динамике лечения у больных сахарным диабетом 2 типа

Цель — определить эффективность применения интегрального показателя (ИП) как маркера суммарной информации электронейромиографической (ЭНМГ) диагностики функционального состояния нервов верхних и нижних конечностей для оценки проведенного лечения у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, осложненным диабетической дистальной симметричной полиневропатией (ДДСП).

Материалы и методы. Обследован 61 больной СД 2 типа, осложненным ДДСП. 28 пациентов получали базисную терапию (I группа), 33 — аналогичное лечение и дополнительно антиоксидант церулоплазмин (II группа). Оценивали в динамике ИП ЭНМГ-тестирования периферических нервов с помощью компьютерного электромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» («Нейрософт», РФ). Построение ИП проведено с помощью факторного анализа показателей ЭНМГ.

Результаты. Прорабатывали два ИП ЭНМГ-тестирования, которые включали параметры исследования моторных и сенсорных нервов верхних и нижних конечностей, а также F-волны большеберцового и срединного нервов, и отображали суммарную информацию об их функциональном состоянии у больных СД 2 типа, осложненным ДДСП. Через 3 мес в обеих клинических группах наблюдали значимую динамику обоих ИП ЭНМГ-тестирования периферических нервов ($p < 0,05$). Через полгода после начала исследования отмечали стабилизацию ИП во II группе, а также достоверные различия с начальными значениями показателей ($p < 0,05$), в отличие от пациентов I группы, ИП ЭНМГ которых недостоверно отличались от данных, полученных до лечения ($p > 0,05$).

Выводы. Установлена целесообразность применения церулоплазмина в комплексном лечении больных диабетической полиневропатией, что позволяет предупредить прогрессирование ДДСП с сохранением результатов терапии по данным ИП ЭНМГ-тестирования в течение 6 мес, после чего рекомендуется повторить курс лечения.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, сахарный диабет 2 типа, электронейромиография, церулоплазмин.

V.A. GRYB, M.M. OSYPCHUK

Integral index application of the electroneuromyography testing for the functional state of the peripheral nervous system estimation in dynamics of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus

The aim – to define the efficiency of integral index application as a marker of total information of electroneuromyography (ENMG) data, received at nerves of upper and lower extremities for the estimation, of the conducting treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM), complicated with diabetic distal symmetric polyneuropathy (DDSP).

Methods and subjects. 61 patients with type 2 DM, complicated with DDSP have been examined. 28 of them got base therapy (I group), 33 – analogical treatment with including of native antioxidant Byocerulin (II group). The integral indexes of the ENMG data of peripheral nerves testing on ENMG «Neuro-EMG-Micro» (RF) have been estimated in a dynamics of treatment. They have been estimated by the factor analysis of ENMG indexes with the package of «StatSoft/ Statistica 6.0».

Results. Two integral indexes of ENMG testing, which include the parameters of motor and sensory nerves examination of lower and upper extremities and also F-wave of tibial and medianus nerves have been worked over. They have represented total information about nerves functional state of patients with type 2 DM, complicated with DDSP. In 3 months in both groups a reliable dynamics of both integral indexes of ENMG peripheral nerves testing was marked ($p < 0,05$). In a half-year after the beginning of research, stabilizing of integral indexes was noticed in the II group, a reliable difference was marked with the initial values of indexes ($p < 0,05$) unlike patients of I group, integral indexes of which did not differ from information, got before thetreatment ($p > 0,05$).

Conclusions. The expedience of Byocerulin application in complex treatment of patients with diabetic polyneuropathy has been set. This concurs to prevention the DDSP progress, retaining the results of therapy during 6 months from the integral indexes data, afterwards it is advisable to repeat the course of analogical treatment.

Key words: diabetic polyneuropathy, type 2 diabetes mellitus, electroneuromyography, Byocerulin.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 81—89.

УДК 616.832-006.34

Е.И. СЛЫНЬКО [1], А.Н. ХОНДА [2], В.Е. БУРЫК [1]

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

[2] Киевский медицинский университет УАНМ

Лечение опухолей крестца, сопровождающихся компрессией крестцовых корешков

Цель — разработать и внедрить в клиническую практику нейрохирургические вмешательства, направленные на удаление опухолей крестца, декомпрессию нервных структур, фиксацию позвоночника, а также изучить эффективность оперативного лечения опухолей крестца.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования и хирургического лечения 23 больных с опухолями крестца, оперированных в Институте нейрохирургии в период с 1999 по 2009 г. Из них у 10 были большие опухоли с поражением всего крестца (S_1—S_5 позвонков), у 8 — были поражены верхние крестцовые позвонки (S_1—S_3 позвонки) и у 5 — нижние крестцовые позвонки (S_3—S_5). У 6 больных после удаления опухоли выполнена пельво-люмбарная фиксация.

Результаты. Из 10 больных с большими опухолями у 6 опухоли удалены тотально, у остальных — частично. Из 8 больных с опухолью верхних крестцовых позвонков у 6 опухоли удалены тотально, у 2 — частично. У всех 5 больных с поражением нижних крестцовых позвонков проведено тотальное удаление опухоли, удаление блоком удалось выполнить только у 4 больных, у остальных — кускованием. При патогистологическом исследовании хордомы обнаружены у 2 больных, остеосаркома — у 1, хондросаркомы — у 3, остеобластокластомы — у 6, аневризматические костные кисты — у 4, гигантоклеточные опухоли — у 2, гемангиоэндотелиома — у 1, ангиосаркома — у 1, плазмоцитомы — у 2, метастаз рака — у 1. Отдаленные наблюдения в среднем составили 7,9 мес, наибольший период отдаленных наблюдений — 2,1 года. Сведения об отдаленном периоде получены у 11 больных, рецидивы обнаружены у 6.

Выводы. Результаты лечения и прогноз относительно опухолей крестца благоприятны только при условии выполнения радикальных операций, надежной интраоперационной фиксации позвоночника с тазовым кольцом, применения лучевой терапии в послеоперационный период.

Ключевые слова: нейрохирургическое лечение, sacral tumors.

Опухоли крестца достаточно редки и составляют 1—7 % всех спинальных опухолей [3—5]. В крестце встречаются разнообразные гистологические типы опухолей. Лечебная тактика зависит от агрессивности опухоли, ее биологической природы, распространения на окружающие ткани.

Диагноз опухолей крестца обычно устанавливают, когда опухоль достигает значительных размеров. Хирургическое удаление опухолей крестца требует проведения объемных операций, во время которых нарушается стабильность тазового кольца, возможно повреждение нервных структур. Во время таких операций проводят не только декомпрессию нервных структур, но и удаление опухоли, фиксацию позвоночника с тазовым кольцом. Послеоперационное лечение зачастую требует проведения облучения и химиотерапии [6, 7].

Цель работы — разработать и внедрить в клиническую практику нейрохирургические вмешательства, направленные на удаление опухолей крестца, декомпрессию нервных структур, фиксацию позвоночника, а также изучить эффективность оперативного лечения опухолей крестца.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования и хирургического лечения у 23 больных с опухолями крестца, оперированных в Институте нейрохирур-

Стаття надійшла до редакції 26 жовтня 2010 р.

Слинько Євген Ігорович, д. мед. н., зав. відділення
04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 32
Тел. (44) 486-95-03

гии в период с 1999 по 2009 г. Среди них у 10 были большие опухоли с поражением всего крестца (S_1—S_5 позвонков), у 8 — были поражены верхние крестцовые позвонки (S_1—S_3 позвонки) и у 5 — нижние крестцовые позвонки (S_3—S_5). У 6 больных после удаления опухоли выполнена пельволюмбарная фиксация.

Обследование включало компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию, электронейромиографию. До операции всесторонне изучали клинико-неврологическую симптоматику. Анализировали операционные находки, радикальность оперативных вмешательств. Контрольные рентгенография, КТ или МРТ выполнены всем больным в ранний послеоперационный период. Перед выпиской у больных детально оценена неврологическая симптоматика. В отдаленный период ее оценивали при амбулаторных наблюдениях за больными.

Результаты

Диагностические данные. Наиболее ранним симптомом опухолей крестца являлась локальная боль в области крестца. При прогрессировании опухоли возникала корешковая симптоматика. При компрессии корешков S_1 типичными были ишиалгические проявления. При компрессии корешков S_2—S_4 имели место тазовые нарушения. На запущенных стадиях типичны радикулопатия всех крестцовых корешков (S_1—S_5), выраженные корешковые боли.

По 5-балльной шкале в среднем у 23 больных радикулярный болевой синдром оценен в 2,5 балла, сенсорные радикулярные нарушения — в 3,3 балла, двигательные корешковые нарушения — в 3,4 балла. По 3-балльной шкале тазовые дооперационные нарушения в среднем оценены в 2,1 балла.

При преимущественном росте опухоли в малый таз ее можно было диагностировать при ректальном или гинекологическом исследовании.

Изменения костной структуры крестца на рентгенограммах появлялись поздно. Обусловлено это сложностью визуализации крестца при его остром угле наклона, особенно у тучных больных. При остром угле наклона крестца применяли специфические «чрестазовые» укладки с направлением рентгеновского луча под углом 20—30° в краниальном направлении. Далеко зашедшие злокачественные процессы вызывали деструкцию крестца с нечеткими контурами. Четкие склеротические края дефекта крестца свидетельствовали о длительно текущем процессе (остеобластокластомы, аневризматические костные кисты, гигантоклеточные опухоли).

С помощью КТ и МРТ диагностировали как саму опухоль крестца, так и направление, объем ее распространения. В большинстве случаев при опухолях крестца необходимо было сочетание КТ- и МРТ-исследования. При КТ можно было полностью оценить костную структуру крестца, структуры малого таза. Преимуществом МРТ является возможность оценки мягких тканей, самой опухоли, невральных структур (рис. 1—3). С помощью КТ и МРТ планировали оперативное вмешательство, доступ, необходимую фиксацию.

При подозрении на метастатические опухоли крестца в 9 случаях было проведено радиоизотопное сканирование для изучения метастатических поражений в других костях. При подозрении на метастатическое поражение в стандартное исследование, кроме костной сцинтиграфии, входили рентгенография легких, КТ или УЗИ органов брюшной полости. В 5 случаях высоковаскуляризированных опухолей крестца (остеобластокластома, аневризматическая костная киста, гигантоклеточная опухоль, гемангиоэндотелиома, ангиосаркома) была проведена ангиография внутренних подвздошных сосудов.

Тактика и техника хирургического лечения опухолей крестца. Показания к радикальности оперативного вмешательства определялись размерами и расположением опухоли, степенью ее аг-

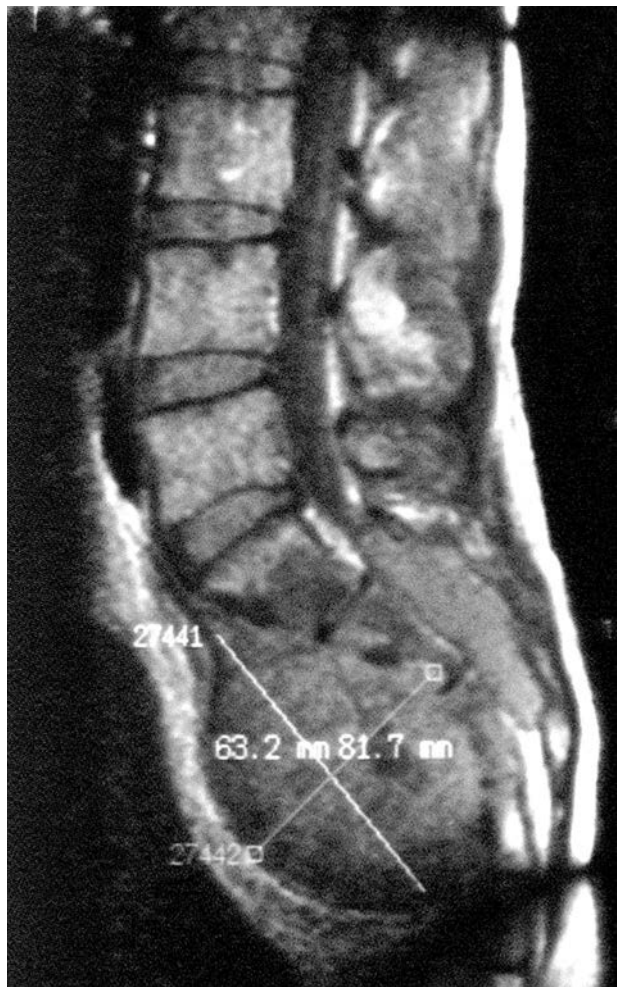


Рис. 1. *Сагиттальные МРТ-снимки опухоли, поразившей крестцовые позвонки S_1—S_5*

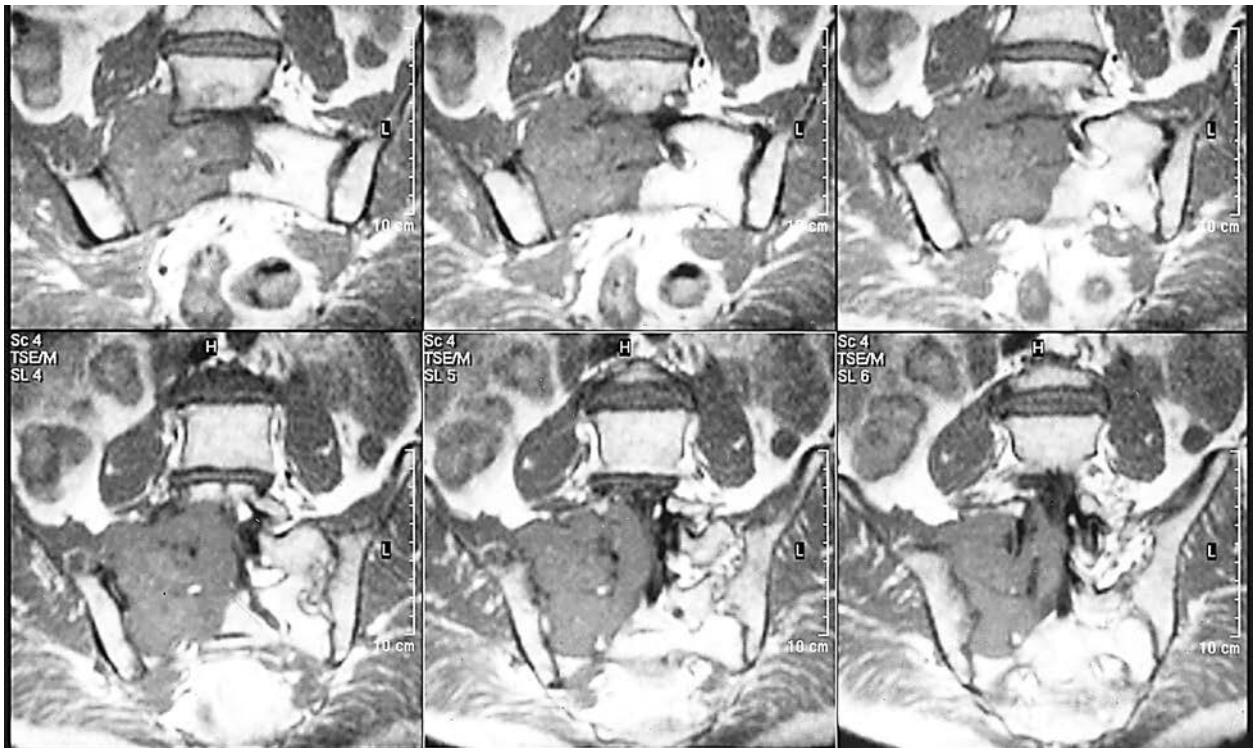


Рис. 2. *Фронтальные МРТ-снимки опухоли, поразившей крестцовые позвонки S_1—S_3*

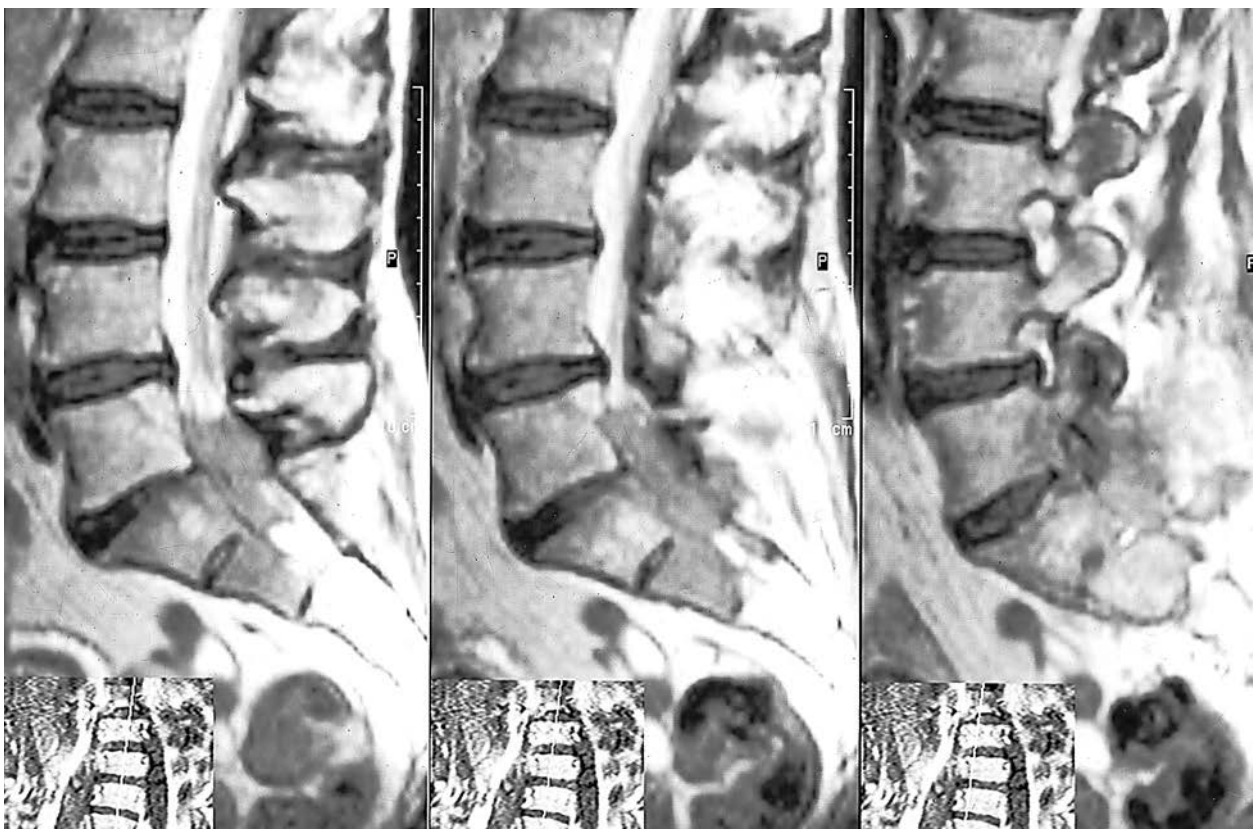


Рис. 3*. Сагиттальные МРТ-снимки опухоли, поразившей крестцовые позвонки S_1—S_3. Видно эпидуральное распространение опухоли*

рессивности. Для установления особенностей оперативного вмешательства мы пользовались онкологическими, а не нейрохирургическими принципами. Радикальными вмешательствами считаются те, при которых опухоль удалена не только тотально, но и единым блоком с захватом здоровых тканей по периферии. Такие вмешательства применяли при небольших злокачественных медленно растущих опухолях (хордомы, остеосаркомы, хондросаркомы). Подобное удаление было возможно и при небольших доброкачественных опухолях. При больших доброкачественных и относительно доброкачественных опухолях (аневризматические костные кисты, остеобластокластомы, гигантоклеточные опухоли) чаще всего применяли удаление кускованием или внутриопухолевым кюретированием до достижения здоровых тканей. Такое удаление, даже если оно тотальное, в соответствии с онкологическими принципами считается нерадикальным.

При злокачественных, больших и агрессивных опухолях применяли нерадикальный метод удаления опухолей путем кускования и кюретирования. Из-за наличия корешков S_1—S_5, проходящих через крестец, и необходимости их сохранения в большинстве случаев вмешательства формально были нерадикальными, несмотря на то, что они заканчивались тотальным удалением опухоли. Однако это обосновывается тем, что ни одна из костных опухолей крестца не прорастает в твердую мозговую оболочку, тщательное отделение опухолей от корешков и сохранение последних существенно не нарушает онкологические принципы радикального удаления опухоли, но в то же время значительно повышает качество жизни за счет сохранения корешков S_1—S_5.

По общепринятым принципам резекцию крестца необходимо производить на один крестцовый сегмент выше ростральной границы опухоли. D.R. Fourney и соавт. [9—12] выделяют низкие резекции крестца (S_3 и ниже), средние (S_2—S_3) и высокие (S_1—S_2). Высокие резекции крестца технически более сложны, сопряжены с большими кровопотерями, нестабильностью тазового кольца и поясничного отдела позвоночника, функциональными нарушениями вследствие повреждения S_1—S_5 корешков [9—12].

В настоящее время для низких резекций крестца (S_3—S_5) комбинированные переднезадние операции применяют редко. Наиболее популярен одномоментный задний трансперинеальный доступ. Мы применяли следующую модификацию хирургической техники низких резекций крестца (5 наблюдений с поражением позвонков S_3—S_5). В основу ее положен трансперинеальный доступ. Больной расположен лежа на животе. Для обеспечения свободного свисания живота и предупреждения давления полой вены подкладывали валики. Проводили срединный дорсальный разрез от S_1—S_2 до S_5. Скелетировали заднюю поверхность крестца и копчик. Копчик пересекали у места соединения с крестцом. Затем брали его зубатым зажимом и подтягивали рострально в рану, так как наш разрез не доходил до копчика, а заканчивался на уровне S_5 с целью создания более стерильных условий операции. Подтянув крестец в рану, его выделяли по окружности, все его связки пересекали и удаляли его. Через место расположения крестца входили в пресакральное пространство, осторожно отделяя мануально прямую кишку от поверхности крестца. Затем проводили ляминэктомию S_3—S_5. Постепенно кусачками резецировали по частям крестец, начиная с его нижнего края на уровне S_5. Корешки на уровне S_3—S_5 тщательно сохраняли, резекцию проводили между корешками. При необходимости их смещали в сторону в зависимости от места, где проводили резекцию. Опухоль поэтапно отделяли от корешков. Контролируя пресакральное пространство мануально или длинными шпателями, резекцию выполняли в вентральном направлении, пока не была удалена предполагаемая часть крестца. Контроль пресакрального пространства необходим, чтобы случайно не повредить органы малого таза при соскальзывании кусачек или остеотома. Затем в образованную полость устанавливали дренаж, рану зашивали послойно. При низкой резекции крестца соединение позвонка L_5 с S_1 и S_1 — с крестцово-подвздошным сочленением остается интактным, благодаря чему нет необходимости в проведении фиксации.

При высоких и средних резекциях крестца мы применяли двухэтапные передние и задние вмешательства только в том случае, если опухоль выходила за пределы передней стенки крестца в полость малого таза (3 наблюдения с поражением всего крестца, позвонки S_1—S_5). Для переднего доступа приглашали абдоминального хирурга. Если опухоль не выходила за переднюю стенку крестца, мы применяли только популярный в настоящее время в нейрохирургической литературе задний доступ. Этот доступ применен у 7 больных с поражением всего крестца (позвонки S_1—S_5) и у 8 — с поражением верхних крестцовых позвонков (позвонки S_1—S_3).

При двухэтапных передних и задних вмешательствах на первом этапе используют трансабдоминальный передний доступ. Проводят срединную целиотомию. Вначале выполняют ревизию внутрибрюшного пространства для уточнения возможности резекции опухоли. Кишечник смещают кверху и предохраняют. Идентифицируют оба мочеточника, внутренние подвздошные сосуды. Внутренние подвздошные сосуды перевязывают в двух местах и пересекают. Передние и боковые крестцовые сосуды также перевязывают и пересекают. Рассекают брюшину за прямой кишкой. Затем пря-

мую и сигмовидную кишки смещают в сторону от опухоли. Несмотря на деваскуляризацию крестца вследствие перевязки сосудов гемостаз из пресакрального венозного сплетения всегда достигается с трудом. Затем обнажают и выделяют опухоль. Для высоких резекций крестца необходима мобилизация общих подвздошных сосудов. Вентральные крестцовые отверстия служат границей крестца, они также помогают ориентироваться в уровне. Крестцовые нервы, выходящие из этих отверстий, выделяют и сохраняют. При выполнении переднего этапа резекции крестца проводят только рассечение передней кортикальной кости крестца. Углублять зону распила кости нецелесообразно, так как при этом может быть повреждена твердая мозговая оболочка. Для этого мы использовали как остеотом, так и скоростную дрель. Остеотомию можно расширить латерально и вниз и включить в зону резекции часть крестцово-подвздошного сочленения и часть подвздошной кости. Передний доступ заканчивали установкой гемостатической губки как прокладки между участком крестца, который предполагалось резецировать, и вентральными структурами, такими как подвздошные сосуды, мочеточники и крестцовое сплетение. Затем переднюю брюшную стенку ушивали типично.

Второй этап осуществляли через несколько дней или непосредственно после первого. Второй этап проводят сзади. Больного укладывают так, чтобы живот свободно провисал. Выполняют срединный разрез от копчика до уровня L_5. Большую ягодичную мышцу пересекают латерально от места ее прикрепления к крестцу. Также отсекают лежащие под ней *m. piriformis*. Верхние и нижние ягодичные артерии, срамные и задний кожный нерв бедра выделяют и сохраняют. Затем пересекают *lig. anococcygeal, sacrotuberous, sacrospinous*, а также мышцы, которые крепятся к копчику. Проводят субпериостальное выделение задних костных структур крестца, крестцово-спинальные мышцы пересекают поперечно. Выполняют ляминэктомию L_5, или S_1—S_5, обнажают дуральный мешок, корешки S_1—S_5. Дуральный мешок и корешки тщательно выделяют и отделяют от опухоли. Затем резекцию проводят из заднебокового доступа с двух сторон от дурального мешка. В этом отделе дуральный мешок и корешки также имеют определенную мобильность, что позволяет осуществить их тракцию в стороны, не вызывая дополнительного неврологического дефицита. Крестец удаляют по частям. При этом остеотомию проводят между нервами и дуральным мешком, по частям остеотомом удаляют фрагменты. Затем по периферии участка дефекта «доудаляют» участки крестца и опухоли.

Если используют только задний доступ, то крестец из заднебокового доступа поэтапно удаляют до передней продольной связки. Ее удалять не рекомендуется, так как после ее вскрытия можно повредить внутренние полые органы.

После высоких резекций крестца всегда нарушается стабильность тазового кольца, соединение поясничного отдела позвоночника с крестцом. При срединных и нижних резекциях крестца такая дестабилизация обычно не происходит. Таким образом, после завершения этапа удаления опухоли и высокой резекции крестца необходимо проведение стабилизирующей операции.

Для стабилизации поясничного отдела позвоночника применяют стержень, который проходит под телом позвонка L_5. Тело позвонка L_5 со всем позвоночником сверху как бы упирается в этот стержень. Для этого на боковой поверхности таза проекционно ниже тела позвонка L_5 проводят разрез, скелетируют подвздошную кость. Высверливают отверстие, через которое вводят стержень. Последний поэтапно проводят под тело позвонка L_5. Его можно также провести через тело позвонка L_5. Затем стержень проводят далее на противоположную сторону и тазовую кость. Стержень по краям тазовых костей обрезают, фиксируют с двух сторон муфтами с винтом-шплинтом.

Фиксацию заканчивают установкой транспедикулярной системы в тела позвонков L_3, L_4 и гребни подвздошных костей. Обязательно используют полиаксиальную транспедикулярную систему. В гребень подвздошной кости вставляют шуруп длиной 7—9 см, который так же, как и шурупы в телах позвонков L_3, L_4, фиксируют к штанге. Такая пельвилюмбарная фиксация после удаления опухоли выполнена у 6 больных (рис. 4—6).

Результаты лечения. Из 10 больных с большими опухолями с поражением всего крестца (позвонков S_1—S_5) у 6 опухоли удалены тотально, у остальных — частично. Из 8 больных с опухолью верхних крестцовых позвонков (позвонки S_1—S_3) тотально удалены опухоли у 6 больных, частично — у 2. У всех 5 больных с поражением нижних крестцо-

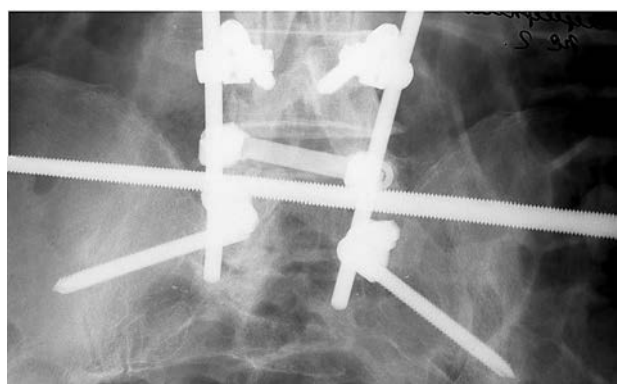


Рис. 4. *Переднезадний рентгеновский снимок после удаления опухоли крестца, люмбосакральной фиксации с вовлечением позвонка L_4, подвздошных костей*

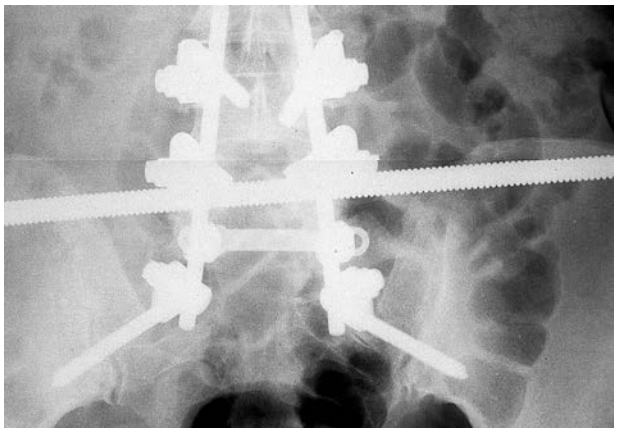


Рис. 5. *Переднезадний рентгеновский снимок после удаления опухоли крестца, люмбо-сакральной фиксации с вовлечением позвонков L_4, L_5, подвздошных костей*

вых позвонков (S_3—S_5) проведено тотальное удаление опухоли. Удаление блоком удалось выполнить только у 4 больных с поражением нижних крестцовых позвонков (S_3—S_5). У остальных больных опухоли удаляли кускованием.

При патогистологическом исследовании хордомы обнаружены у 2 больных, остеосаркома — у 1, хондросаркомы — у 3, остеобластокластомы — у 6, аневризматические костные кисты — у 4, гигантоклеточные опухоли — у 2, гемангиоэндотелиома — у 1, ангиосаркома — у 1, плазмоцитомы — у 2, метастаз рака — у 1.

Если опухоль удалялась кускованием, в послеоперационный период рекомендовали дробнофракционное облучение на крестец в дозе 65—75 Гр.

Непосредственно после операции могло иметь место усугубление неврологической симптоматики. Однако она обычно регрессировала в течение 1—2 нед после операции. На момент выписки у оперированных 23 больных радикулярный болевой синдром по 5-балльной шкале оценивали в 3,8 балла, сенсорные радикулярные нарушения — в 3,9 балла, двигательные корешковые нарушения — в 3,8 балла. По 3-балльной шкале тазовые дооперационные нарушения в среднем оценивали в 2,3 балла.

Отдаленный период. Отдаленные наблюдения в среднем составили 7,9 мес; наибольший период отдаленных наблюдений — 2,1 года. Сведения об отдаленном периоде получены у 11 больных. 7 больным в отдаленный период выполнены контрольные МРТ-исследования.

Из 11 больных, обследованных в отдаленный период, рецидивы обнаружены у 6. Этим больным повторно проведено облучение. Рецидивы опухолей обнаружены в сроки от 6 до 15 мес после операции, в среднем — через 8 мес. Рецидивы обнаружены у 1 больного с хордомой, у 1 — с остеосаркомой, у 2 — с хондросаркомой, у 1 — с ангиосаркомой, у 1 — с плазмоцитомой.

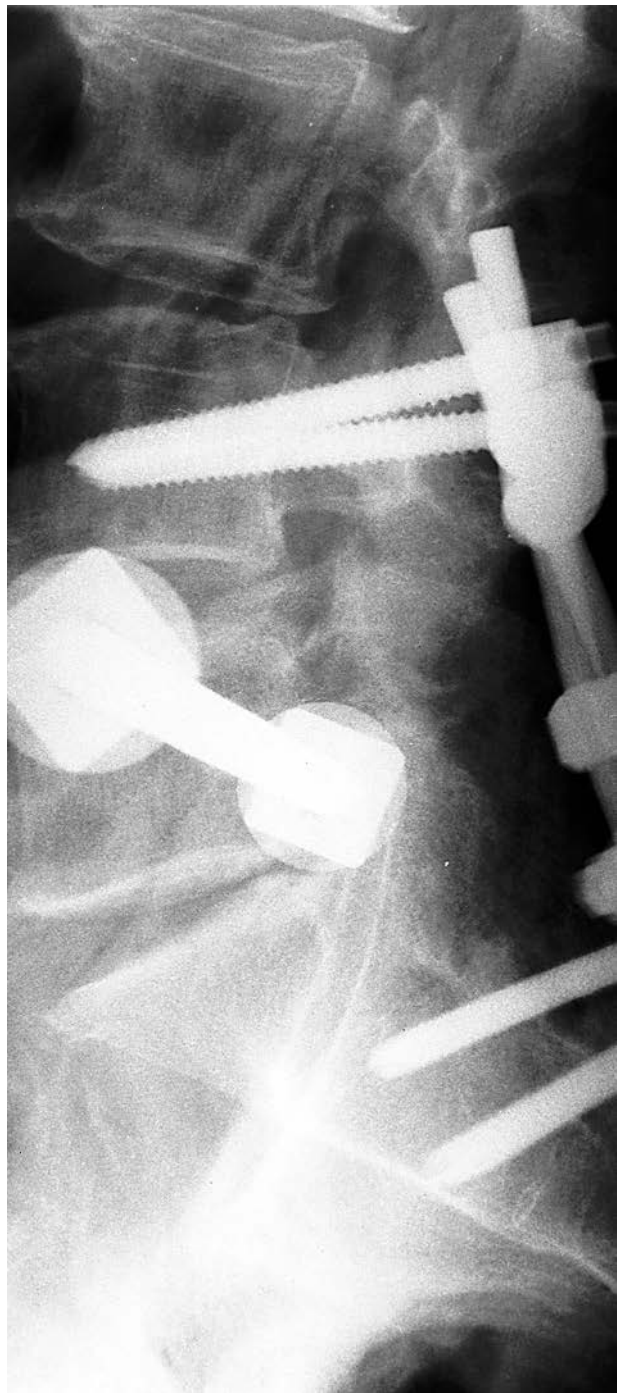


Рис. 6. *Боковой рентгеновский снимок после удаления опухоли крестца, люмбо-сакральной фиксации с вовлечением позвонка L_4, подвздошных костей*

Обсуждение

Общепринятой классификации опухолей крестца из-за их большого разнообразия и генетического происхождения не существует. Целесообразно выделять опухоли, возникающие изначально из нервных структур, расположенных в крестцовом канале и межпозвонковых отверстиях, и распространяющиеся на крестец вторично, в виде экспансии крестцового канала и межпозвонковых отвер-

стий вследствие давления (невриномы, шванномы, ганглионевромы, эпендимомы, менингиомы) или истинной инвазии в костные структуры (менингиомы, эпендимомы, нейробластомы). Вторую группу составляют опухоли, первично возникающие в костных структурах и распространяющиеся на нервные структуры вторично, третью — врожденные и дисгенетические опухоли, а четвертую — опухоли, распространяющиеся на крестец из органов малого таза [12, 15, 17].

Как уже упоминалось, опухоли крестца диагностируют поздно. У большинства больных с момента дебюта заболевания проходит более 2 лет [6, 8]. Причин этому много. Обычно это объясняют: 1) наличием больших резервных пространств в крестцовой области вокруг невральных структур, что обусловливает позднее развитие симптоматики; 2) зачастую неспецифической симптоматикой, на которую жалуются больные; 3) сложностью интерпретации КТ- или МРТ-изображений при наличии незначительных по объему опухолей крестцовой области.

Было показано, что только радикальные операции позволяют существенно увеличить среднюю продолжительность жизни больных с опухолями крестца. Техника сакрэктомии была популяризирована B. Stener и B. Gunterberg [22]. Авторы подчеркивали, что целью резекции крестца является резекция вместе с крестцом опухоли блоком, с включением здоровых тканей по окружности опухоли. Согласно общепринятым принципам резекцию крестца необходимо производить на один крестцовый сегмент выше ростральной границы опухоли.

Низкую резекцию крестца путем комбинированного заднего и переднего трансперитонеального доступа описали C. McCarty и соавт. в 1952 г. [18]. Описанная хирургическая техника позволяет войти в нижние отделы пресакрального/ректоректального пространства и провести полную резекцию небольших опухолей средних и нижних отделов крестца. В настоящее время для низких резекций крестца комбинированные переднезадние операции применяют редко. Наиболее популярен одномоментный задний трансперинеальный доступ.

Резекция крестца выше S_3 позвонка, с использованием двухэтапного вмешательства описана R. Bowers в 1948 г. [2]. В настоящее время многие авторы также отдают предпочтение двухэтапным вмешательствам над комбинированными [9, 12]. В настоящее время наиболее популярна техника высоких крестцовых резекций по B. Stener и B. Gunterberg [22].

В оригинальной методике резекции крестца авторы используют удаление блоком не только крестцовых позвонков, но и нервных корешков [3, 7, 18]. Такие операции, несмотря на свою радикальность, сопровождаются значительным неврологическим дефицитом, в частности нарушением функции тазовых органов. Учитывая это, в последнее время ряд нейрохирургов, проводя резекции крестца, сохраняют все крестцовые корешки [9—12, 23, 24]. При этом единым блоком удалить крестец невозможно, и радикальность операции, соответственно, не так высока, как операции, описанной выше. Это обосновывается тем, что ни одна из костных опухолей крестца не прорастает в твердую мозговую оболочку, а тщательное отделение опухолей от корешков и сохранение последних не нарушает онкологические принципы удаления блоком. Мы также придерживаемся этих принципов.

Работами B. Gunterberg и соавт. [14] на трупном материале было продемонстрировано, что после резекции крестца ниже S_2 тазовое кольцо ослабляется на 30 %, а после резекции крестца на уровне S_1 — на 50 %. Кроме поддержания стабильности по окружности, тазовое кольцо играет еще одну важную роль — противостоит аксиальной нагрузке, приложенной к нему вследствие давления всего позвоночника. Эта нагрузка передается на тело Sпозвонка$_1$ и на суставные отростки позвонков L_5—S_1. Было продемонстрировано, что тело S_1 позвонка выдерживает 80 % всей аксиальной нагрузки, приложенной на позвоночник, и только 20 % ее передается на суставные отростки позвонков L_5—S_1 [8]. Биомеханически доказано, что позвоночник теряет свою точку опоры в основном при поражении тела позвонка S_1 [19].

Системы фиксации поясничного отдела позвоночника с тазовым кольцом появились сравнительно недавно. Первой подобной системой была фиксация, предложенная B.L. Allen Jr , R.L. Ferguson [1] из Galveston (Texac) и названная авторами «техника Galveston». Авторы применили такую систему для фиксации в случаях сколиоза. Использовали два стержня, которые на поясничном уровне фиксировали к дугам сумламинарной проволокой (проволокой, подведенной под дуги позвонков), а концы этих стержней углубляли через задние гребни подвздошных костей на 15—20 см в массив подвздошных костей.

J. Shikata и соавт. [21] модифицировали поясничнo-крестцово-тазовую фиксацию. После удаления опухолей крестца авторы использовали фиксацию, состоящую из стержней Harrington, крепящихся ламинарными крючками в поясничном отделе позвоночника и входящих подобно системе B.L. Allen Jr. и R.L. Ferguson в подвздошные кости. Впервые были применены перекладины или балки, соединяющие обе подвздошные кости вместо крестца. В свое время это была передовая техника, но она не обеспечивала ротационной стабильности позвоночника.

R.J. Jackson и Z.L. Gokaslan [16] значительно видоизменили технику Galveston. Вместо субламинарной проволоки или ламинарных крючков они использовали транспедикулярные шурупы, внед-

ренные в тела L_4, L_5 позвонков. Использовали два L-образных стержня, короткие концы которых внедряли в гребни подвздошных костей. Применяли поперечный стержень, который соединял между собой оба гребня подвздошной кости. Авторы использовали также костный имплантат, который располагался на месте крестца между подвздошными костями. Поперечный стержень, который соединял между собой оба гребня подвздошной кости, стягивал гребни и зажимал расположенный между ними костный имплантат. Недостатком описанной техники было то, что L-образные стержни требовали долгого по времени и трудоемкого контурирования для подгонки к индивидуальным особенностям пояснично-крестцового лордоза.

S.A. Salehi и соавт. [20] описали первый вариант системы, который прямым методом восстанавливал опору для всего позвоночного столба. Все предыдущие системы восстанавливали опору косвенно, через транспедикулярную систему, которая упиралась в тазобедренные кости. Такая система была непрочной, так как имела много рычагов. В конструкции S.A. Salehi и соавт. стержень, который соединял обе тазобедренные кости, проходил под телом L_5 позвонка и обеспечивал ему опору, тело фактически опиралось на поперечный стержень. Транспедикулярная система дополнительно фиксировала поясничные позвонки с подвздошными костями. Авторы впервые применили операцию по удалению крестца с сохранением всех корешков, проходящих в его области. Эта методика в настоящее время является наиболее совершенной. Она использована нами во всех 6 случаях фиксации.

Выводы

Таким образом, в настоящее время результаты лечения и прогноз относительно опухолей крестца благоприятны только при условии выполнения радикальных операций, надежной интраоперационной фиксации позвоночника с тазовым кольцом, применения лучевой терапии в послеоперационный период.

Литература

1. Allen B.L.Jr., Ferguson R.L The Galveston technique for L rod instrumentation of the scoliotic spine // Spine.— 1982.— Vol. 7.— P. 276—284.
2. Bowers R. Giant cell tumor of the sacrum. A case report // Ann. Surg.— 1948.— Vol. 1.— P. 1164—1172.
3. Cheng E.Y., Ozerdemoglu R.A., Transfeldt E. Lumbosacral chordoma. Prognostic factors and treatment // Spine.— 1999.— Vol. 24.— P. 1639—1645.
4. Choudry U.H., Moran S.L., Karacor Z. Functional reconstruction of the pelvic ring with simultaneous bilateral free fibular flaps following total sacral resection // Ann. Plast. Surg.— 2006.— Vol. 57 (6).— P. 673—676.
5. Court C., Bosca L., Le Cesne A. et al. Surgical excision of bone sarcomas involving the sacroiliac joint // Clin. Orthop. Relat. Res.— 2006.— Vol. 451.— P. 189—194.
6. Deutsch H., Mummaneni P.V., Haid R.W. et al. Benign sacral tumors // Neurosurg. Focus.— 2003.— Vol. 15 (2).— P. E14.
7. Dickey I.D., Hugate R.R.Jr., Fuchs B. et al. Reconstruction after total sacrectomy: early experience with a new surgical technique // Clin. Orthop. Relat. Res.— 2005.— Vol. 438.— P. 42—50.
8. Doita M., Harada T., Iguchi T. et al. Total sacrectomy and reconstruction for sacral tumors // Spine.— 2003.— Vol. 28 (15).— P. 296—301.
9. Fourney D.R., Fuller G.N., Gokaslan Z.L. Intraspinal extradural myxopapillary ependymoma of the sacrum arising from the filum terminate externa: case report // J. Neurosurg.— 2000.— Vol. 93.— P. 322—326.
10. Fourney D.R., Gokaslan Z.L. Sacral tumors: Primary and metastatic // Spinal cord and spinal column tumors: principles and practice / Ed. by C.A. Dickman, M.G. Fehlings, Z.I. Gokaslan.— New York: Thime medical Publishers, 2006.— P. 404—419.
11. Fourney D.R., Gokaslan Z.L. Surgical approaches for the resection of sacral tumors // Spinal cord and spinal column tumors: principles and practice / Ed. by C.A. Dickman, M.G. Fehlings, Z.I. Gokaslan.— New York: Thime medical Publishers, 2006.— P. 632—648.
12. Fourney D.R., Rhines L.D., Hentschel S.J. et al. An bloc resection of primary sacral tumors: classification of surgical approaches and outcome // J. Neurosurg. Spine.— 2005.— Vol. 3 (2).— P. 111—122.
13. Gallia G.L., Haque R., Garonzik I. et al. Spinal pelvic reconstruction after total sacrectomy for en bloc resection of a giant sacral chordoma. Technical note // J. Neurosurg. Spine.— 2005.— Vol. 3 (6).— P. 501—506.
14. Gunterberg B., Romanus B., Stener B. Pelvic strength after major amputation of the sacrum. An experimental study // Acta Orthop. Scand.— 1976.— Vol. 47.— P. 635—642.
15. Hulen C.A., Temple H.T., Fox W.P. et al. Oncologic and functional outcome following sacrectomy for sacral chordoma // J. Bone Joint Surg. Am.— 2006.— Vol. 88 (7).— P. 1532—1539.
16. Jackson R.J., Gokaslan Z.L. Spinal-pelvic fixation in patients with lumbosacral neoplasms // J. Neurosurg. (Spine 1).— 2000.— Vol. 92.— P. 61—70.
17. Leggon R.E., Zlotecki R., Reith J., Scarborough M.T. Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature // Clin. Orthop. Relat. Res.— 2004.— Vol. 423.— P. 196—207.
18. McCarty C., Waugh J., Mayo C., Coventry M. The surgical treatment of presacral tumors: a combined problem // Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.— 1952.— Vol. 27.— P. 73—84.
19. Osaka S., Kondoh O., Yoshida Y., Ryu J. Radical excision of malignant sacral tumors using a modified threadwire saw // J. Surg. Oncol.— 2006.— Vol. 93 (4).— P. 312—317.
20. Salehi S.A., McCafferty R.R., Karahalios D., Ondra S.L. Neural function preservation and early mobilization after resection of metastatic sacral tumors and lumbosacropelvic junction reconstruction. Report of three cases // J. Neurosurg.— 2002.— Vol. 97 (suppl. 1).— P. 88—93.
21. Shikata J., Yamamuro T., Kotoura Y. Total sacrectomy and reconstruction for primary tumors. Report of two cases // J. Bone Joint Surg. Am.— 1988.— Vol. 70.— P. 122—125.
22. Stener B., Gunterberg B. High amputation of the sacrum for extirpation of tumors. Principles and technique // Spine.— 1978.— Vol. 3.— P. 351—366.
23. Zhang H.Y., Thongtrangan I., Balabhadra R.S. et al. Surgical techniques for total sacrectomy and spinopelvic reconstruction // Neurosurg. Focus.— 2003.— Vol. 15 (2).— P. 5.
24. Zileli M., Hoscoskun C., Brastianos P., Sabah D. Surgical treatment of primary sacral tumors: complications associated with sacrectomy // Neurosurg. Focus.— 2003.— Vol. 15 (5).— P. 9.

Є.І. СЛИНЬКО, О.М. ХОНДА, В.Є. БУРИК

Лікування пухлин крижів, які супроводжуються компресією крижових корінців

Мета — розробити та впровадити в клінічну практику нейрохірургічні втручання, спрямовані на видалення пухлин крижів, декомпресію нервових структур, фіксацію хребта, а також вивчити ефективність оперативного лікування пухлин крижів.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати обстеження та хірургічного лікування 23 хворих з пухлинами крижів, оперованих в Інституті нейрохірургії у період з 1999 до 2009 р. З них у 10 були великі пухлини з ураженням всієї крижі (S_1—S_5), у 8 — були уражені верхні крижові хребці (S_1—S_3) і у 5 — нижні крижові хребці (S_3—S_5). У 6 хворих після видалення пухлини виконано пельво-люмбарну фіксацію.

Результати. З 10 хворих з великими пухлинами крижі у 6 пухлини видалено тотально, у решти — частково. Із 8 хворих з пухлинами верхніх крижових хребців у 6 пухлини видалено тотально, у 2 — частково. У всіх 5 хворих з ураженням нижніх крижових хребців проведено тотальне видалення пухлини, видалення блоком вдалося виконати тільки у 4 хворих, у решти — кускуванням. Під час патогістологічного дослідження хордоми виявлено у 2 хворих, остеосаркому — у 1, хондросаркоми — у 3, остеобластокластоми — у 6, аневризматичні кісти — у 4, гігантоклітинні пухлини — у 2, гемангіоендотеліому — у 1, ангіосаркому — у 1, плазмоцитоми — у 2, метастаз раку — у 1. Віддалені спостереження в середньому становили 7,9 міс, найбільший період — 2,1 року. Відомості про віддалений період отримано в 11 хворих, рецидиви виявлено у 6.

Висновки. Результати лікування і прогноз щодо пухлин крижів сприятливі лише за умови виконання радикальних операцій, надійної інтраопераційної фіксації хребта з тазовим кільцем, застосування променевої терапії у післяопераційний період.

Ключові слова: нейрохірургічне лікування, sacral tumors.

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

Treatment of sacral tumors causing a compression of sacral roots

The aim – the development and introduction of neurosurgical interventions directed on the sacral tumors removing, nervous structures decompression, fixation of a spine and studying of sacral tumors surgery efficiency.

Methods and subjects. The diagnostic data, surgical treatment and its results at 23 patients with sacral tumors operated in institute of neurosurgery within 1999–2009 has been analyzed. Among them 10 patients had big tumors involving all sacral vertebrae (S_1–S_5), 8 – had tumors involving S_1—S_3 vertebrae, and 5 patients had tumors involving S_3–S_5 vertebrae. The fixation of spine and pelvis was performed in the 6 patients after tumor removal.

Results. Among 10 patients with big tumors of all sacral vertebrae (S_1–S_5) 6 patients underwent complete tumors removal, the rest patients had partial tumors removal. Among 8 patients with a tumor of S_1–S_3 vertebrae complete tumors removal was performed in 6 patients, 2 patients had partial removal. In all 5 patients with tumors of S_3–S_5 vertebrae we performed total removal of a tumor. Tumors removal as a whole block was performed only in 4 patients with tumors affected S_3–S_5 vertebrae. Other patients had tumors removal by piecemeal fashion. The chordomas were found in 2 patients, osteosarcomas – 1, chondrosarcomas – 3, osteoblastomas – 6, aneurismatic bone cyst – 4, giant cell tumors – 2, hemangioendotheliomas – 1, angiosarcoma – 1, plasmocytoma – 2, a metastasis of a cancer – 1. The remote supervision on the average lasted 7.9 months, the longest period of the remote supervision was 2.1 years. Data on the remote period have been received at 11 patients. Among 11 patients surveyed in the remote period relapses have been found at 6.

Conclusions. Sacral tumors treatment results and prognosis are favorable on the conditions of drastic surgery, solid intrasurgical spinal fixation with a ring, radiation therapy application during the post surgery period.

Key words: neurosurgical treatment, sacral tumors.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 90—93.

УДК 616.711.6-085.828

Н.М. БУЧАКЧИЙСКАЯ [1], В.И. МАРАМУХА [2], И.И. ХАРЧЕНКО [2], И.В. МАРАМУХА [2]

[1] Запорожская медицинская академия последипломного образования

[2] КУ «Запорожская областная клиническая больница»

Метод интенсивного лечения больных с рефлекторными и компрессионными корешковыми синдромами остеохондроза поясничного отдела позвоночника с применением мануальной терапии

Цель — разработать эффективный метод интенсивного лечения больных с рефлекторными и компрессионными синдромами остеохондроза поясничного отдела позвоночника с использованием «мягких» методик мануальной терапии.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 47 больных с неврологическими синдромами поясничного остеохондроза позвоночника. Обследование проводили с помощью специальных нейроортопедических, рентгенологических методов, а также компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В лечении пациентов использовали специально разработанный метод интенсивной мануальной терапии.

Результаты. Применяя метод интенсивной мануальной терапии для лечения рефлекторных и компрессионных корешковых синдромов остеохондроза поясничного отдела позвоночника, мы добились положительных результатов лечения у 46 (97, 87 %) больных.

Выводы. Мы рекомендуем разработанную лечебную тактику для лечения больных с рефлекторными и компрессионными корешковыми синдромами остеохондроза поясничного отдела позвоночника в условиях неврологического стационара, что будет способствовать сокращению сроков лечения в стационаре и более раннему восстановлению трудоспособности.

Ключевые слова: остеохондроз позвоночника, мануальная терапия, постизометрическая релаксация мышц, позвоночный двигательный сегмент.

Около 80 % мировой популяции отмечают хронические боли в позвоночнике, обусловленные остеохондрозом [5]. Как правило, поражаются люди наиболее трудоспособного возраста, что приводит к большим экономическим потерям. Достаточно велик процент инвалидизации в этой нозологической группе.

В абсолютном большинстве случаев лечение включает сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, стероидных гормонов, витаминов группы В и нескольких физиотерапевтических методов лечения [4]. Такая общепринятая схема лечения больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночного столба не позволяет эффективно и в короткие сроки добиться улучшения состояния больного и улучшения качества его жизни.

В течение почти 30 лет в специализированном неврологическом отделении КУ «Запорожская областная клиническая больница», являющемся клинической базой кафедры нервных болезней Запорожской медицинской академии последипломного образования практикуют для лечения больных, страдающих остеохондрозом позвоночника, метод мануальной терапии (МТ) [2, 3, 6, 11, 12].

Отделение, созданное профессором А.В. Клименко, являлось пионером в использовании МТ для лечения неврологических проявлений вертеброгенной патологии. Оно поддерживает научные связи с ведущими клиниками Украины и других

Стаття надійшла до редакції 14 листопада 2010 р.

Бучакчийська Наталя Михайлівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
69000, м. Запоріжжя, бульв. Вінтера, 20. Тел. (61) 769-81-48
E-mail: n_m_b@mail.ru

стран. На протяжении многих лет это была всесоюзная и украинская школа мануальной терапии. За время работы клиники накоплен значительный научный и практический опыт в лечении неврологических синдромов остеохондроза позвоночника. Успешно защищены 12 кандидатских и 2 докторские диссертации в области вертеброневрологии. За все годы функционирования отделения пролечено около 20 тыс. больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника. Пересмотрены и расширены показания для использования МТ. Разработаны и подобраны лечебные комплексы, с обязательным использованием МТ для лечения остеохондроза с рефлекторными и компрессионными корешковыми синдромами.

Цель работы — разработать эффективный метод интенсивного лечения больных с рефлекторными и компрессионными корешковыми синдромами остеохондроза поясничного отдела позвоночника с использованием «мягких» методик МТ.

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 47 больных в возрасте от 23 до 62 лет с неврологическими синдромами остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Предварительно всем больным были проведены специальные нейроортопедические [1, 16], клинико-лабораторные и рентгенологические исследования. Все пациенты обследованы методами компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии, всем им проведена рентгеноспондилография [8].

Остеохондроз различной степени выраженности по классификации Е.П. Подрушняк [10] и грыжевые выпячивания дисков по классификации Х. Петерсон [9] на поясничном уровне были выявлены у всех обследованных. Рефлекторные синдромы (люмбалгии, люмбоишиалгии) были у 28, корешковые компрессионные синдромы — у 19. Болевой вертеброгенный синдром оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [7, 15]. У больных его выраженность оценена 6—10 баллами. Степень блокирования позвоночных двигательных сегментов (ПДС) определяли по A. Stoddard (2002).

Для лечения компрессионных корешковых синдромов при резко выраженном болевом вертеброгенном синдроме (9—10 баллов по ВАШ) применяли только «мягкие» методики МТ [13—15]. Использовали: сегментарный, точечный массаж, мобилизации, мышечные тракции, постизометрическую релаксацию мышц (ПИРМ), постреципрокную релаксацию (ПРР). Манипуляции не применяли. Использовали как общепринятые приемы [2, 3, 6, 11, 12], так и разработанные нами. Необходимо отметить, что МТ проводили многократно в течение дня, в каждом случае строго по индивидуальной схеме с учетом данных обследования и клинического состояния больного. Как правило, сеансы проводили через каждые 2—3 ч. Мы полностью оказались от применения медикаментозных средств и редко прибегали к помощи физиотерапевтических процедур.

Результаты и обсуждение

Нашу методику лечения иллюстрируют следующие наблюдения.

Больная П., 1968 г. р., поступила в клинику 24. 04.2009 г. с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника, левой нижней конечности, онемение в ней, ощущение дискомфорта в поясничном отделе позвоночника. Интенсивность боли по ВАШ оценена 9 баллами. Болевой синдром усиливался при изменении положения, незначительной физической нагрузке, переохлаждении. Из анамнеза известно, что болеет 4 года. Течение заболевания — хронически-рецидивирующее. Настоящее обострение длится 2 мес без видимой причины. Лечение проводили амбулаторно и в стационаре по месту жительства с использованием НПВП, анальгетиков. Без эффекта. После обследования: общеклинические анализы в норме, соматической патологии не выявлено. При нейроортопедическом исследовании: уплощен поясничный лордоз, функциональный блок (ФБ) в ПДС на уровне L_4—S_1 2-й степени. Сухожильные рефлексы (СХР) D = S, ахиллов D < S, гипалгезия в зоне иннервации L_5, S_1 слева. Положительные симптомы Нери, Лассега слева под углом 30°. Болезненность при пальпации остистых отростков и паравертебральных точек L_4—L_5. Определяются: локально-вертебральная миофиксация, миофасциальные триггерные точки (МТТ) в мышцах ягодичной области. При рентгенологическом исследовании: остеохондроз поясничного отдела позвоночника 2-й степени. МРТ-исследование: протрузия диска L_5—S_1 6 мм на фоне оссификации передней и задней продольных связок.

Диагноз: протрузия диска L_4—L_5, пролапс диска L_5—S_1, остеохондроз, корешковый компрессионный синдром L_5, S_1 слева, хронически рецидивирующее течение, стадия обострения. Выраженный болевой синдром.

Формула диагноза: Fb L_4—S_1 ARL (S) 2 St. (Функциональная блокада позвоночных двигательных сегментов L_4—S_1 в антефлексии, ретрофлексии, латерофлексии влево 2-й степени по A. Stoddard 2002.)

Был выбран следующий план лечения, проводимого в течение дня: первый сеанс — сегментарный массаж заинтересованных мышечных групп, мышечные тракции, ритмическая тракция поясничного отдела позвоночника в нейтральном положении [3] и ПРР. Через 2 ч — сегментарный и точечный массаж, релаксация разгибателей спины в положении лежа на спине и на животе [3], мобилизация на поясничном отделе в положении лежа на боку и нейтральной осанки [6]. Третий, заключительный, сеанс через 2 ч: легкий сегментарный массаж, точечный массаж; активная повторная

мобилизация поясничного отдела позвоночника в положении лежа на боку после изометрического преднапряжения [6], ритмическая тракция поясничного отдела позвоночника в положении на животе [3] и 3—5-минутный сегментарный массаж.

В результате проведенного лечения болевой вертебральный синдром уменьшился с 9 до 0—1 балла по ВАШ. Полностью восстановлен объем движений в ПДС. Уменьшились выраженность миофиксации и деформация позвоночного столба. Симптомы натяжения — отрицательные.

Больная выписана 07.05.2009 г. с улучшением. Трудоспособность восстановлена полностью. Обучена приемам аутоПИРМ. Рекомендованы курсы профилактического массажа 2—3 раза в год, подобран индивидуальный комплекс лечебной физкультуры (ЛФК). Рекомендовано санаторно-курортное лечение в профильных санаториях в период ремиссий, диспансерное наблюдение невропатолога по месту жительства.

Следующий пример иллюстрирует ведение больной с рефлекторным синдромом на поясничном уровне позвоночного столба. Больная В., 1977 г. р., госпитализирована в клинику 25.01.2010 г. с жалобами на боли в поясничном отделе, иррадиирующие в левую нижнюю конечность. Интенсивность болевого вертебрального синдрома по ВАШ оценена в 8—9 баллов. Беспокоило онемение левой нижней конечности. Болевой синдром усиливался при ходьбе, незначительной физической нагрузке и в ночное время. Имело место ощущение дискомфорта в поясничном отделе позвоночника. Из анамнеза болезни известно, что боль в позвоночнике беспокоит около года. Течение заболевания — рецидивирующее. Настоящее обострение длится 2 недели, началось без причины. Лечение, проводимое медикаментозными средствами, в поликлинике по месту жительства, без эффекта. При обследовании соматической патологии не выявлено, клинические анализы в пределах нормативных показателей. Нейроортопедическое обследование: уплощен поясничный лордоз, щадящая походка. ФБ в ПДС L_5—S_1 2-й степени. СХР D = S. Чувствительные расстройства не определяются. Положительные симптомы Нери, Лассега слева под углом 40°, Мацкевича — слева. Болезненность при пальпации остистых отростков и паравертебральных точек L1—S_1. МТТ в мышцах ягодичной области слева. Проведенная рентгеноспондилография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях показала наличие остеохондроза 2-й степени, больше в ПДС L_3—S_1. При МРТ-исследовании обнаружена циркулярная асимметричная протрузия диска L_5—S_1, с дорсальным парамедианным левосторонним локальным выпячиванием межпозвоночного диска (МПД) до 6,0—6, 5 мм.

Диагноз: протрузия диска L_5—S_1, остеохондроз, люмбоишиалгия слева, хронически-рецидивирующее течение, стадия обострения. Выраженный болевой синдром.

Формула диагноза: Fb: L_5—S_1 ARL (S) 2 St. (Функциональная блокада в ПДС L_5—S_1 в антефлексии, ретрофлексии, латерофлексии влево 2-й степени.)

Лечение, проводимое в течение дня, было следующим: 1-й сеанс включал сегментарный и точечный массаж; тракцию в положении лежа на животе, тракцию в положении лордоза [3]. 2-й сеанс через 2 ч: сегментарный массаж заинтересованных мышечных групп, мобилизацию на поясничном отделе в положении лежа на боку [6], ПИРМ разгибателей спины в положении на животе [3], сегментарный массаж. 3-й сеанс через 2 ч: точечный массаж, ПИРМ мышц-ротаторов туловища, прямой мышцы бедра, грушевидной мышцы, абдукторов бедра, длинных и коротких мышц аддукторов бедра [2], сегментарный массаж. После проведенного курса лечения интенсивность болевого вертебрального синдрома по ВАШ уменьшилась до 0—1 балла.

Восстановлен объем движений в блокированных ПДС, симптомы натяжения — отрицательные. Уменьшились выраженность миофиксации и деформации позвоночного столба, чувствительные расстройства. 05.02.2010 г. пациентка выписана из клиники с улучшением. Трудоспособность восстановлена. Рекомендовано: диспансерное наблюдение невропатолога по месту жительства, профилактические курсы массажа 2 раза в год, санаторно-курортное лечение на радоновых, сероводородных, грязевых курортах в период ремиссий. Индивидуально подобран комплекс ЛФК.

Проанализировав результаты проведенного интенсивного метода лечения — МТ, мы выяснили, что положительный результат лечения был достигнут у 46 (97,87 %) пациентов этой нозологической группы больных. Так, увеличился или был восстановлен объем движений в блокированных ПДС, уменьшились выраженность или полностью исчезла локально-вертебральная и регионарная миофиксация заинтересованных мышечных групп, уменьшилась деформация позвоночного столба, уменьшились или не определялись симптомы натяжения.

Выводы

Использование разработанного нами метода лечения больных с выраженным болевым вертеброгенным синдромом, неврологическими проявлениями остеохондроза поясничного отдела позвоночника способствует сокращению сроков пребывания больного в стационаре и более раннему восстановлению трудоспособности. Метод является высокоэффективным в условиях стационара.

Отсутствие затрат на лекарственные препараты снижает стоимость лечения больного и обусловливает экономическую эффективность предложенного метода.

Литература

1. Васильева Л.Ф. Визуальная диагностика нарушений статики и динамики опорно-двигательного аппарата человека.— Иваново: МИК, 1996.— 112 с.
2. Губенко В.П. Мануальная терапия в вертеброневрологии.— К.: Медицина, 2006.— 496 с.
3. Иваничев Г. Мануальная терапия.— Казань, 1997.— 448 с.
4. Клименко А.В., Ярковая С.В., Каленова И.В., Крикота Е.Н. Новые аспекты ведения больных с остеохондрозом // Междунар. неврол. журн.— 2008.— № 2.— С. 58—61.
5. Кузнецов В.Ф. Справочник по вертеброневрологии: клиника, диагностика.— Минск: Беларусь, 2000.— 315 с.
6. Левит К., Захсе Й., Янда В. Мануальная медицина.— М.: Медицина, 1993.— 512 с.
7. Ли И.В., Клочева Е.Г., Шабров А.В., Пирогова С.В. и др. Оценка эффективности комбинированного воздействия импульсного магнитного поля и нейроимпульсных токов в лечении больных полинейропатией // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та.— 2009.— Вып. 1.— С. 11.
8. Орел А.М. Рентгендиагностика позвоночника для мануальных терапевтов.— М.: Видар, 2006.— Т. 1.— 312 с.
9. Петерсон Х. Общее руководство по радиологии.— М.: Спос, 1996.— С. 323—325.
10. Подрушняк Е.П. Диагностика, профилактика и лечение остеохондроза позвоночника у людей различного возраста.— К., 1975.— 28 с.
11. Ситель А.Б. Мануальная терапия спондилогенных заболеваний.— М.: Медицина, 2008.— 408 с.
12. Стоддард А. Учебник остеопатических техник.— Алма-Ата: Дон-Аркаим, 2002.— 304 с.
13. Федосеев С.В. Мануальная терапия в лечении дорсалгий: современные тенденции и некоторые аспекты терапевтической тактики // Сучасні досягнення та подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні.— К., 2006.— С. 225—228.
14. Чикуров Ю.В. Мягкие техники в мануальной медицине.— М.: Триада Х, 2003.— 144 с.
15. Breivik H., Borehgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain // Br. J. Anesthesia.— 2008.— Vol. 101 (1).— P. 17—24.
16. Harman K., Hubley-Kozel C.L., Butler H. Effectiveness of an exersise program to improve forward head posture in normal adults: A randomized, controlled 10-week trial // J. Man. Manipulat. Ther.— 2005.— Vol. 13, N 3.— P. 163—176.

Н.М. БУЧАКЧИЙСЬКА, В.І. МАРАМУХА, І.І. ХАРЧЕНКО, І.В. МАРАМУХА

Метод інтенсивного лікування хворих з рефлекторними і компресійними корінцевими синдромами остеохондрозу поперекового відділу хребта із застосуванням мануальної терапії

Мета — розробити ефективний метод інтенсивного лікування хворих з рефлекторними і компресійними корінцевими синдромами остеохондрозу поперекового відділу хребта з використанням «м'яких» методик мануальної терапії.

Матеріали і методи. Обстежено та пролiковано 47 хворих з неврологічними проявами поперекового остеохондрозу. Обстеження проводили за допомогою спеціальних нейроортопедичних, рентгенологічних методів, а також комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії. В лікуванні пацієнтів застосовували спеціально розроблений метод інтенсивної мануальної терапії.

Результати. Використовуючи метод інтенсивної мануальної терапії для лікування рефлекторних і компресійних корінцевих синдромів остеохондрозу поперекового відділу хребта, ми досягли позитивних результатів лікування у 46 (97, 87 %) хворих.

Висновки. Рекомендуємо розроблену лікувальну тактику для лікування хворих з рефлекторними і компресійними корінцевими синдромами остеохондрозу поперекового відділу хребта в умовах неврологічного стаціонару, що сприятиме скороченню строків лікування в стаціонарі та ранішому відновленню працездатності.

Ключові слова: остеохондроз хребта, мануальна терапія, постізометрична релаксація м'язів, поперековий руховий сегмент.

N.M. BUCHAKCHIYSKAYA, V.I. MARAMUKHA, I.I. KHARCHENKO, I.V. MARAMUKHA

The method of intensive treatment of patients with reflex and compression radicular syndromes of osteochondrosis of the lumbar spine by manual therapy application

The aim – the development of an effective method of treatment for patients with reflex and compression syndromes of degenerative disc disease of the lumbar spine by manual therapy gentle techniques application.

Methods and subjects. We examined and treated 47 patients with neurological syndromes of lumbar osteochondrosis. A special neuroorthopedic, radiographic methods as well as KT- and MRI-study were performed. In the treatment of patients the specially developed method of intensive manual therapy with the application of gentle techniques was used.

Results. Applying the proposed method of intensive manual therapy with the using of gentle techniques for the treatment of compression radicular and reflex syndromes of degenerative disc disease of lumbar spine we have achieved positive results of treatment of 46 (97.87 %) patients.

Conclusions. We recommend the proposed treatment strategy with the using of intensive methods of manual therapy with the inclusion of gentle techniques for patients with reflex and compression radicular syndromes of degenerative disc disease of lumbar spine for treatment of patients in a neurological hospital. Also it makes possible to reduce the duration of treatment in hospital and earlier rehabilitation.

Key words: osteochondrosis of the spine, manual therapy, postisometric relaxation of muscles, the spinal motor segment.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 94—97.

УДК 616-009 + 611.81

А.В. ПОКАЧАЛОВА

Детская областная клиническая больница, Херсон

Незрелость мозга в электроэнцефалографии при минимальной мозговой дисфункции и гиперкинетическом синдроме

Изучение проблемы минимальной мозговой дисфункции (ММД) имеет особое значение для теории и практики медицины, так как проявления ММД, по данным разных авторов, встречаются у 20—40 % детей школьного возраста. Электроэнцефалография является надежным методом параклинической диагностики центральной нервной системы. Изменения ЭЭГ при ММД позволяют оценить соответствие уровня зрелости ЦНС возрасту ребенка и обнаружить задержку в развитии, оценить терапевтическую эффективность медикаментозного лечения. ЭЭГ следует использовать для дифференциальной диагностики проявлений ММД (гиперкинетические и эпилептические гиперкинетические расстройства).

Ключевые слова: электроэнцефалография, минимальная мозговая дисфункция, незрелость мозга, гиперактивность.

Одной из тенденций развития современной неврологии, психиатрии и психофизиологии является переориентация исследовательских приоритетов с выраженных форм патологических состояний, сопровождающихся грубыми дефектами различных органов и функциональных систем, на изучение разнообразных стертых, легких, малодифференцированных вариантов тех или иных болезненных состояний. Эта тенденция обусловлена тем обстоятельством, что удельный вес таких заболеваний постоянно возрастает. К их числу относится и минимальная мозговая дисфункция (ММД). Изучение этой проблемы имеет особое значение для теории и практики медицины, т. к. проявления ММД, по данным разных авторов, выявляют у 20—40 % детей школьного возраста [2, 8, 14].

В патогенезе ММД основную роль отводят нарушению морфофункциональной зрелости модулирующих систем мозга, в первую очередь, лобных отделов коры. Фронтальные области мозга имеют значительную систему связей как с нижележащими отделами мозга (в том числе со зрительным бугром, подкорковыми ядрами, ретикулярной формацией), так и со всеми отделами коры больших полушарий [9]. Благодаря двустороннему характеру этих связей, фронтальные области находятся в особенно выгодном положении как для вторичной переработки сложнейших афферентаций, приходящих от всех отделов мозга, так и для организации эфферентных импульсов, позволяющих оказывать регулирующее действие на эти структуры.

Из всех структур мозга только префронтальная кора встроена в такую богатую систему связей, но в то же время это делает ее уязвимой при действии повреждающих факторов.

Изменения ЭЭГ при ММД можно разделить на несколько групп [14]:

1. Морфофункциональная незрелость и нарушение деятельности корково-подкорковых структур, которые в большей степени имеют характер функциональных или регуляторных:

- альфа-ритм становится нерегулярным, с измененной формой колебаний в виде деформированности, заостренности или раздвоенности вершин;
- ЭЭГ-картина характеризуется увеличением активности тета- ритма при одновременном снижении активности бета-ритма в лобных отведениях коры головного мозга.

Стаття надійшла до редакції 3 лютого 2010 р.

Покачалова Алла Володимирівна, зав. відділення
73010, м. Херсон, вул. Українська, 81. Тел. (552) 22-51-90

2. Ирритативные изменения в виде вспышек заостренных альфа-волн в затылочных и височных отделах.

3. Негрубые локальные изменения в виде синхронных групп тета-волн в височных отделах обоих полушарий с вовлечением медиобазальных образований.

4. Признаки дисфункции неспецифических срединных структур, которые свидетельствуют о снижении активирующих влияний и вовлечении в патологический процесс структур ствола, влияющих на функциональное состояние головного мозга. ЭЭГ-картина представлена:

а) билатерально синхронными вспышками альфа- и тета-волн с эпизодами дистантной синхронизации альфа-ритма на фронтальные области коры в фоновой записи;

б) затяжными генерализованными пароксизмами тета- и дельта-волн, появляющимися во время гипервентиляции и длительно сохраняющимися после завершения пробы.

Группы медленных колебаний в теменных и центральных областях головного мозга свидетельствуют о высоком уровне активности синхронизирующих систем неспецифического таламуса (мезодиэнцефальный уровень), группы медленноволновых колебаний в задних отделах мозга — о дефиците неспецифической активации со стороны ретикулярной формации ствола мозга; группы медленных колебаний в передних отделах мозга — об изменении функционального состояния фронто-таламической регуляторной системы [9, 10].

При количественном анализе ЭЭГ [16] выделяют два типа изменений:

1. Усиление частоты тета-ритма при нормальной средней частоте альфа-ритма.

2. Усиление частоты тета-ритма, которое сопровождается снижением частоты альфа-ритма, что может свидетельствовать о разнонаправленных изменениях функционального состояния головного мозга, его угнетении или чрезмерной активации.

Важным показателем, характеризующим функциональное состояние мозга, является соотношения мощности тета- и бета-ритма [20]. Соотношение тета: бета-ритма в лобных областях у детей с ММД, по данным некоторых авторов, следующее: 5—8 лет — 7,31 ± 1,84, старше 8 лет — 5,87 ± 1,07; здоровые 6—11 лет — 2,67. Данные количественной ЭЭГ свидетельствуют о замедлении биоэлектрической активности головного мозга у детей с ММД [18].

Распределение ЭЭГ-признаков, характеризующих функциональное состояние глубинных регуляторных структур мозга у гиперактивных детей 7—8 лет, указывает на наличие функциональной незрелости системы неспецифической активации со стороны ретикулярной формации ствола мозга и функциональной незрелости фронто-таламической регуляторной системы [9].

Данные спектрального анализа ЭЭГ легли в основу нейротерапии, которую осуществляют при помощи метода ЭЭГ-биологической обратной связи (ЭЭГ-БОС). Этот метод является действенным способом коррекции внимания и когнитивной деятельности пациентов с синдромом нарушения внимания и гиперактивности (СНВГ) и широко применяется в мире [17]. Только в США действуют свыше 700 лабораторий, практикующих нейротерапию. ЭЭГ-биоуправление при СНВГ обычно направлено на увеличение быстрой активности в диапазоне бета-волн (13—21 Гц) и/или подавление активности тета-волн (4—8 Гц).

ЭЭГ-показатели нормы и патологии при ММД:

1. При негрубых расстройствах нервной системы: нормальная или пограничная ЭЭГ зарегистрирована у 40—60 % исследуемых детей; дисфункция диэнцефальных структур проявлялась у 20 % детей, а незрелость коры — у 12 % детей с ММД.

2. При более грубых расстройствах, при которых черты незрелости сочетаются с признаками повреждения нервной системы, нередко наблюдаются явления очагового поражения нервной системы (стертый гемисиндром, экстрапирамидная и стволовая недостаточность). Нормальная или пограничная ЭЭГ выявлена у 18—22 % детей с ММД; признаки патологии глубинных структур мозга на ЭЭГ — у 43 % детей с ММД; очаги зарегистрированы у 12 % детей. На паттерне ЭЭГ у 36 % детей с ММД выявлены высокоамплитудные веретена, характерные для патологии лобно-базальных отделов [14].

СНВГ и его коморбидность с эпилепсией хорошо освещены в литературе [5, 6]. Под маской СНВГ может скрываться эпилептическое расстройство:

1. СНВГ как частый исход эпилепсии с центротемпоральными спайками.

2. Самостоятельное (непароксизмальное) расстройство без припадков на фоне картины типичных центротемпоральных спайков, а также височных разрядов в ЭЭГ.

При гиперактивном синдроме выражены нарушение внимания (повышенная отвлекаемость, неспособность сосредоточиться на осмысленной деятельности); нетерпеливость и неспособность ждать; трудности письма; расстройства памяти; слухо-речевые дисфункции.

Также при СНВГ наблюдаются проявления эпилептиформной активности, что проявляется следующими признаками:

- центротемпоральными спайками (как правило, правополушарными);
- правосторонними окципитальными спайками;
- билатерально-синхронными разрядами комплексов спайк-волна с максимумом во фронтополярных отведениях;
- билатерально-синхронными разрядами острых тета-волн 600—1000 мкВ амплитудой;

· при идиопатических фокальных эпилепсиях изменения локализовались в правом полушарии;

· поведенческие нарушения при фокальных правосторонних разрядах объясняют расстройствами функции поддержания внимания, то есть дезорганизация разных нейрофизиологических систем может проявиться синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

В случаях центротемпоральных и затылочных спайков СНВГ сопровождается симптомами зрительной и пространственной агнозии, нарушениями вербальной коммуникации [5].

При лобных разрядах в ЭЭГ синдром нарушения внимания и гиперактивности связан с дисфункцией:

· с дисфункцией систем организации социальной адаптации;

· моторного контроля;

· планирования;

· устойчивости деятельности и осуществления исполнительных функций.

В случаях генерализованной гиперсинхронной тета-активности, очевидно, страдают механизмы общей регуляции поддержания достаточно высокого уровня функциональной активности, реализуемого восходящей активирующей ретикулярной формации. В этих случаях гиперактивность ребенка наблюдается в наиболее чистом варианте и не сопровождается нейропсихическими расстройствами. Как в случаях эпилепсии, так и в случаях, не связанных с припадками эпилептиформных разрядов в ЭЭГ, лечение следует ориентировать на подавление эпилептиформной активности как причинно связанной с нарушениями поведения. Оптимальным препаратом является вальпроевая кислота [18].

Из изложненого выше можна заключить, что ЭЭГ является надежным методом параклинической диагностики структур головного мозга. Изменения ЭЭГ при ММД позволяют оценить терапевтическую эффективность медикаментозного лечения [5]. Большое значение придается ЭЭГ при проведении дифференциальной диагностики проявлений ММД, СНВГ и гиперкинетических расстройств при эпилепсии.

Литература

1. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография.— Таганрог: Изд-во Таганрог. гос. радиотехн. ун-та, 2000.— 636 с.
2. Гузеева В.И. Руководство по детской неврологии.— СПб: Фолиант, 2004.
3. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте.— М.: Академия, 2005.— 256 с.
4. Заваденко Н.Н. Как понять ребенка: дети с гиперактивностью и дефицитом внимания.— М.: Школа-Пресс, 2001.— 128 с.
5. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства: Рук-во для врачей.— М.: МЕДпресс-информ, 2007.— 280 с.
6. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней.— М.: Медицина, 1991.— 640 с.
7. Евтушенко С.К., Омельяненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей.— Донецк, 2005.— 856 с.
8. Козявкін В.І., Гордієвич С.М. Актуальність проблеми мінімальної мозкової дисфункції у дітей для медичної реабілітації // Укр. вісн. психоневрології.— 2000.— Т. 8, вип. 2 (24).— С. 79—80.
9. Крупская Е.В. Мачинская Р.И. Организация избирательного зрительного внимания у детей 7—8 лет с различной степенью зрелости регуляторных систем мозга // Культурно-исторический подход и исследование процессов социализации: Материалы чтений памяти Л.С. Выготского. Пятая международная конференция (Москва, 15—17 ноября 2004 г.).— М.: Изд-во РГГУ, 2005.— Т. 2.— С. 269—279.
10. Мачинская Р.И., Дубровинская Н.В. Реактивность альфа- и тета- диапазонов ЭЭГ при произвольном внимании у детей младшего школьного возраста // Физиология человека.— 2002.— Т. 28, № 5.— С. 15—20.
11. Мачинская Р.И., Крупская Е.В. Междисциплинарный подход к исследованию и дифференциации вариантов СДВГ у детей младшего школьного возраста // Вестн. Поморского ун-та.— 2007.— № 4.— С. 8—15.
12. Мачинская Р.И., Крупская Е.В. ЭЭГ анализ функционального состояния глубинных регуляторных структур мозга у гиперактивных детей 7—8 лет // Физиология человека.— 2001.— Т. 27, № 3.— С. 122—124.
13. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга / Под ред. Д.А. Фарбер, Л.К. Семеновой, В.В. Алферовой и др.— Л.: Наука, 1990.— 198 с.
14. Чутко Л.С., Пальчик А.Б., Кропотов Ю.Д. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков.— СПб: Изд. дом СПбМАПО, 2004.— 112 с.
15. Шкловский В.М., Лукашевич И.П., Воробьева Е.В. и др. Патогенетические механизмы заикания // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С. Корсакова.— 2000.— Т. 100, № 4.— С. 50—53.
16. Chabot R.J., Serfontain C. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder // Biol. Psychiatry.— 1996.— Vol. 40, N 10.— P. 951.
17. Davey M.P., Victor J.D., Schiff N.D. Power spectra and coherence in the EEG of a vegetative patient with severe asymmetric brain damage // Clin. Neurophysiol.— 2000.— Vol. 111, N 11.— P. 1949—1954.
18. Dubrovinskaya N.V., Machinskaya R.I. Reactivity of theta and alpha EEG frequency bands in voluntary attention in junior schoolchildren // Human Physiology.— 2002.— Vol. 28, N 5.— P. 520—525.
19. Harmony T., Marosi E., Fernandez T. et al. EEG coherences in patients with brain lesions // Int. J. Neurosci.— 1994.— Vol. 74, N 1—4.— P. 203—226.
20. Monastra V.J., Lubar J.F., Linden M. The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliabilityand validity studies // Neuropsychology.— 2001.— Vol. 15, N 1.— P. 136.

А.В. ПОКАЧАЛОВА

Незрілість мозку в електроенцефалографії при мінімальній мозковій дисфункції та гіперкінетичному синдромі

Вивчення проблеми мінімальної мозкової дисфункції (ММД) має особливе значення для теорії і практики медицини, оскільки прояви ММД, за даними різних авторів, мають місце у 20—40 % дітей шкільного віку. Електроенцефалографія є надійним методом параклінічної діагностики центральної нервової системи. Зміни ЕЕГ при ММД дають змогу оцінити відповідність рівня зрілості ЦНС віку дитини і виявити затримку в розвитку, оцінити терапевтичну ефективність медикаментозного лікування. ЕЕГ слід використовувати для диференційної діагностики проявів ММД (гіперкінетичні та епілептичні гіперкінетичні розлади).

Ключові слова: електроенцефалографія, мінімальна мозкова дисфункція, незрілість мозку, гіперактивність.

A.V. POKACHALOVA

Immaturity of brain in electroencephalogram at minimum cerebral dysfunction and hyperkinetic syndrome

The special value has a study of a problem of minimum cerebral dysfunction (MCD) for a theory and practice of medicine, as, from data of different authors, 20–40 % makes the displays of MCD children of school age. Electroencephalography is the reliable method of paraclinic diagnostics of the central nervous system. Changes of EEG at minimum cerebral dysfunction allow to estimate accordance of maturity level of CNC to the age of a child and to discover a delay in development, make possible to estimate therapeutic efficiency of medicinal treatment. EEG enables differential diagnostics of displays of MCD (hyperkinetic disorders and epileptic hyperkinetic disorders).

Key words: electroencephalogram, minimum cerebral dysfunction, immaturity of brain, hyperactivity.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 98—101.

УДК 616.13:616.899.2:616.89-008.49)-071

О.Р. ПУЛИК

Ужгородський національний університет

Аналіз обізнаності практикуючих лікарів м. Ужгорода щодо проблеми когнітивних порушень у пацієнтів із судинними захворюваннями

Мета — вивчення обізнаності лікарів поліклінічної ланки щодо проблеми когнітивних порушень, їхнього вміння діагностувати та лікувати цих хворих.

Матеріали і методи. Проведено анкетування 268 лікарів, які ведуть прийом у поліклініках м. Ужгорода.

Результати. Встановлено, що лише 46,6 % опитаних лікарів знають критерії діагностики когнітивних порушень, більшість лікарів мало поінформована про сучасні методи лікування деменції.

Висновки. Для поліпшення обізнаності практикуючих лікарів з проблемою когнітивних порушень до програми курсового навчання на передатестаційних циклах ФПО УжНУ рекомендовано ввести семінарські заняття з проблеми діагностики та лікування когнітивних порушень судинного генезу та підготувати методичний посібник для сімейних лікарів і терапевтів поліклінічного прийому.

Ключові слова: когнітивні порушення, обізнаність лікарів, анкетування.

Зниження рівня когнітивних функцій аж до деменції є синдромом органічного ураження головного мозку, при якому страждають переважно такі функції, як пам'ять, увага, мова, мислення, порушується здатність приймати рішення, до навчання, втрачаються трудові навики. Насамперед, цей синдром є причиною обмеження життєдіяльності осіб старечого віку, але як наслідок таких захворювань, як мозковий інсульт, травматичне ураження головного мозку, гіпертонічна хвороба, він може уражати і молодше населення [2, 3]. Сьогодні у світі живе більш ніж 70 млн людей віком понад 80 років. Прогнозується, що в найближчі 50 років їхня кількість зросте в 5 разів і становитиме 350 млн [7, 11].

Неврологічні захворювання належать до найчастіших хвороб старечого віку. Хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та мозковий інсульт — це хвороби, чинником ризику яких є вік. Враховуючи загальне постаріння населення як економічно розвинених країн, так і країн, що розвиваються, найближчим часом очікується значне збільшення частки населення віком понад 65 років, а відповідно і збільшення кількості нових випадків захворювання на мозковий інсульт, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, одним з інвалідизуючих чинників яких є деменція [6, 10, 12]. При деменції часто мають місце масивні пошкодження головного мозку незворотного характеру, що різко обмежує терапевтичні можливості. Саме тому великого значення надають діагностиці додементних форм когнітивних порушень, тобто когнітивних порушень, які за своєю вираженістю не досягли рівня деменції. Виявлення легких когнітивних порушень дає шанс на відновлення втрачених функцій, збереження якості життя хворого, подовження періоду зі збереженою професійною, соціальною та побутовою адаптацією [3, 5, 9]. Значною мірою це стосується судинних захворювань з ураженням головного мозку, за яких вчасно розпочата реабілітація когнітивних порушень має хороші перспективи [5—7].

У демографічній картині в Закарпатській області, як і в цілому в Україні, протягом останніх 15 ро-

Стаття надійшла до редакції 16 листопада 2010 р.

Пулик Олександр Романович, к. мед. н., доцент кафедри
88015, м. Ужгород, вул. Погорєлова, 42
Тел. (31) 266-51-72. E-mail: apulyk@gmail.com

ків відбулися зміни. Якщо населення області в 1995 р. становило 1288,1 тис., то нині воно зменшилося на 45,5 тис. Це зниження відбулося поступово за рахунок декількох чинників, а саме: зниження народжуваності, збільшення рівня смертності, виражена міграція населення та ін. Однак основною тенденцією останніх років є збільшення вікової групи понад 70 років [8].

Враховуючи викладене вище, для своєчасної діагностики когнітивних порушень велике значення має обізнаність лікарів поліклінічної ланки з цією проблемою.

Мета дослідження — вивчення обізнаності лікарів поліклінічної ланки щодо проблеми когнітивних порушень, їхнього вміння діагностувати та лікувати цих хворих.

Матеріали і методи

Проведено анкетування 268 лікарів, які ведуть прийом у поліклініках м. Ужгорода. Серед них було опитано 94 (35,07 %) сімейних лікарів, 59 (22,01 %) терапевтів, 32 (11,94 %) кардіологів, 31 (11,57 %) невролога та 52 (19,41 %) лікарів інших спеціальностей.

У 58 (21,64 %) лікарів стаж роботи був до 5 років, у 36 (13,43 %) — 5—10 років, у 44 (16,42 %) — 10—20 років, у 87 (32,46 %) — 20—30 років, а у 43 (16,05 %) — понад 30 років.

Анкетування проводили за допомогою адаптованої на ФПО Ужгородського національного університету «Анкети для лікарів першого контакту — сімейних лікарів» (автори оригінальної анкети М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, О.В. Єрьоміна, згоду яких на використання анкети отримано). Анкета складається з 13 запитань [4]. В ній вказують фах лікаря, стаж роботи, кількість хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), консультованих лікарем протягом дня, обізнаність лікарів щодо когнітивних порушень, судинної деменції та їхніх діагностичних критеріїв, відсоток хворих з АГ, які мають скарги на порушення пам'яті, за один день прийому. Лікарі також відповідали на запитання про медичні препарати, які вони застосовують для лікування хворих з порушеннями пам'яті, і про те, чи цікавляться вони при опитуванні хворого скаргами на порушення пам'яті.

Результати та обговорення

При аналізі результатів анкетування встановлено, що більшість лікарів м. Ужгорода (понад 70 % респондентів) знають, що таке когнітивні функції (рис. 1).

Про те, що їм відомо, що таке помірні когнітивні порушення, повідомили 165 (61,57 %) респондентів, не знали, що це таке, — 44 (16,42 %), не знали, що відповісти, — 59 (22,01 %).

Більшість лікарів (75 %) обізнані з визначенням судинної деменції (рис. 2).

Ми не були здивовані подібною обізнаністю з проблемою когнітивних порушень, оскільки останні кілька років у багатьох медичних наукових виданнях багато уваги приділяють цій проблемі.

Автори анкети включили декілька додаткових елементів, за допомогою яких вони сподівалися проаналізувати глибину знань та щирість відповідей респондентів. Серед них запитання «Чи знаєте Ви діагностичні критерії когнітивних порушень?» та «Чи знаєте Ви критерії судинної деменції?». На перше запитання позитивну відповідь дали лише 46,64 % опитаних (рис. 3), що виявило факт недостатньої обізнаності більшості опитаних із суттю запитання, а відповідно, і невміння диференціювати стани когнітивного дефіциту. Щодо критеріїв судинної деменції стверджувальну відповідь дало трохи більше половини опитаних лікарів — 148 (55,22 %), важко відповісти було 66 (24,63 %), не знали відповіді на це запитання — 54 (20,15 %).

Аналіз відповідей на ці два запитання виявив, що лікарі поліклінічного прийому потребують ширшого ознайомлення з діагностичними критеріями когнітивних порушень та судинної деменції.

Більшість опитаних лікарів (151 (56,34 %)) цікавляться при опитуванні хворих порушеннями пам'яті, третина відповіла, що рідко цікавиться, 4 (1,49 %) — що не цікавляться і 17 (6,34 %) лікарів вважають, що цим мають займатися неврологи.

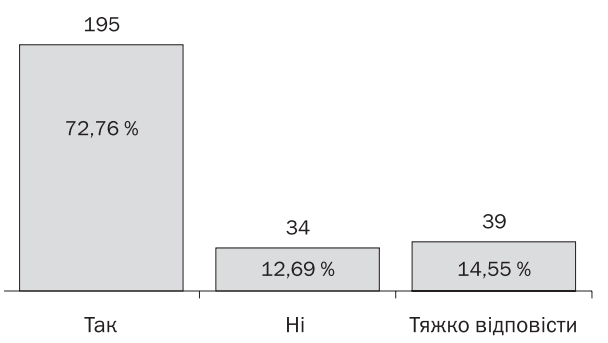


Рис. 1. *Варіанти відповідей лікарів на запитання «Чи знаєте ви, що таке когнітивні функції?»*

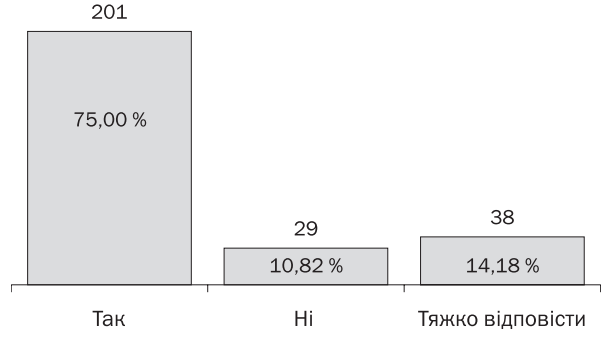


Рис. 2. *Варіанти відповідей лікарів на запитання «Чи можете ви дати визначення судинної деменції?»*

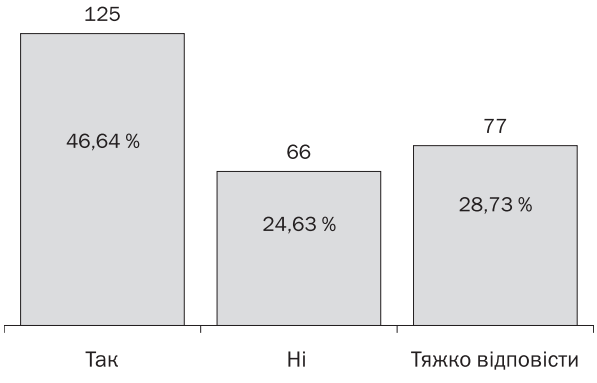


Рис. 3. *Варіанти відповідей лікарів на запитання «Чи знаєте ви діагностичні критерії когнітивних порушень?»*

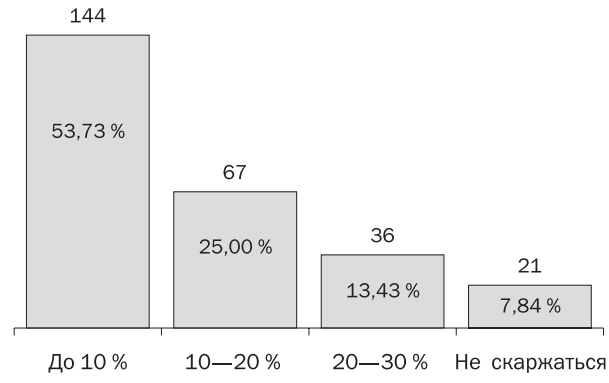


Рис. 4. *Варіанти відповідей лікарів на запитання «Яка кількість хворих з артеріальною гіпертензією на вашому прийомі скаржиться на порушення пам´яті?»*

Про те, що судинні захворювання є у значної кількості хворих поліклінічного прийому, знають усі опитані. Про те, що хворі з АГ становлять понад половину пацієнтів щоденного прийому, поінформувало 48 (17,91 %) лікарів, менш ніж 50 % — 92 (34,33 %), до 25 % — 76 (28,36 %) та менш ніж 10 % — 52 (19,40 %).

З відповідей на запитання з'ясувалося, що на порушення пам'яті скаржиться значний відсоток хворих із судинними захворюваннями (рис. 4).

З відповідей на два останні запитання можна зробити висновок про те, що у 52,24 % опитаних лікарів частка хворих з АГ становить 50 % і більше, 53,73 % вказали на те, що серед хворих із судинними захворюваннями на щоденному поліклінічному прийомі до 10 % мають скарги на порушення пам'яті, кожен третій опитаний лікар підтвердив, що частка хворих з порушенням пам'яті становить до 20 % щоденного поліклінічного прийому, кожен шостий опитуваний відзначив, що цей показник становить до 30 % і лише у 21 (7,84 %) лікаря таких хворих не було.

Основними в анкеті були запитання про те, чи лікують лікарі, які виявили порушення пам'яті, хворих самостійно, чи направляють їх до невролога, і які ліки використовують при лікуванні цієї категорії хворих. При скаргах пацієнта на порушення пам'яті більшість лікарів направляють хворого до невролога — 187 (69,78 %) опитуваних, 73 (27,24 %) лікують таких пацієнтів самостійно.

Найчастіше для поліпшення пам'яті лікарі поліклінічного прийому призначали пірацетам (81,72 %), Кавінтон — 69,40 %, церебролізін — 55,22 %, вітаміни —35,82 %, Танакан — 16,04 %, Гліатилін — 3,36 %, мемантин — 1,87 %, Тіоцетам, Гінкго білоба, ніцерголін, Фезам — по 0,75 % відповідно, Актовегін — 0,37 %, Ремініл — 0.

Таким чином, лікувальна тактика тих лікарів, які беруться за лікування порушення пам'яті у своїх пацієнтів, не відповідає сучасним поглядам щодо лікування деменції. Препарат акатинолу мемантин, модулятор NMDA-рецепторів, який у світовій практиці лікування хворих з деменцією є препаратом номер один, мало відомий лікарям поліклінічного прийому [1]. Незначна кількість лікарів у своїй лікувальній практиці використовують Танакан, тоді як цей препарат вивчали у кількох рандомізованих дослідженнях і він має доказову базу для використання при когнітивних порушеннях.

Висновки

Результати аналізу засвідчили, що значна кількість судинних хворих поліклінічного прийому має скарги на порушення пам'яті, і проблема когнітивних порушень судинного генезу є актуальною для лікарів поліклінічного прийому.

Хоча більшість лікарів знайома з проблемою когнітивних порушень судинного генезу, багато з них недостатньо знають про діагностичні критерії когнітивних порушень та судинної деменції і мало поінформовані про сучасні методи лікування деменції.

Для поліпшення ситуації на засіданнях науково-практичних товариств терапевтів та сімейних лікарів слід приділити більшу увагу проблемі когнітивних порушень судинного генезу, проводити наукові конференції з проблеми когнітивних порушень, у програму курсового навчання на передатестаційних циклах навчання ФПО УжНУ ввести семінарські заняття з проблеми діагностики та лікування когнітивних порушень, для яких підготувати методичний посібник з опрацьованими алгоритмами діагностики когнітивних порушень для сімейних лікарів і терапевтів поліклінічного прийому.

Література

1. Бурчинский С.Г. Современные подходы к холинергической фармакотерапии синдрома мягкого когнитивного снижения // Укр. невр. журн.— 2008.— № 3.— С. 81—85.
2. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К.: Наук. думка, 2006.— 286 с.
3. Грицай Н.Н., Литвиненко Н.В., Санник А.В. Церебральный инсульт: анализ исхода и качества жизни // Журн. психиатрии и мед. психол.— 2004.— № 2 (12).— С. 130—131.
4. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертонией: Метод. пособие / М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, О.В. Еремина.— Красноярск, 2007.— 104 с.
5. Козёлкин А.А., Медведкова С.А. и др. Этапная реабилитация постинсультных больных с когнитивными расстройствами // Укр. невр. журн.— 2008.— № 2.— С. 4—12.
6. Мельник В.С., Куц К.В., Потапович П.В. Когнітивні розлади після гострого інфаркту мозку // Укр. невр. журн.— 2009.— № 3.— С. 16—20.
7. Міщенко Т.С. Состояние неврологической службы в Украине. Проблемные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний: Доповідь на міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні питання захворювань периферичної нервової системи», Харків, 12 березня 2009 р.
8. Пулик О.Р. Епідеміологія інсультів у Закарпатській області та когнітивні порушення в ранньому постінсультному періоді // Укр. невр. журн.— 2009.— № 3.— С. 70—74.
9. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні: Метод. рекомендації / Н.Ю. Бачинська, В.О. Холін, К.М. Політаєва та ін.— К., 2007.— 32 с.
10. Соколова Л.І., Пантелеєнко Л.В. Вплив клініко-демографічних показників на якість життя хворих у гострий період ішемічного інсульту // Укр. невр. журн.— 2009.— № 2.— С. 26—32.
11. Balland C., Rowan E., Stefens S. et al. Prospective follow up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia — free stroke survivors 75 years of age // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 2440—2444.
12. Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies // Cerebrovasc. Dis.— 2007.— Vol. 23 (2—3).— P. 231—241.

А.Р. ПУЛЫК

Анализ осведомленности практикующих врачей г. Ужгорода относительно проблемы когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми заболеваниями

Цель — изучение осведомленности врачей поликлинического звена относительно проблемы когнитивных нарушений, их умения диагностировать и лечить этих больных.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 268 врачей, которые ведут прием в поликлиниках г. Ужгорода.

Результаты. Установлено, что только 46,6 % опрошенных врачей знают критерии диагностики когнитивных нарушений, большинство врачей мало информированы о современных методах лечения деменции.

Выводы. Для улучшения осведомленности практикующих врачей о проблеме когнитивных нарушений в програму курсового обучения на предаттестационных циклах ФПО УжНУ рекомендовано ввести семинарские занятия по проблеме диагностики и лечения когнитивных нарушений сосудистого генеза, подготовить методическое пособие для семейных врачей и терапевтов поликлинического приема.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, осведомленность врачей, анкетирование.

O.R. PULYK

The level of knowledge of the cognitive impairment in patients with vascular disorders among the clinicians of the city of Uzhhorod

The aim – to investigate the level of knowledge of the proper diagnosis and treatment of patients with cognitive impairment among the general practitioners.

Methods and subjects. To investigate the level of knowledge among the clinicians on the problem of the vascular cognitive impairment we questioned 268 physicians working in the primary medical care in the city of Uzhhorod.

Results. The diagnostic criteria of the cognitive impairment were known to less then a half of the questioned physicians 46.6 %, 24.6 % did not know the criteria and 28.7 % were hard to answer the question, the majority was insufficiently informed on the current treatment opportunities for the demented patients.

Conclusions. To emphasize the problem we recommended to include the seminars on the diagnosis and treatment of the vascular cognitive impairment to the teaching program of the Department of Postgraduate Education of Uzhhorod National University and to prepare a textbook on the topic for the general practitioners.

Key words: cognitive impairment, level of knowledge, questionnaire.

Український неврологічний журнал.— 2010.— № 4.— С. 102—106.

УДК 616.831-005.4-036.11-085

О.Я. МИХАЛОЙКО, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Івано-Франківський національний
медичний університет

Комбінована нейропротекція в лікуванні гострих ішемічних інсультів у вертебробазилярному басейні

Мета — оцінити ефективність мононейропротекції церебролізином та комбінованої нейропротекції церебролізином і Цераксоном у терапії гострого ішемічного інсульту (ГІІ), локалізованого у вертебробазилярному басейні (ВББ).

Матеріали і методи. Проведено клініко-неврологічне обстеження і застосовано комп'ютерну томографію, УЗДГ у хворих з ГІІ у ВББ. 1-ша група (n = 24) отримувала традиційну терапію та нейропротектор церебролізин, 2-га (n = 24) — традиційну терапію і комплексну нейропротекцію церебролізином та Цераксоном. Оцінку неврологічного дефіциту і ступеня відновлення втрачених функцій проводили з використанням шкал NIHSS та Ренкіна на 1-шу—3-тю і 19-ту—21-шу добу інсульту.

Результати. Швидкість редукції неврологічного дефіциту була вищою на тлі комбінованої нейропротекції, що підтверджується динамікою зниження середнього сумарного бала за шкалою NIHSS.

Висновки. Мононейропротекція із застосуванням Церебролізину є менш ефективною, ніж комбінована нейропротекція Церебролізином та Цераксоном.

Ключові слова: ішемічний інсульт, нейропротекція, церебролізин, Цераксон.

Проблема патогенетичної терапії ішемічного інсульту (ІІ) є найважливішою в клінічній неврології в зв'язку із широкою поширеністю, високим рівнем летальності, значною інвалідизацією та соціальною дезадаптацією хворих, які перенесли ІІ [1].

Сучасні уявлення про патогенез ІІ дають змогу виділити два провідні напрями його терапії. Перша стратегія в лікуванні гострого мозкового інсульту згідно з міжнародними рекомендаціями передбачає реканалізацію закупореної артерії чи відновлення адекватної перфузії ішемізованої тканини мозку в межах терапевтичного вікна. До цього напряму належить тромболітична терапія з використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену [12, 20]. Однак тромболізис застосовують менше ніж у 2—5 % хворих з гострим ІІ (ГІІ), це зумовлено пізнім зверненням по медичну допомогу (поза межами терапевтичного вікна), втрата часу при госпіталізації, недостатня оснащеність лікарень апаратами комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, сумніви щодо безпечності та ефективності методу, суворі протипоказання до застосування, висока вартість лікування.

Іншою важливою складовою лікування ГІІ є медикаментозна нейропротекція (цитопротекція, метаболічний захист мозку), яка спрямована на захист нейронів від ушкоджувальної дії ішемічного каскаду.

Основною мішенню атаки при застосуванні нейрозахисних засобів є ішемічна напівтінь *(penumbra)*, в межах якої нервові клітини залишаються життєздатними, але з порушеною функцією. Саме ці клітини необхідно і можна зберегти, щоб зменшити наслідки інсульту за умови своєчасної і правильної терапії, бажано в перші 6 год після інсульту (терапевтичне вікно) [1, 2].

Проведення ранньої нейропротекції збільшує частку транзиторних ішемічних атак і «малих» інсультів у структурі мозкових порушень кровообігу за ішемічним типом, подовжує період терапевтичного вікна, розширюючи можливості для тромболі-

Стаття надійшла до редакції 15 листопада 2010 р.

Михалойко Ольга Ярославівна, асистент кафедри
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Вовчинецька 192б, кв. 26
E-mail: Myhalojko@i.ua

тичної терапії, захищає від реперфузійного пошкодження, запобігає нейрональній смерті на клітинному та молекулярному рівнях, стабілізує гемодинаміку, сприяє значному зменшенню розмірів інфаркту мозку [1, 4, 20].

Умовно виділяють первинну і вторинну нейропротекцію. Первинна спрямована на інтенсифікацію аеробного окиснення, метаболізму глюкози, переривання або зменшення вираженості динамічних ранніх патобіохімічних реакцій глутаматокальцієвої нейротоксичності в межах 6-годинного терапевтичного вікна, коли виникають функціональні, а не структурно-морфологічні зміни нервових клітин, тобто зміни нейронів мають зворотний характер [5, 6]. Вторинна нейропротекція передбачає корекцію віддалених наслідків ішемії: нормалізацію функції та відновлення цілісності енергозалежних клітинних мембран, відновлення активності Na^+/K^+-АТФ-ази і рівня АТФ, усунення мітохондріальної дисфункції, запобігання розвиткові оксидантного стресу нейронів, інгібування перекисного окиснення ліпідів, утворення вільних радикалів, і прозапальних цитокінів, експресії адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, лейкоцитах, тромбоцитах, посилення трофічного забезпечення нейрогенезу, переривання апоптозу [4, 5, 18].

Розроблено низку різних лікарських препаратів, спрямованих на ті чи ті етапи ішемічного каскаду. Проте тривалий пошук ідеального церебропротектора, який міг би комплексно впливати на всі патофізіологічні механізми загибелі уражених нейронів, не дав результатів. Застосування у лікуванні ІІ лише одного нейропротекторного препарату, навіть найширшого спектра дії, не може забезпечити повну та ефективну нейропротекцію. Терапевтична стратегія інсульту має передбачати комплексну патогенетичну корекцію механізмів ушкодження тканини мозку з використанням у лікуванні не менше ніж двох нейропротекторних засобів з високим ступенем доказової бази, які ефективніше впливатимуть на взаємопов'язані патобіохімічні та молекулярні механізми, що призводять до загибелі нейронів [1, 2].

Серед численних нейропротекторів заслуговує на увагу Цераксон (цитиколін). Виражений нейропротекторний ефект Цераксону в умовах фокальної церебральної ішемії зумовлений його полімодальною дією на різні клітинні та молекулярні ланки пошкодження тканини мозку і визначається поєднанням нейрометаболічних, нейромедіаторних та нейротрофічних механізмів. Цераксон запобігає розвитку феномена глутаматної ексайтотоксичності; відновлює та стабілізує мембрани нейронів унаслідок посилення синтезу фосфатидилхоліну та впливу на мембранні ензими-транспортери; інгібує фосфоліпазу, запобігаючи активації вільних радикалів; блокує апоптоз-тригерний механізм, запобігаючи загибелі клітин; активує антиагрегантні властивості тромбоцитів — важливого компонента розвитку ішемічного ураження тканини головного мозку; відновлює функцію пошкоджених холінергічних нейронів унаслідок інтенсифікації продукції ацетилхоліну, що зумовлює поліпшення рухової функції; сприяє активації енергетичних процесів у нейронах; нормалізує тканинне дихання, має антиоксидантний ефект [8—12, 15—17].

Церебролізин — препарат з доведеною унікальною нейропротекторною, нейротрофічною і нейромодуляторною дією. Він стимулює функціональну активність мозку за рахунок нормалізації доставки глюкози, споживання кисню та інтенсифікації анаеробного метаболізму. Зменшує ушкоджувальну дію лактатацидозу та надлишку вільних радикалів, поліпшує функцію низки ферментів, активує формування капілярної сітки, стимулює регенерацію нервових клітин уражених ділянок мозку, сприяє підвищенню їх «виживання» в умовах гіпоксії [2, 4—6].

Мета роботи — оцінити ефективність мононейропротекції церебролізином та комбінованої нейропротекції церебролізином і Цераксоном у терапії гострого ішемічного інсульту, локалізованого у вертебробазилярному басейні.

Матеріали і методи

Проведено клініко-лабораторний аналіз 48 хворих (30 чоловіків і 18 жінок) віком від 46 до 75 років з ГІІ, локалізованим у вертебробазилярному басейні. Всі хворі були госпіталізовані в перші 24—48 год від появи клінічних проявів захворювання. Діагноз верифікували за даними нейровізуалізації за допомогою спіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії.

Залежно від застосованої терапії хворі були розподілені на дві групи: до 1-ї (n = 24) ввійшли хворі, схема лікування яких передбачала застосування традиційної терапії та нейропротектора церебролізину (10 мл на 200 мл ізотонічного розчину NaCl внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 10 днів), до 2-ї (n = 24) — хворі, в яких традиційну терапію було доповнено комплексною нейропротекцією церебролізином у тій самій дозі, що й у хворих 1-ї групи, та Цераксоном (з 1-ї до 5-ї доби — 1000 мг на 200 мл ізотонічного розчину NaCl внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу, з 6-ї до 10-ї доби — 500 мг на 200 мл ізотонічного розчину NaCl внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу).

Критеріями виключення з дослідження були: ІІ в каротидному басейні, геморагічний інсульт, регрес симптоматики протягом доби від початку захворювання, тяжкість інсульту за шкалою NIHSS менше 2 та понад 20 балів, гострий інфаркт міокарда, декомпенсовані серцева, ниркова та печінкова недостатність.

Досліджувані групи пацієнтів були порівнянні за початковим рівнем неврологічного дефіциту, співвідношенням статей, віком та етіологічним чинником.

Усіх хворих обстежували за єдиною схемою. Обстеження проводили на 1-шу—2-гу та на 19-ту—21-шу добу перебування у стаціонарі. Оцінку неврологічного дефіциту і динаміку функціонального відновлення втрачених функцій проводили за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США) та за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР).

Показники мозкового кровотоку досліджували методом транскраніальної допплерографії до і після лікування за допомогою допплеросонографа Multigon 500.

Сприйнятливість і переносність комбінації церебролізину і Цераксону визначали на підставі суб'єктивних даних, а також з урахуванням результатів клінічних, лабораторних і інструментальних методів дослідження.

Терапевтичну ефективність мононейропротекції та комбінованої нейропротекції оцінювали на 14-ту та 21-шу добу за обсягом відновлення неврологічних функцій у балах за шкалами NIHSS і МШР: висока ефективність — регрес неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS більше ніж на 4 бали, відновлення життєдіяльності за МШР більше ніж на 1 бал; помірна ефективність — зменшення неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 4 бали, відновлення життєдіяльності за МШР на 1 бал; відсутність ефекту — зменшення неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS менше 4 балів і відсутність динаміки за МШР.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали згідно із загальноприйнятими методиками варіаційної статистики з визначенням середньої величини, стандартних відхилень, довірчого інтервалу. Для виявлення достовірності різниці між групами застосовували критерій Стьюдента (t).

Результати та обговорення

Основною причиною мозкового інсульту у досліджуваних пацієнтів був церебральний атеросклероз у поєднанні з артеріальною гіпертензією, у чотирьох випадках преморбідне тло включало цукровий діабет, у двох пацієнтів виявлено екстравазальну компресію екстракраніального відділу хребтової артерії гіперплазованими поперечними відростками шийних хребців.

Провідними клініко-неврологічними симптомами були: відчуття тяжкості в голові, головний біль, що супроводжувався нудотою, іноді блюванням; системне запаморочення; запаморочення, що посилювалося при зміні положення голови; порушення координації, нестійкість у вертикальному положенні; шум у вухах, що супроводжувався гомолатеральним зниженням слуху; порушення чутливості в зонах Зельдера і/або за моно- або гемітипом, дефекти полів зору, фотопсії, пірамідні знаки.

У неврологічному статусі хворих переважали симптоми вертебробазилярної недостатності: ністагм (частіше горизонтальний), обмеження рухів очними яблуками, гемігіпестезія артикулярної зони Зельдера з альтернуючою гемігіпестезією кінцівок, інтенційний тремор, нечіткість виконання координаторних проб.

Вихідний рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів 1-ї групи у середньому становив (12,6 ± 0,46) бала: у 20 хворих порушення були середнього ступеня тяжкості ((10,2 ± 0,25) бала), у 4 — тяжкими ((15,2 ± 0,32) бала). У хворих 2-ї групи фоновий рівень неврологічного дефіциту становив (12,8 ± 0,17) бала: у 19 — він був середнього ступеня тяжкості ((10,4 ± 0,28) бала), у 5 — тяжким ((15,3 ± 0,42) бала).

Результати аналізу динаміки клінічного бала за шкалою NIHSS свідчать, що на тлі нейропротекторної терапії церебролізином і комплексної нейропротекції церебролізином та Цераксоном у пацієнтів з інсультом середньої тяжкості в обох групах на 7-му добу відзначено достовірний ($p < 0,05$) регрес середнього рівня неврологічного дефіциту, у 1-й групі він становив (8,2 ± 0,27) бала, в 2-й — (7,4 ± 0,14) бала.

На 14-ту добу лікування (завершення парентерального введення нейропротекторів) в обох групах спостерігали вірогідне прискорення відновлення функцій порівняно з початковим рівнем дефіциту ($p < 0,001$), що відповідало (6,6 ± 0,33) бала в 1-й групі та (5,6 ± 0,44) бала — в 2-й. Тенденція до зменшення неврологічного дефіциту зберігалася і на 21-шу добу спостереження. Втрачені неврологічні функції у хворих із тяжким II відновлювалися повільніше, ніж у хворих із середньотяжкими порушеннями, однак темп відновлення неврологічних функцій здебільшого залежав від застосовуваної терапії. У пацієнтів 1-ї групи з тяжким перебігом II на тлі лікування церебролізином у поєднанні з традиційною терапією помірне клінічне поліпшення наставало на 14-ту добу ((12,1 ± 0,25) бала; $p < 0,05$), вірогідне відновлення втрачених функцій — на 21-шу добу — дефіцит знизився до (8,7 ± 0,45) бала ($p < 0,001$). Швидкість редукції неврологічного дефіциту та її вираженість були вищими на тлі застосування комбінованої нейропротекції церебролізином та Цераксоном, що підтверджується динамікою зниження середнього сумарного бала за шкалою NIHSS до 10—11-ї доби захворювання у пацієнтів з тяжким II до (11,3 ± 0,45) бала ($p < 0,05$), а на 21-шу добу — до (6,6 ± 0,45) бала ($p < 0,001$). Аналіз даних виявив статистично високу достовірність регресу неврологічного дефіциту у хворих обох груп до 21-ї доби захворювання, що підтверджено зниженням середнього сумарного бала за шкалою NIHSS у 1-й групі з (12,6 ± 0,46) до (6,7 ± 0,3) бала ($p < 0,001$), у 2-й — з (12,8 ± 0,17) до (5,2 ± 0,3) бала ($p < 0,001$).

За обсягом відновлення неврологічних функцій за шкалами NIHSS і МШР ефективнішим було зас-

тосування комплексної нейропротекції: висока ефективність на тлі комбінованої нейропротекції відзначена у 79,8 % пацієнтів, на тлі мононейропротекції церебролізином — у 70,1 %, помірна — відповідно у 20,2 і 29,9 % пацієнтів.

Показники мозкового кровотоку до лікування здебільшого свідчили про локальне зниження лінійної швидкості кровотоку хребтовими артеріями на 20—25 %, причому у половини хворих зниження кровотоку було симетричним. У 4 хворих 2-ї групи відзначено асиметричне підвищення лінійної швидкості кровотоку хребтовими та основною артеріями, що свідчило про артеріоспазм судин вертебробазилярного басейну. Підвищення пульсаційного індексу до 1,28—1,36 виявили в усіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з атеросклерозом. У 95 % обстежених хворих незалежно від причини виникнення інсульту діагностували венозну гіперемію, але найвиразнішою вона була за екстравазальної компресії і локалізувалася у задніх відділах. Повторне дослідження, проведене через 14 діб після парентерального введення нейропротекторних препаратів, засвідчило, що в обох групах хворих вірогідно поліпшилася церебральна перфузія, нормалізувалися максимальна та середня швидкість кровотоку у басейні хребтової артерії на боці вогнища ішемії, суттєво зменшилися прояви артеріоспазму (у 4 хворих 2-ї групи) з нормалізацією лінійної швидкості кровотоку та зниженням пульсаційного індексу до 0,90—1,05. Незначне прискорення кровотоку хребтовими артеріями зафіксовано у пацієнтів з екстравазальною компресією, проте він залишався нижчим за норму. Основні позитивні зміни зафіксовано у венозній ланці мозкової циркуляції — в усіх хворих зменшилася венозна гіперемія мозку.

Висновки

Проведене дослідження виявило, що комбінована нейропротекція церебролізином та Цераксоном добре переноситься хворими і є безпечною; підвищує ефективність терапії за рахунок синергічної та поєднаної дії застосованих лікарських засобів; забезпечує повніше відновлення неврологічних функцій; підвищує показники неврологічного одужання; посилює кінцевий терапевтичний ефект за рахунок сумації ефектів кожного з компонентів комбінованої нейропротекції.

Мононейропротекція із застосуванням церебролізину також була достатньо ефективною, проте поступалася комбінованій нейропротекції церебролізином та Цераксоном.

Перспективи роботи полягають у вивченні зміни вмісту гомоцистеїну та васкулоендотеліального фактора росту під впливом лікування ГІІ у вертебробазилярному басейні з використанням мононейропротекції церебролізином та комплексної нейропротекції церебролізином і Цераксоном.

Література

1. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К.: Наук. думка, 2006.— 285 с.
2. Віничук С.М., Мохнач В.О., Прокопів М.М. та ін. Нейропротекторна терапія в гострий період ішемічного інсульту // Міжнар. неврол. журн.— 2008.— № 4 (20).— С. 42—48.
3. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. // Судинні захворювання головного мозку.— 2008.— № 2.— С. 3—7.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Церебролизин // Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2001.— С. 277—287.
6. Островая Т.В., Черний В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний.— 2007.— № 2 (9).— С. 48—52.
7. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему // Анналы клин. и эксперим. неврол.— 2007.— № 1 (1).— С. 17—22.
8. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem.— 2002.— Vol. 80.— P. 15—23.
9. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Phospholipase A_2, hydroxyl radicals and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia // Antioxid. Redox Signal.— 2003.— Vol. 5.— P. 647—654.
10. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in Stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res.— 2005.— Vol. 30 (1).— P. 15—23.
11. Arakawa S., Perera N., Donnan G.A. Neuroprotection in stroke // ACNR.— 2005.— Vol. 5 (5) — P. 10—11.
12. Barrachina M., Dominguez I., Ambrosio S. et al. Neuroprotective effect of citicoline in 6-hydroxydopamine treated SH-SYSY human neuroblastoma cells // J. Neurol. Sci.— 2003.— Vol. 215.— P. 105—110.
13. Chinchilla A., Lopez-Ibor J.J., Vega M., Camarero M. CDP-colinaen la evolucion de las funciones mentales en el syndrome de abstinencia alcoholica // Psiquiat Biol.— 2005.— Vol. 2 (5).— P. 171—175.
14. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomised dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology.— 2007.— Vol. 49.— P. 671—678.
15. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // Stroke.— 2009.— Vol. 30.— P. 2592—2597.
16. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Labin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 2850—2857.
17. De la Morena E. Efficacy of CDP-coline in the treatment of senile alterations in memory // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1991.— Vol. 640.— P. 233—236.
18. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // J. Neurol. Res.— 1995.— Vol. 17.— P. 281—284.
19. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders // Chem. Phys. Lipids.— 2000.— Vol. 106.— P. 1—29.
20. Gladstone D.J., Black S.E., Hakim A.M. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trial and new therapeutic directions // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 2123—2136.

О.Я. МИХАЛОЙКО, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Комбинированная нейропротекция в лечении острых ишемических инсультов в вертебробазилярном бассейне

Цель — оценить эффективность мононейропротекции церебролизином и комбинированной нейропротекции церебролизином и Цераксоном в лечении острого ишемического инсульта (ОИИ), локализованного в вертебробазилярном басейне (ВББ).

Материалы и методы. Проведено клинико-неврологическое исследование и применены компьютерная томография и УЗДГ у больных с ОИИ в ВББ. 1-я группа (n = 24) получала традиционную терапию и нейропротектор церебролизин; 2-я (n = 24) — традиционную терапию и комплексную нейропротекцию церебролизином и Цераксоном. Оценку неврологического дефицита и степень восстановления утраченных функций проводили с использованием шкал NIHSS и Ренкина на 1-е—3-и и 19—21-е сутки инсульта.

Результаты. Скорость редукции неврологического дефицита была выше у больных на фоне комбинированной нейропротекции, что подтверждается динамикой снижения среднего суммарного балла по шкале NIHSS.

Выводы. Мононейропротекция с использованием церебролизина является менее эффективной, чем комбинированная нейропротекция церебролизином и Цераксоном.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейропротекция, церебролизин, Цераксон.

O.Ya. MIKHALOJKO, R.D. GERASIMCHUK

Combined neuroprotective therapy of acute ischemic strokes of vertebro-basilar pool

The aim – to evaluate effectiveness of mononeuroprotection with cerebrolizin and combined neuroprotection with cerebrolizin and Ceraxon in the treatment of acute ischemic stroke with localization in vertebro-basilar pool.

Methods and subjects. Clinical and neurological study, CT, ultrasound dopplerography have been carried out in patients with acute ischemic stroke with localization in vertebro-basilar pool. Group 1 (n = 24) received traditional therapy with neuroprotector cerebrolizin, at group 2 (n = 24) traditional therapy was used with combined neuroprotectiv therapy with Ceraxon and cerebrolizin. Assessment of the degree of neurological deficit was performed using NIHSS scales and Rankin scale on the 1–3 and 19–21 days of stroke.

Results. The rate of reduction of neurological deficit, its severity and the statistical reliability were higher in patients with combined neuroprotection. At those patients good analysis of the dynamics of reducing the average total score on a NIHSS scale were observed.

Conclusions. Mononeuroprotection with cerebrolysin is quite efficient, though, on the basis of clinical studies and statistical analysis this method is less effective than combined neuroprotection with cerebrolizin and Ceraxon.

Key words: ischemic stroke, neuroprotection, cerebrolysin, Ceraxon.

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте отримувати **«Український неврологічний журнал»** у **2011 році**, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

1) у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 168, передплатний індекс 96474; вартість одного номера 21 гривня 76 копійок);
2) у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. В призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату та заповнену анкету читача надішліть на адресу:

   01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а
   Редакція «Українського неврологічного журналу».

   Вартість редакційної передплати одного номера становить 20 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.

Анкета читача

Прізвище, ім'я, по батькові _____

Спеціальність, науковий ступінь, звання _____

Місце роботи, посада _____

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) _____

_____

Телефон _____ Електронна адреса (e-mail) _____

Заява на переказ готівки

Дата здійснення операції: _____

Сума:	
Платник:	
Місце проживання:	
Отримувач	**Назва:** *ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»*
	Банк отримувач: *Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»*

Код:	**Розрахунковий рахунок:**	**МФО банку:**
23720292	*26004306012427057*	*322250*

Призначення платежу:	*передплата «Українського неврологічного журналу»*

Платник:	Контролер:	Бухгалтер:	Касир:

Квитанція

Дата здійснення операції: _____

Сума:	
Платник:	
Місце проживання:	
Отримувач	**Назва:** *ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»*
	Банк отримувач: *Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»*

Код:	**Розрахунковий рахунок:**	**МФО банку:**
23720292	*26004306012427057*	*322250*

Призначення платежу:	*передплата «Українського неврологічного журналу»*

Платник:	Контролер:	Бухгалтер:	Касир:

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методики їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3—5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути ідентичними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відсканові з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати за адресою:
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.
E-mail: vitapol@i.com.ua.