

ISSN 1998-4235

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

# Український неврологічний журнал

№ 4 (21)  
2011

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»  
2011

[www.ukrneuroj.com.ua](http://www.ukrneuroj.com.ua)

[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

# Український Неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

---

**Редакційна рада**

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

---

**Редакційна колегія**

Н. Ю. Бачинська (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. І. Боброва (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

І. З. Самосюк (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

В. В. Кузнєцов (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. М. Дзюба (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Т. І. Негрич (Львів)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

---

**Відповідальний секретар**

В. М. Мельник

---

**Реєстраційне свідоцтво**

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

**Засновники**

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ  
імені О. О. Богомольця, Київ  
Протокол № 2-ВР від 21.10.2011 р.

**Видавець**

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

**Відповідальний секретар**

О. М. Берник

**Літературний редактор**

О. Г. Молдованова

**Друк**

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 1480 від 26.08.2003 р.  
Ум. друк. арк. 13,02  
Замовлення № 0411N  
Наклад – 2200 прим.  
Формат 60 × 84/8  
Папір крейдований, друк офсетний  
Підписано до друку 15.11.2011 р.

**Адреса редакції та видавця**

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

**Телефони редакції**

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

**E-mail:** vitapol@i.com.ua

---

Відповідальність за 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 знаками © та □ друкуються на правах реклами

---

© Український неврологічний журнал, 2011    © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2011

Передплатний індекс 96474

[www.ukrneuroj.com.ua](http://www.ukrneuroj.com.ua)    [www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

**9 Первичный антифосфолипидный синдром с неврологическими проявлениями: 10-летний опыт диагностики и лечения**

В.В. ПОНОМАРЁВ, М.В. ЦВЕЧКОВСКАЯ, О.А. ЮДИНА

*Initial antiphospholipid syndrome with neurological manifestations:**10 years of management and diagnostics experience*

V.V. PONOMARIOV, M.V. TSVECHKOVSKAYA, O.A. YUDINA

## ОГЛЯДИ

**16 Соматична патологія і мозковий інсульт: оцінка ризику, впливу на тяжкість перебігу і наслідки гострих порушень мозкового кровообігу**

О.О. ФІЛІПЕЦЬ, В.М. ПАШКОВСЬКИЙ, Н.Д. ФІЛІПЕЦЬ

*Somatic pathology and cerebral stroke: assessment of risk, impact on severity**and consequences of acute cerebral blood flow disturbances*

O.O. FILIPETS, V.M. PASHKOVSKIY, N.D. FILIPETS

**27 Агонисты допаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона (современные аспекты)**

В.А. ГОЛИК

*Dopamine agonists in Parkinson's disease treatment (current aspects)*

V.A. GOLIK

## ЛЕКЦІЇ

**35 Мігрень**

З.І. ЗАВОДНОВА

*Migraine*

Z.I. ZAVODNOVA

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**38 Аналіз інформативності методу транскраніальної магнітної стимуляції в діагностиці спонділогенної шийної мієлопатії**

А.І. ТРЕТЬЯКОВА

*Analysis of transcranial magnetic stimulation method's**information value in the diagnosis of cervical spondylotic myelopathy*

A.I. TRET'YAKOVA

**45 Нейродинамічні зміни головного мозку у хворих на цукровий діабет 2 типу**

О.І. КАЛЬБУС

*Neurodynamic disturbances of brain in patients with type 2 diabetes mellitus*

O.I. KALBUS

**50 Синдром апноэ сна у больных диабетической энцефалопатией**

Т.М. МЕЛЬНИК

*Sleep apnea syndrome in patients with diabetic encephalopathy*

T.M. MELNIK

**55 Метаболічний синдром у хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу**

Т.І. НАСОНОВА, Т.В. КОЛОСОВА, Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО, В.Ю. КРИЛОВА

*Metabolic syndrome at patients with acute cerebral circulation disorders*

T.I. NASONOVA, T.V. KOLOSOVA, Yu.I. GOLOVCHENKO, V.Yu. KRYLOVA

**62 Ефективність впливу блокаторів кальцієвих каналів пролонгованої дії на центральну та церебральну гемодинаміку при ішемічному інсульті**

Л.Т. МАКСИМЧУК

*Efficiency of influence of prolonged action calcium channels blockers**on central and cerebral hemodynamic at an ischemic stroke*

L.T. MAKSYMCHUK

**66 Новое в изучении взаимосвязи нейропсихологических синдромов и психовегетативных расстройств при межполушарной функциональной асимметрии мозга в неотложной неврологии**

Г.А. ИЗЮМОВА, Д.П. ИЗЮМОВ, Р.С. ЯРАШЕВ

*The novelty in studying of neuropsychological syndromes' and psycho-vegetative disorders of brain correlation under interhemispheric functional asymmetry in emergency neurology*

G.A. IZIUMOVA, D.P. IZIUMOV, R.S. YARASHEV

**ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ**

- 71** **Терапевтическая эмболизация ювенильных ангиофибром**  
 Н.Е. ПОЛИЩУК, В.И. ЩЕГЛОВ, Д.В. ЩЕГЛОВ, Д.Г. МАМЕДОВ  
*Juvenile angiofibromas therapeutic embolization*  
 N.Ye. POLISHCHUK, V.I. SHCHEGLOV, D.V. SHCHEGLOV, D.G. MAMEDOV
- 76** **Кавернозные мальформации спинного мозга и позвоночника: диагностика, лечение**  
 Е.И. СЛЫНЬКО, В.А. ХОНДА, А.Н. ХОНДА  
*Treatment and diagnostic of spinal cord and spine cavernous malformations*  
 Ye.I. SLYNKO, V.A. KHONDA, A.N. KHONDA
- 86** **Вибір методики відлучення від респіратору після проведення тривалої штучної вентиляції легень у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою**  
 С.О. ДУБРОВ  
*Choice of a weaning method from the respirator after long-term mechanical ventilation in patients with severe head injury*  
 S.O. DUBROV

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ**

- 92** **ГАМК-производные в системе реабилитации больных инсультом**  
 С.М. КУЗНЕЦОВА  
*GABA-derivatives in the system of ischemic stroke patients' rehabilitation*  
 S.M. KUZNETSOVA

**ДО 170-РІЧЧЯ НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

- 98** **Вшанування ветеранів кафедри неврології**  
*Celebration in honor of neurology department veterans*

**НАУКОВА ПЕРІОДИКА**

- 100** **За матеріалами зарубіжних видань**  
 Підготувала К.В. АНТОНЕНКО  
*By the foreign publications*  
 Prepared by K.V. ANTONENKO

**З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ**

- 103** **5-й об'єднаний конгрес Європейського та Американського комітетів з лікування та дослідження розсіяного склерозу ECTRIMS—ACTRIMS**  
 Підготувала Л.І. СОКОЛОВА  
*5th joint congress of European and American committee ECTRIMS—ACTRIMS of disseminated sclerosis management and investigations*  
 Prepared by L.I. SOKOLOVA
- 105** **Другий науково-освітній форум «Академія інсульту» (3—4 листопада 2011 року)**  
 Підготували К.В. АНТОНЕНКО, Т.М. ЧЕРЕНЬКО  
*The second scientific and educational forum «Stroke Academy» (3–4 November 2011)*  
 Prepared by K.V. ANTONENKO, T.M. CHERENKO
- 107** **Пленум «Інноваційні технології діагностики, лікування, реабілітації та профілактики нервово-психічних розладів»**  
 Підготувала О.А. МЯЛОВИЦЬКА  
*Plenary session «Innovative technologies of neuropsychological disorders prevention and rehabilitation»*  
 Prepared by O.A. MIALOVYTSKA

**ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО**

- 109** **Пам'яті видатного вченого, лікаря, педагога, вчителя — Євгенії Леонідівни Мачерет**  
*In commemoration of an outstanding scientist, doctor, lecturer, teacher – Yevgeniya Leonidivna Macheret*
- 110** **До уваги передплатників**
- 112** **Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



В.В. ПОНОМАРЁВ<sup>1</sup>,  
М.В. ЦВЕЧКОВСКАЯ<sup>2</sup>, О.А. ЮДИНА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия  
последипломного образования, Минск

<sup>2</sup>5-я клиническая больница, Минск,  
Республика Беларусь

<sup>3</sup>Городское патологоанатомическое бюро,  
Минск, Республика Беларусь

## Первичный антифосфолипидный синдром с неврологическими проявлениями: 10-летний опыт диагностики и лечения

**Цель** — представить опыт диагностики и лечения 43 больных с неврологическими проявлениями первичного антифосфолипидного синдрома (АФС), в том числе одного случая катастрофического АФС, за 10-летний период наблюдения.

**Материалы и методы.** С 2001 по 2011 год в неврологическом и акушерско-гинекологическом отделениях 5-й больницы г. Минска наблюдали 43 пациента (25 женщин, 18 мужчин, средний возраст —  $(38,7 \pm 8,5)$  года) с неврологическими нарушениями, обусловленными первичным АФС. Диагноз подтвержден лабораторными исследованиями, проведенными в Республиканском научно-практическом центре гематологии и трансфузиологии (Минск). Определяли: 1) волчаночный антикоагулянт стандартными методами; 2) антикардиолипидиновые антитела класса IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа; 3) антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I класса IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлено, что наиболее частыми проявлениями АФС являются инфаркты мозга (62,7 %) и транзиторные ишемические атаки (13,9 %). Выявлены их отличительные особенности. К более редким неишемическим проявлениям АФС относились мигрень (9,3 %), эпилепсия (4,7 %), паркинсонизм (2,3 %), хореза (2,3 %), полиневропатия (2,3 %) и миодистрофия (2,3 %). Представлен случай катастрофического АФС, проявляющийся множественными тромбозами (головной мозг, легкие, почки). Полученные результаты согласуются с мнением большинства исследователей о том, что нарушения мозгового кровообращения — это наиболее частые неврологические проявления первичного АФС, доля которых в структуре симптомов заболевания может достигать 60—90 %. Механизм развития тромбозов при АФС связан со способностью антифосфолипидных антител вмешиваться в различные звенья коагуляционного каскада. Общепринятым является мнение, что основа терапии АФС — длительный прием непрямых антикоагулянтов под контролем международного нормализованного отношения. В серии наших наблюдений применяли варфарин в дозе 5,0—7,5 мг/сут в течение 5—6 мес, а при повторных нарушениях — пожизненно. В острый период инфаркта мозга считаем оправданным инфузионное введение гепарина либо фраксипарина. При высокой иммунологической активности АФС в комплекс лечения включали глюкокортикостероиды.

**Выводы.** Несмотря на то, что диагноз АФС возможно заподозрить клинически, неврологические нарушения не могут служить достаточным основанием для постановки этого диагноза. Окончательное заключение может быть сделано только после получения результатов лабораторного исследования о наличии в титре хотя бы одного из типичных для АФС антител, предусмотренных современными классификационными критериями.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, диагностика, лечение.

**А**нтифосфолипидный синдром (АФС) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся выработкой антифосфолипидных антител (АФС-АТ) и проявляющееся рецидивирующими тромбозами в артериальной или венозной системе любого органа, акушерской патологией и тромбоцитопенией [4, 10, 11]. АФС начали изучать в

60-е годы XX века группы ученых в разных странах, но самый большой вклад в изучение этой патологии внес английский ревматолог Graham Hughes, в честь которого в 1994 г. заболевание получило название синдром Hughes. Истинная распространенность АФС неизвестна. Заболевание встречается в любом возрасте (в том числе у

детей и даже у новорожденных), у женщин в два раза чаще, чем у мужчин, и является одной из ведущих причин мозговых инсультов у лиц моложе 45 лет [1, 9]. Критерии диагностики АФС предлагались многократно и в последний раз пересмотрены на 11-м Международном конгрессе, состоявшемся в Сиднее в 2006 г. Согласно современным требованиям диагноз АФС устанавливают при наличии у пациента хотя бы одного клинического и одного лабораторного критерия из приведенных ниже [3, 8, 11].

*Клинические критерии:*

1) артериальные или венозные тромбозы различной локализации в сосудах мелкого или среднего диаметра любой ткани или органа, чаще в нижних конечностях, легких, мозге, сердце, которые должны быть подтверждены доплерографическими, нейровизуализационными или морфологическими данными;

2) акушерская патология:

в том числе:

- необъяснимая гибель плода (один случай и больше) после 10 нед беременности при отсутствии его морфологической патологии по данным ультразвукового исследования;

- преждевременные роды (одни и больше) до 34-й недели беременности из-за эклампсии или плацентарной недостаточности при морфологически нормальном плоде;

- повторные (более трех) спонтанные аборты до 10-й недели беременности при отсутствии анатомической, гормональной или хромосомной патологии у родителей.

*Лабораторные критерии:*

- положительный тест к волчаночному антикоагулянту;

- наличие антикардиолипиновых антител (АКЛА) класса G и (или) M (IgG и IgM) в титре более 40 GPL;

- наличие антител к  $\beta_2$ -гликопротеину I класса G и (или) M.

Указанные критерии специфичны в 98 % случаев, однако для исключения ложноположительных результатов обязательным условием диагностики АФС является подтверждение позитивных результатов не менее чем при двух исследованиях, проведенных с интервалом 12 нед и более [3, 7].

Причины заболевания неизвестны, предложена его мультифакторная теория [7]. Патогенез АФС носит аутоиммунный характер, при этом основной мишенью являются фосфолипиды мембраны тромбоцитов периферической крови. В результате иммунных реакций формируются типичные для АФС системные клинические проявления, которые связаны с тромбозом артерий и вен. Чаще поражаются мозговые, коронарные, глазные, легочные, почечные, мезентериальные, периферические кожные артерии, что приводит к ишемическим мульти-

органным инфарктам [5, 6, 9]. При АФС могут страдать глубокие вены голени, печеночные, ретинальные, надпочечниковые вены, реже венозные синусы в головном мозге [3]. Выявлено повышение частоты заболевания в семьях больных с АФС, связь между гиперпродукцией АФС-АТ и носительством некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также генетическими дефектами комплемента.

В настоящее время обычно выделяют первичный и вторичный АФС [8]. К первичному АФС относят все случаи развития его у лиц, не имевших ранее аутоиммунных заболеваний. Вторичный АФС описан при широком круге аутоиммунной патологии: узелковом периартериите, тромбангите Виннивартера — Бюргера, болезнях Хортон и Такаясу, тромбоцитопенической пурпуре, геморрагическом васкулите, системной красной волчанке, тромбофилии и др. [5, 7]. При обоих вариантах редко (в 1—2 % случаев) встречается катастрофический АФС (синдром Ашерсона) вследствие мультиорганного поражения, вызванного распространенными тромбозами артерий среднего калибра, который приводит к летальному исходу в 50 % случаев [8, 12].

Поражение центральной и периферической нервной системы в сочетании с системными сосудистыми нарушениями (кожа, периферические сосуды, легкие, почки, сердце) часто встречается при первичном АФС. Спектр этих симптомов настолько широк, что может «имитировать» практически любую неврологическую патологию. У части больных с первичным АФС неврологические проявления преобладают в клинической картине, реже встречаются изолированно [6]. За последние годы в литературе опубликовано несколько масштабных исследований, посвященных особенностям поражения нервной системы при первичном АФС [1, 7]. Однако их результаты касаются в основном сосудистых осложнений АФС, таких как инфаркты мозга или транзиторные ишемические атаки (ТИА). Между тем у части больных с первичным АФС имеют место неврологические расстройства, обусловленные не только тромбозами артерий и вен, но и иммунологически опосредованным повреждением любого звена цереброспинальной оси, а также мышц и синапсов, что клинически проявляется хореей, паркинсонизмом, полиневропатией, миастеническим синдромом и т. д. [2, 5—7, 10].

**Цель работы** — представить опыт диагностики и лечения 43 больных с неврологическими проявлениями первичного АФС (в том числе одного случая катастрофического АФС) за 10-летний период наблюдения.

**Материалы и методы**

С 2001 по 2011 год в клинических отделениях (неврологических, акушерско-гинекологических)

многопрофильной 5-й больницы г. Минска наблюдали 43 пациентов (25 женщин, 18 мужчин, средний возраст —  $(38,7 \pm 8,5)$  года) с неврологическими нарушениями, обусловленными первичным АФС. При сборе анамнеза заболевания особое внимание уделяли указаниям на ранее перенесенные тромботические нарушения и (или) акушерскую патологию у женщин. В исследование не включали лиц, ранее обращавшихся по поводу любой аутоиммунной патологии (системные заболевания соединительной ткани, тиреоидит, новообразования и др.). Соматический и неврологический статус оценивали традиционно. При осмотре кожи обращали внимание на наличие сетчатого ливедо — стойкую ветвящуюся синеватую сеть чаще на бедрах и животе вследствие нарушения кровообращения в дерме. Проводили рутинные общеклинические и биохимические анализы крови. В комплекс обследования включали компьютерную томографию (КТ) на аппарате Siemens Somatom (Германия) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, дополняя их магнитно-резонансной ангиографией на аппарате Vista Polaris (США) с напряжением магнитного поля 1 Тл. Выполняли ультразвуковую доплерографию экстра- и интракраниальных сосудов на аппарате Intra-View (Израиль), по показаниям — электроэнцефалографию (ЭЭГ) и электронейромиографию (ЭНМГ) на нейрофизиологическом комплексе Нейро-МВП (НейроСофт, Россия).

У всех пациентов диагноз подтвержден лабораторными исследованиями, проведенными в Республиканском научно-практическом центре гематологии и трансфузиологии (Минск). Определяли: 1) волчаночный антикоагулянт стандартными методами (тест считали положительным при индексе каолинового времени и dRVVT (dilute Russel venom viper time) фильтрованной плазмы более 1,3); 2) АКЛА класса IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя (Orgentec, Германия); 3) антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I класса IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система производства РНПЦ гематологии и трансфузиологии). Патоморфологическое исследование пациентки с диагнозом «катастрофический АФС» выполнено в городском патологоанатомическом бюро.

### Результаты и обсуждение

У всех больных исследуемой группы наблюдали различные неврологические нарушения, причем у 21 (48,8 %) из них поражение нервной системы было ведущим в клинической картине заболевания. У 18 (41,8 %) пациентов выявлены тромботические нарушения различной локализации, не связанные с нервной системой (флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей, инфаркт-пневмония, инфаркт миокарда, сетчатое ливедо). У 12 (48 %) женщин

имел место отягощенный акушерский анамнез (см. диагностические критерии АФС).

Спектр неврологических нарушений, обусловленный первичным АФС, представлен в таблице. Наиболее типичным неврологическим проявлением первичного АФС был инфаркт мозга, вызванный тромбозом мелких по диаметру артерий головного мозга. Чаще страдал каротидный бассейн, чем вертебробазилярный (соотношение 3 : 1). В половине наблюдений одновременно были поражены несколько сосудистых бассейнов. Очаговая неврологическая симптоматика обычно определялась топической локализацией ишемии головного мозга, однако в трети случаев регистрировали «немые» инфаркты, обнаруживаемые только при КТ (МРТ) головного мозга. Клинические проявления инфаркта мозга вследствие АФС имели особенности: частое развитие вслед за флеботромбозом глубоких вен голени; всегда острое начало; отсутствие у пациентов общемозговых симптомов (головная боль, рвота, нарушение сознания); повторяемость эпизодов; небольшие размеры очагов ишемии в головном мозге (2—3 см в диаметре) при КТ или МРТ; множественность очагов с вовлечением разных сосудистых бассейнов; хорошее и достаточно быстрое восстановление нарушенных функций. Степень регресса неврологического дефицита при повторных инфарктах мозга уменьшалась, часто имели место резидуальные последствия в виде двигательных, речевых нарушений или мультиинфарктной деменции. Практическое значение имел тот факт, что при ультразвуковой доплерографии магистральных артерий шеи у этих пациентов обычно не обнаруживали отклонений, что подтверждало поражение интракраниальных сосудов при АФС. Частое одновременное поражение каротидного и вертебробазилярного бассейнов при АФС объясняют не структурными изменениями отдельного сосуда, а системными коагуляционными нарушениями [3]. Отсутствие общемозговых симптомов, небольшие размеры инфарктных очагов и их быстрый регресс связаны с мел-

Т а б л и ц а  
Неврологические нарушения, обусловленные первичным АФС (n = 43)

Неврологические проявления	Количество пациентов
Инфаркт мозга	27 (62,7 %)
ТИА	6 (13,9 %)
Мигрень	4 (9,3 %)
Эпилепсия	2 (4,7 %)
Паркинсонизм	1 (2,3 %)
Хорея	1 (2,3 %)
Полиневропатия	1 (2,3 %)
Миодистрофия	1 (2,3 %)

ким диаметром пораженных сосудов, в которых быстрее проявляется механизм гиперкоагуляции.

ТИА выявлены у 6 (13,9 %) пациентов. Характерными особенностями ТИА были их кратковременность (от нескольких минут до 1—2 ч), легкость неврологических симптомов ишемии головного мозга в соответствующих зонах кровообращения и склонность к рецидивам. У 4 пациентов повторные ТИА через несколько лет закончились развитием инфаркта мозга. Описываемых рядом авторов [3, 9] венозных синус-тромбозов в исследуемой группе не встречали.

Наблюдали один случай (2,3 %) катастрофического АФС у пациентки 34 лет с отягощенным акушерским анамнезом («привычный» выкидыш), тромбоцитопенией и высоким титром АФС-АТ. Клинические проявления у нее развились остро, без видимой причины и проявились пирамидной симптоматикой, гепатомегалией, митральной и почечной недостаточностью, геморрагической сыпью на туловище и конечностях. На секции макроскопически выявлены множественные инфаркты в полушариях головного мозга, двусторонние инфаркты в легких, почках («большие пестрые почки»), поражение сердца (вегетации на митральном клапане, диффузный кардиосклероз), эрозии, язвы пищевода и желудка, которые в совокупности привели к летальному исходу. Наше наблюдение катастрофического АФС соответствует подобным случаям в литературе. Так, по данным R. Sinico и соавт., триггерные факторы при катастрофическом АФС выявляют только у 45 % пациентов, наиболее часто поражаются почки, легкие, головной мозг, сердце и кожа [12].

Полученные нами результаты согласуются с мнением большинства исследователей о том, что нарушения мозгового кровообращения — это наиболее частые неврологические проявления первичного АФС, доля которых в структуре симптомов заболевания может достигать 60—90 % [10]. По данным Л.А. Добрыниной и соавт., у пациентов молодого возраста АФС является второй по частоте причиной инфарктов мозга (в 11 % случаев) после диссекции экстра- и (или) интракраниальных артерий [1]. Мы согласны с мнением этих авторов о том, что реальное количество больных с инфарктами мозга, обусловленными первичным АФС, еще больше. Их недостаточная диагностика может быть обусловлена рядом факторов: 1) переоценкой патогенетической роли церебрального атеросклероза; 2) недоучетом других системных проявлений АФС в анамнезе, не связанных с неврологией (акушерская патология, флелотромбозы, ливедо и др.); 3) у некоторых пациентов — обнаружение АФС-АТ через несколько лет после перенесенного инфаркта. Механизм развития тромбозов при АФС связан со способностью АФС-АТ влиять на различные звенья коагуляционного каскада. Однако следует особо подчеркнуть, что тромбоз артерий — не

единственный механизм развития инфаркта мозга. У части больных с первичным АФС имеют место кардиоэмболии вследствие поражения клапанов сердца [5, 6].

К более редким неврологическим проявлениям АФС, по нашим данным, относится мигрень (9,3 %). Мы наблюдали 4 пациентов с повторяющимися мигренозными пароксизмами, которые у 2 из них соответствовали международным критериям мигрени без ауры и мигрени с аурой. Отсутствие во всех случаях семейно-наследственного анамнеза мигрени и положительные лабораторные тесты позволили нам связать между собой мигрень и АФС. Механизм развития мигренозных приступов при АФС окончательно не ясен и, возможно, связан с тем, что при этой патологии рецидивы тромбозов возникают не только в артериальной, но и в венозной системе головного мозга с затруднением венозной циркуляции, что типично для патогенеза приступов мигрени.

В серии наших наблюдений было 6 пациенток с атипичными неврологическими проявлениями АФС, развитие которых не было напрямую связано с гиперкоагуляцией и тромбозами. Среди них было 2 (4,7 %) с эпилептическими припадками, у которых был исключен их постинсультный генез, по 1 (2,3 %) человеку с паркинсонизмом, хореей, полиневропатией и миодистрофией. Важно подчеркнуть, что хотя неврологические нарушения были доминирующими в клинической картине, диагноз АФС у них на первоначальном этапе заподозрен на основании анамнестических данных, в частности отягощенного акушерского анамнеза. В основе патогенеза этих нарушений, по мнению большинства исследователей, лежит прямое иммунное повреждение фосфолипидов мембран нейронов коры, базальных ганглиев, аксонов и мышц аутоантителами [2, 7, 9].

Рядом исследователей установлено, что при АФС наблюдаются полиморфные эпилептические приступы (простые и сложные парциальные, первично-генерализованные) со снижением порога судорожной готовности на ЭЭГ [4, 7]. По данным Л.А. Калашниковой [2], доля эпилептических припадков составляет 23 % в структуре неврологических проявлений первичного АФС. Механизм их формирования может быть связан с воздействием АФС-АТ на глутаматные рецепторы в головном мозге. Установлено, что при парциальных приступах преобладают АКЛА класса IgG, а при генерализованных судорожных — АКЛА класса IgM [7].

Наблюдали один случай паркинсонизма у пациентки 40 лет, у которой постепенно развились акинезия, скованность и повышение мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса» в левой части тела, отмечена хорошая реакция на прием леводопы. У нее был отягощенный акушерский анамнез (случаи невынашивания беременности), положитель-

ные лабораторные тесты, отсутствовали ишемические очаги в области базальных ганглиев при МРТ. По мнению ряда авторов [10, 11], несосудистый паркинсонизм — крайне редкое проявление первичного АФС.

Также наблюдали один случай постепенного развития гемихореи у пациентки 28 лет с последующей генерализацией гиперкинеза в мышцах лица и конечностей. Прогрессирующий характер заболевания, отсутствие инфарктных очагов в области базальных ганглиев, положительный тест к волчаночному антикоагулянту и улучшение на фоне проведения плазмафереза позволили связать возникновение хореи с АФС. По данным литературы [7, 9], все виды непроизвольных движений (генерализованная хорея, гемихорея, гемидистония, гемибаллизм) отмечают при первичном АФС достаточно редко (в 1—3 % случаев), чаще в возрасте 30 лет и преимущественно у женщин (в четырнадцать раз чаще), при этом МРТ головного мозга обычно не выявляет морфологических изменений.

В одном случае наблюдали медленное развитие вялого дистального тетрапареза с демиелинизирующим паттерном при ЭНМГ, напоминающим хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, который подтвержден повышенным титром АФС-АТ. У одной пациентки в 42 года развилась проксимальная мышечная слабость в конечностях, похожая на болезнь Эрба — Рота с миопатическими проявлениями при ЭНМГ, но с положительными результатами лабораторных тестов.

Несмотря на то, что диагноз АФС у всех наших пациентов был заподозрен клинически, мы считаем, что любые неврологические нарушения не могут служить достаточным основанием для постановки этого диагноза. Окончательное заключение может быть сделано только после подтверждения результатами лабораторного исследования наличия хотя бы одного из названных выше типичных для АФС антител в титре, что предусмотрено современными классификационными критериями. Патогенная роль АФС-АТ связана с их способностью перекрестно реагировать с компонентами сосудистого эндотелия, включая фосфатидилсерин (анионный фосфолипид) и другие отрицательно заряженные молекулы (сосудистый гепарансульфат протеогликана, хондроэтинсульфатный компонент тромбомодулина). АФС-АТ подавляют синтез простациклина клетками сосудистого эндотелия, стимулируют синтез фактора Виллебранда, индуцируют активность тканевого фактора эндотелиальными

клетками (ЭК), стимулируют прокоагулянтную активность, ингибируют гепаринзависимую активацию антитромбина III и гепаринопосредованное образование антитромбин III — тромбинового комплекса, усиливают синтез фактора активации тромбоцитов ЭК. Предполагается, что важную роль в процессе взаимодействия АФС-АТ и ЭК играют антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I. Их связывание приводит к активации эндотелия (гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии, увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия), индуцирует апоптоз ЭК, что, в свою очередь, увеличивает прокоагулянтную активность эндотелия. Мишенью для АФС-АТ могут быть отдельные белки, регулирующие коагуляционный каскад, такие как белок C, белок S и тромбомодулин, экспрессирующиеся на мембране ЭК. С другой стороны, диагностическую значимость данных антител не стоит переоценивать, так как их обнаруживают в сыворотке крови у 2—4 % лиц (а в высоком титре — менее чем у 0,2 % пациентов), чаще пожилого возраста. Кроме того, АФС-АТ выявляют у больных с воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатит С и др.), злокачественными новообразованиями, на фоне приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства, вальпраты и др.) [9].

Несмотря на то, что ряд вопросов лечения первичного АФС дискутируется в литературе, общепринятым является мнение, что основой терапии этой патологии является длительный прием непрямых антикоагулянтов под контролем международного нормализованного отношения [3, 7, 8, 10]. В серии наших наблюдений применяли варфарин в дозе 5,0—7,5 мг/сут в течение 5—6 мес, а при повторных нарушениях — пожизненно. В острый период инфаркта мозга считаем оправданным инфузионное введение гепарина либо фраксипарина. При высокой иммунологической активности АФС в комплекс лечения включали глюкокортикостероиды.

### Выводы

Таким образом, АФС — это междисциплинарный клинический синдром, который нечасто диагностируется в клинической практике врачей различных специальностей, в том числе неврологов. Однако эта патология часто остается нераспознанной у пациентов, которые в течение многих лет наблюдаются с синдромальным диагнозом (например, инфаркт мозга либо его последствия).

## Література

1. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Журн. неврол. и психиатр.— 2011.— № 3.— С. 4—8.
2. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом // Журн. неврол. и психиатр.— 2005.— № 2.— С. 18—23.
3. Калашникова Л.А. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме // Анналы клин. и эксперим. неврол.— 2011.— № 1.— С. 39—43.
4. Кушнир Г.М., Горбатюк А.В., Могильников В.В. и др. Первичный антифосфолипидный синдром с церебральными проявлениями: проблемы дифференциального диагноза // Междун. неврол. журн.— 2009.— № 6.— С. 110—114.
5. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни.— СПб, 2005.— С. 48—57.
6. Пономарева Е.Н., Пономарев В.В. Неврологические «маски» первичного антифосфолипидного синдрома // Неврол. журн.— 2007.— № 3.— С. 34—37.
7. Atanassova P.A. Antiphospholipid syndrome and vascular ischemic (occlusive) diseases: an overview // Yonsei. Med. J.— 2007.— N 6.— P. 901—926.
8. Harris E.N., Pierangeli S.S. Primary, secondary and catastrophic antiphospholipid syndrome: what's in a name // Semin. Thromb. Hemost.— 2008.— N 3.— P. 219—226.
9. Neurology and Medicina / Ed. by R. Hughes, G. Perkin.— London, 2002.— P. 15—16, 129.
10. Rodrigues C.E., Carvalho J.F., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome // Eur. J. Clin. Invest.— 2010.— N 4.— P. 350—359.
11. Ruiz-Irasterza G., Martinez-Berriotxo A., Eurbide M. The antiphospholipid syndrome in the 21st century // Med. Clin. (Barc)— 2009.— N 10.— P. 390—396.
12. Sinico R.A. Di Toma L., Sabadini E. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: report of 4 cases // J. Nephrol.— 2007.— N 6.— P. 739—744.

В.В. ПОНОМАРЬОВ, М.В. ЦВЕЧКОВСЬКА, О.А. ЮДІНА

## Первинний антифосфоліпідний синдром з неврологічними виявами: 10-річний досвід діагностики й лікування

**Мета** — представити досвід діагностики і лікування 43 хворих з неврологічними виявами первинного антифосфоліпідного синдрому (АФС), у тому числі одного випадку катастрофічного АФС, за 10-річний період спостереження.

**Матеріали і методи.** З 2001 до 2011 року у неврологічному та акушерсько-гінекологічному відділеннях 5-ї лікарні м. Мінська спостерігали 43 пацієнтів (25 жінок, 18 чоловіків, середній вік —  $(38,7 \pm 8,5)$  року) з неврологічними порушеннями, зумовленими первинним АФС. Діагноз підтверджено лабораторними дослідженнями, проведеними в Республіканському науково-практичному центрі гематології і трансфузіології (Мінськ). Визначали: 1) вовчачковий антикоагулянт стандартними методами; 2) антикардіоліпінові антитіла класу IgG за методом твердофазного імуноферментного аналізу; 3) антитіла до  $\beta_2$ -глікопротеїну I класу IgG методом твердофазного імуноферментного аналізу.

**Результати.** Встановлено, що найчастішими виявами АФС є інфаркти мозку (62,7 %) і транзиторні ішемічні атаки (13,9 %). Виявлено їх особливості. До менш частих неішемічних виявів АФС належать мігрень (9,3 %), епілепсія (4,7 %), паркінсонізм (2,3 %), хорея (2,3 %), поліневропатія (2,3 %) і міодистрофія (2,3 %). Представлено випадок катастрофічного АФС, який виявляється множинними тромбозами (головний мозок, легені, нирки). Отримані результати узгоджуються з думкою більшості дослідників про те, що порушення мозкового кровообігу — це найчастіші неврологічні вияви первинного АФС, частка яких у структурі симптомів захворювання може досягати 60—90 %. Механізм розвитку тромбозів за АФС пов'язаний із здатністю антифосфоліпідних антитіл втручатися в різні ланки коагуляційного каскаду. Загальноприйнятою є думка, що основа терапії АФС — це тривалий прийом непрямих антикоагулянтів під контролем міжнародного нормалізованого відношення. У серії наших спостережень застосовували варфарин у дозі 5,0—7,5 мг/добу впродовж 5—6 міс, а при повторних порушеннях — довічно. У гострий період інфаркту мозку вважаємо виправданим інфузійне введення гепарину або фраксипарину. У разі високої імунологічної активності АФС у комплекс лікування включали глюкокортикостероїди.

**Висновки.** Попри те, що діагноз АФС можна запідозрити клінічно, неврологічні порушення не можуть бути достатньою підставою для встановлення цього діагнозу. Остаточний висновок можна зробити лише після отримання результатів лабораторного дослідження про наявність у титрі хоча б одного з типових для АФС антитіл, передбачених сучасними класифікаційними критеріями.

**Ключові слова:** антифосфоліпідний синдром, діагностика, лікування.

V.V. PONOMARIOV, M.V. TSVECHKOVSKAYA, O.A. YUDINA

## Initial antiphospholipid syndrome with neurological manifestations: 10 years of management and diagnostics experience

**Objective** – to share the experience of diagnostics and management of 43 patients with an initial antiphospholipid syndrome (APHS) with neurological manifestations. There was one case of catastrophic APHS for 10 years of observing.

**Methods and subjects.** 43 patients with APHS (25 female, 18 male, average age  $38.7 \pm 8.5$ ) had been examined in neurological and gynecological department of 5-th hospital in Minsk for the period of 2001 – 2011. Diagnosis was confirmed with laboratory examinations which had been carried out in the Republic scientific – practical centre of hematology and transfusion in Minsk. The following substances were determined: 1) lupus anticoagulant with standard methods; 2) anticardiolipine antibodies IgG class with solid-phase enzyme immunoassay; 3) antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I class with IgG solid-phase enzyme immunoassay.

**Results.** It was proved that the most frequent APHS manifestations are cerebral strokes (62.7 %) and transitory ischemic attacks (13.9 %). Their main features were determined. More rare manifestations are migraine (9.3 %), epilepsy (4.7 %), Parkinson disease (2.3 %), chorea (2.3 %), polyneuropathy (2.3 %) and myodystrophy (2.3 %). There was one case of catastrophic APHS with multiple thrombosis (cerebral, lungs, kidneys). The achieved results are confirmed by the majority of scientists who state that cerebral blood circulation disorders are the most frequent manifestations of initial APHS which can comprise 60–90 % in the diseases structure. The thrombosis development mechanism is connected with antiphospholipid antibodies ability to interfere the coagulation cascade links. The main APHS therapy is a long-termed intake of indirect anticoagulants controlled by international normalizing memorandum. Warfarin in the dose of 5.0–7.5 mg/daily for 5–6 mo was administered for some of our patients, but in the recurrent cases it was prescribed for a period of the whole life. We think it is justified to practice the heparin or fraxiparin infusion in acute period of cerebral stroke. Glucocorticosteroid were administered in case of high immune APHS activity.

**Conclusions.** Despite of the clinical possibility to diagnose APHS, neurological manifestations are not significant to diagnose APHS. Final conclusion should be done only after the laboratory examinations for the presence of typical for APHS antibodies in at least of one titer.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, diagnostics, treatment.



О.О. ФІЛІПЕЦЬ,  
В.М. ПАШКОВСЬКИЙ, Н.Д. ФІЛІПЕЦЬ

Буковинський державний медичний  
університет, Чернівці

## Соматична патологія і мозковий інсульт: оцінка ризику, впливу на тяжкість перебігу і наслідки гострих порушень мозкового кровообігу

Інсульт є вік-залежним захворюванням, тому зазвичай розвивається на тлі існуючої соматичної патології, яка може впливати на його перебіг, ступінь відновлення неврологічних функцій, ефективність і швидкість реабілітації, що зумовлює зростання прямих і непрямих витрат на лікування та утримання хворих, які перенесли інсульт. У статті розглянуто результати досліджень останніх років щодо зв'язку коморбідності з ризиком і наслідками гострих порушень мозкового кровообігу, наведено їх клінічне і патофізіологічне обґрунтування.

**Ключові слова:** соматична патологія, мозковий інсульт, ризик, перебіг, наслідки.

**М**озковий інсульт (МІ) — це клінічний синдром гострого судинного ураження головного мозку, який виникає внаслідок тривалого поетапного процесу декомпенсації вікових або набутих змін артеріальної системи мозку і серця, а також гемостазу. МІ розвивається в результаті гемодинамічних кризів за умови кумулятивної дії модифікованих та немодифікованих чинників ризику [1]. Осільки ймовірність захворювання зростає з віком, фоном для розвитку МІ зазвичай є супутня соматична патологія (коморбідність), яка, в силу різних патогенетичних механізмів, здатна впливати на виникнення того чи іншого типу гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), характер його перебігу та наслідки [41, 101].

Вивченню коморбідності при цереброваскулярній патології присвячено багато клінічних досліджень останніх років [56, 62, 101, 103]. Показано, що наявність супутньої патології асоціюється з тяжчим перебігом інсульту, частим приєднанням екстрацеребральних ускладнень, гіршим відновленням неврологічного дефіциту, трудовою та соціальною дезадаптацією, погіршенням якості життя пацієнта та зниженням імовірності виживання у пізній післяінсультний період. Багато уваги приді-

ляють питанню прогностичного значення окремих соматичних захворювань та преморбідному тлу в цілому як чинників розвитку ГПМК [100]. Розроблено різні системи оцінки коморбідності у вигляді індексів [42, 101], які широко використовують у математичних моделях прогнозування ризику та наслідків інсульту [57, 100]. Такі дослідження сприяють виокремленню груп високого ризику щодо першого інсульту, осіб з високим ризиком рецидиву ГПМК, визначають нові напрями проведення скринінгу та дають змогу оптимізувати профілактичні стратегії.

Загально визнаним є той факт, що з усіх соматичних захворювань вирішальну роль у механізмах розвитку МІ відіграють захворювання серця. До кардіальних причин інсульту належать порушення серцевого ритму, ішемічна хвороба серця, постінфарктні зміни лівого шлуночка, кардіоміопатії, ревматичні вади серця, пролапс мітрального клапана, інфекційний ендокардит, синдром слабкості синусового вузла, протезовані клапани серця, відкрите овальне вікно, аневризми міжпередсердної перегородки тощо [4, 6, 7, 86, 94]. Одним з найбільш прогностично несприятливих чинників розвитку МІ вважають фібриляцію передсердь, яка належить

до репрезентативних синдромів та характеризується високим ембологенним потенціалом [9, 70]. Зв'язок захворювань серця із ризиком, тяжкістю клінічних виявів і наслідками ГПМК доведено у багатьох дослідженнях та детально описано у літературі [8, 66, 70, 94].

Одним з найчастіших соматичних захворювань в осіб з інсультом є серцева недостатність (СН) [41, 58, 98]. СН та ішемічний інсульт (ІІ) мають спільні чинники ризику, такі як вік, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), коронарний атеросклероз та фібриляція передсердь [35]. Ризик виникнення ІІ у хворих на СН становить 1,7—10,4 % на рік та, за даними когортних досліджень, залежить від величини фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). А. G. Haas та співавт. [68] показали, що ризик ІІ в осіб зі зниженою ФВ ЛШ є у 3,92 разу вищим, ніж в осіб зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, та залишається статистично значущим навіть за легкого ступеня її зниження.

За результатами багатьох досліджень, наявність СН асоціюється з тяжчим перебігом МІ. Так, згідно з висновками P. Appelros та співавт. [12], хронічна СН підвищує ймовірність тяжкого неврологічного дефіциту ( $\geq 6$  балів за шкалою NIHSS) у перші 48 год від початку інсульту в 2,25 разу, а ризик смерті в гострий період зростає в 2,41 разу. За даними A. Ois та співавт. [47], наявність СН збільшує шанси несприятливого наслідку ІІ, тобто середньої/тяжкої інвалідності або смерті хворого у 90-денний термін від початку інсульту. При цьому достовірний результат отримано як при СН зі зниженою ФВ ЛШ ( $< 50\%$ ), так і при збереженій систолічній функції лівого шлуночка (показник відношення шансів (OR) становить відповідно 3,01 і 2,52). Щодо тривалого прогнозу, то пацієнти з СН втричі частіше мають високий показник залежності від сторонньої допомоги ( $\geq 3$  балів за шкалою Ренкіна) через рік після першого інсульту [12].

Патогенетичні механізми зв'язку СН та ІІ на сьогодні остаточно не з'ясовані. Відомо, що розвиток ІІ у хворих на СН зі збереженою ФВ ЛШ пов'язаний із хронічним пошкодженням ендотелію на рівні мікроциркуляторного русла [35]. Водночас найбільш імовірним механізмом розвитку інсульту при зниженій ФВ ЛШ є емболія, церебральна гіпоперфузія та їх поєднання. Встановлено, що зниження ФВ ЛШ потенціює стаз крові у лівих відділах серця, збільшуючи тим самим ймовірність тромбоутворення та розвитку кардіоемболічного ІІ [68]. З другого боку, низька ФВ ЛШ може бути маркером вираженої дифузної судинної патології, зокрема церебральних судин.

### Захворювання дихальних шляхів

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) вважають індикаторами високого серцево-судинного ризику. Із ХОЗЛ пов'язують прогресування легеневої гіпертензії, формування «легеневого серця» [45], порушення відновлення серцевого ритму після фізичного навантаження [19].

Хворі на ХОЗЛ частіше страждають на фібриляцію передсердь, гострий інфаркт міокарда та застійну СН [26, 54, 69, 75], більш схильні до розвитку коронарного атеросклерозу [44]. ХОЗЛ і атеросклероз мають спільні механізми системного запалення низької інтенсивності [40, 95, 104]. Показано, що рівень маркерів системного запалення, які виявляють при кардіоваскулярних захворюваннях, а саме інтерлейкін-6, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин (ФНП), матриксна металопротеїдаза-9, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1, С-реактивний протеїн високої чутливості, підвищується при ХОЗЛ, а деяких із них — корелює з легеневою дисфункцією [40]. Саме легенева дисфункція, яка характеризує ступінь тяжкості ХОЗЛ, вважають незалежним предиктором смерті від кардіоваскулярних причин [73, 96]. Обтяжуючим чинником є розвиток емфіземи легень, яка асоціюється з порушенням функції ендотелію та системним оксидантним стресом [13, 99].

У результаті аналізу, проведеного D.M. Mannino та співавт. [74], встановлено асоціативні зв'язки ХОЗЛ з іншими серйозними коморбідними станами. Так, в осіб з вираженим зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $< 50\%$ ) ризик захворіти на АГ зростає в 1,6 разу, а на ЦД 2 типу — в 1,5 разу. Патогенетичне підґрунтя такого зв'язку, на думку авторів, потребує подальшого дослідження.

З огляду на викладене вище, можна припустити, що з цереброваскулярною патологією ХОЗЛ пов'язані опосередковано — через захворювання серця, ЦД, АГ та маркери системного запалення, які стимулюють атерогенез. Важливе значення має ще один спільний чинник ризику — паління [45], яке потенціює не лише локальне запалення дихальних шляхів, а й генералізоване запалення, системний оксидантний стрес, ендотеліальну дисфункцію [21].

Клінічними дослідженнями доведено, що легенева дисфункція при ХОЗЛ збільшує ризик фатального та нефатального ІІ [73]. Провідними механізмами цього процесу вважають хронічний інфекційний процес і гіперкоагуляційні зміни крові. T. Truelsen та співавт. [73] показали, що виражене зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду збільшує ризик першого ІІ на 30 %, а фатального інсульту — вдвічі, не маючи при цьому достовірного впливу на виникнення паренхіматозного та субарахноїдального крововиливів. Стосовно впливу на перебіг ГПМК С. Sellars та співавт. [91] відзначили, що у хворих на ХОЗЛ у 3,5 разу зростає частота загрозливого екстрацеребрального ускладнення гострого періоду — інсульт-асоційованої пневмонії.

У багатьох дослідженнях показано зв'язок бронхіальної астми (БА) з каротидним і коронарним атеросклерозом та інсультом, що пояснюється спільними процесами системного запалення [20, 61, 82]. Згідно з висновками S.L. Appleton та співавт. [27], БА підвищує ризик першої кардіо- або цереброваскулярної події (гострого коронарного синдрому, інсульту) виключно в осіб жіночої статі (OR = 3,24), не маючи достовірного впливу в чоловіків (для останніх встановлено зв'язок лише з легеневою дисфункцією). Одержаний показник виявився незалежним від віку хворих, наявності АГ та інших чинників ризику інсульту, обтяженого анамнезу щодо судинної патології та використання  $\beta_2$ -агоністів. Подібні результати отримали й інші дослідники [20, 37, 82]. За даними S.J. Onufrak та співавт. [89], у жінок зростає ризик першого інсульту в 2,08 рази, однак лише у разі дебюту БА в дорослому віці ( $\geq 21$  року). Одним із можливих механізмів вважають естрадіол-індуковану секрецію опасистими клітинами лейкотрієну  $C_4$  — важливого прозапального медіатора при БА, який є потужним бронхо- і вазоконстриктором та індуктором продукції активних форм кисню [39], а вивільнення лейкотрієну  $C_4$  із гладеньких міоцитів має проатеросклеротичний ефект [80]. Однозначного трактування виявлених гендерних відмінностей на сьогоднішній день немає.

### Інфекція, спричинена *Helicobacter pylori*

Хронічний гастрит, пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки прямо пов'язані з етіологічним чинником — *H. pylori*, яка колонізує гастроінтестинальний тракт приблизно у половини дорослого населення [36]. Епідеміологічний і патогенетичний зв'язок хронічної гелікобактерної інфекції з коронарним атеросклерозом та ішемічною хворобою серця доведений багатьма дослідниками [23, 24, 32], однак роль бактерії у розвитку каротидного атеросклерозу та ГПМК є дискусійною.

S.F. Ameriso та співавт. [36] виявили ДНК *H. pylori* у 53 % атеросклеротичних бляшок, отриманих у результаті каротидної ендартеректомії у 38 осіб, причому в половині випадків вдалося візуалізувати мікроорганізм на пошкодженій ендотеліальній поверхні шляхом специфічного імуофарбування. В каротидних артеріях осіб без атеросклерозу *H. pylori* не знайдено. Подальший аналіз показав, що виявлення ДНК бактерії асоціювалося з підвищеною експресією молекул міжклітинної адгезії 1-го типу — важливого медіатора процесу запалення клітин ендотелію.

Виходячи з наведених фактів, P.U. Neuschmann і співавт. [17] припустили, що хронічна персистенція *H. pylori* може впливати на ризик виникнення ІІ. Проведене дослідження, в якому взяли участь 145 хворих на інсульт і 260 осіб контрольної групи, виявило, що особи з підвищеним вмістом у перифе-

ричній крові специфічних антигелікобактерних антитіл класу G (IgG-*hp*) мають у 3,31 разу вищий ризик захворіти на лакунарний інсульт. Аналогічного зв'язку при інших підтипах (як і при ІІ у цілому) не встановлено.

Роль хронічної гелікобактерної інфекції як тригерного чинника, котрий незалежно підвищує ризик першого інсульту, показана у дослідженні Y. Sawayama [16]. Загальний ризик ІІ збільшувався у 2,57 разу (при врахуванні віку, статі, паління, ЦД та АГ) переважно за рахунок лакунарного підтипу. Автори виявили також зворотну кореляцію між титром IgG-*hp* та кардіогенною церебральною емболією, що узгоджується з даними попередніх досліджень [17, 76].

F. Ashtari та співавт. [14] установили, що підвищений титр IgG до *H. pylori* не є предиктором розвитку тромботичного ІІ. На думку авторів, подальші дослідження слід проводити у напрямі визначення ролі IgM- та IgA-серопозитивності, а також асоціацій між ГПМК і вірулентними штамами *H. pylori*, які виявляють цитотоксичну активність, шляхом визначення антитіл до цитотоксин-асоційованого гена-A (Cag-A), який кодує білок Cag-A. У подальших дослідженнях роль IgA-*hp* у патогенезі інсульту не було підтверджено [76].

За даними досліджень, проведених M.R. Preusch та співавт. [15], виявлення цитотоксичного білка Cag-A в осіб з гелікобактерною інфекцією асоціюється зі збільшенням ризику ІІ в 1,97 разу, незалежно від віку, статі, чинників ризику цереброваскулярної патології та соціального статусу. Згідно з існуючими уявленнями, патогенетичною основою такого зв'язку є індуковані бактерією зміни атерогенної спрямованості: хронічне неспецифічне системне запалення, гіпергомоцистемія, імуноопосередковане судинне пошкодження, пряма бактерійна інвазія до атеросклеротичних бляшок та їхня дестабілізація [36, 107]. F. Franceschi та співавт. [34] довели існування імуногістохімічної перехресної реакції, в якій антитіла до Cag-A реагують не лише на бактерійний цитотоксичний білок, а й на білки стінок нормальних та атеросклеротично змінених судин. Автори припустили, що ці антитіла причетні до активації запальних клітин та прогресування атеросклерозу. M. Diomedì та співавт. [25] повідомили, що Cag-A-продукуючі штами *H. pylori* потенціюють потовщення комплексу інтима — медіа церебральних судин, а також є маркерами гіршого прогнозу щодо відновлення неврологічних функцій у гострий період ІІ.

### Захворювання печінки

Результати проведених у різні роки епідеміологічних і клінічних досліджень зв'язку хронічних вірусних гепатитів з виникненням інсульту є суперечливими. Так, у дослідженні H. Karibe та співавт. [52] встановлено, що носійство вірусу гепатиту С

(виявлення анти-НСV антитіл) є чинником ризику спонтанного паренхіматозного церебрального крововиливу, що узгоджувалося з відповідними змінами складу крові вірусноносіїв (достовірно нижчий рівень холестерину, менша кількість тромбоцитів, більший протромбіновий час), а також з пов'язаними з гіпохолестеринемією субклінічними порушеннями процесу згортання та ламкістю стінки судин.

Інші дослідники довели зв'язок захворювання на хронічні вірусні гепатити з прогресуванням каротидного атеросклерозу, припустивши асоціацію з розвитком церебральних ішемій. N. Ishizaka та співавт. [59] показали, що особи, які страждають на асимптомний серопозитивний гепатит В (є носіями поверхневого антигену HBsAg), мають у 1,57 разу вищу ймовірність формування атеросклеротичних бляшок у каротидному басейні, незалежно від наявності інших провокуючих чинників (віку, АГ, гіперхолестеринемії, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), гіпертригліцеридемії, підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну A<sub>1c</sub>, куріння). Автори припускають, що така кореляція пояснюється мінімальною печінковою дисфункцією у хворих з неактивним гепатитом В, а отже, низькою тенденцією до гіпокоагуляційних змін крові, а також атерогенним впливом хронічного інфекційного процесу. Дослідники пов'язують прогресування атеросклерозу при персистенції вірусу гепатиту В з колонізацією та пошкодженням судинної стінки, асоційованим васкулітом, підвищеним рівнем оксидантного стресу, стимуляцією запальної та імуні-опосередкованої відповіді.

За даними масштабного проспективного когортного дослідження за участю 521 421 особи чоловічої статі, проведеного J. Sung та співавт. [51], серопозитивний за HBsAg вірусний гепатит В асоціювався зі зниженням ризику ІІ (коефіцієнт ризику (HR) = 0,79) та підвищенням ризику геморагічного інсульту (HR = 1,33) відносно серонегативних осіб. Такі співвідношення виявилися вірогідними лише за наявності у хворих вірус-асоційованої печінкової дисфункції (підвищений рівень трансаміназ у плазмі крові). Автори наголошують на тому, що антикоагулянтний ефект такої дисфункції є сильнішим, ніж будь-який атерогенний вплив хронічної персистенції вірусу.

Серед робіт, присвячених впливу неінфекційних захворювань печінки на розвиток ГПМК, слід відзначити дослідження Y.-H. Chen і співавт. [28] за участю понад 14 тис. осіб. За результатами 5-річного спостереження встановлено, що хворі на неалкогольний цироз печінки мають майже вдвічі нижчий ризик захворіти на інсульт порівняно із загальною популяцією. Дані виявилися вірогідними і при мультифакторному аналізі з урахуванням АГ, ЦД, СН, ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь та гіперліпідемії. На думку авторів, патогене-

тичні механізми зв'язку патології печінки та ризику інсульту пов'язані з пригніченням гемокоагуляції і потребують подальшого вивчення.

H. Gronbaek і співавт. [72] провели популяційно спрямоване дослідження зв'язку патології печінки та геморагічного інсульту, проаналізувавши 3,5 тис. випадків внутрішньомозкового крововиливу (ВК) та понад 35 тис. осіб групи контролю. Автори встановили, що алкогольний цироз печінки асоціюється зі зростанням ризику ВК у 4,8 разу, неалкогольний (біліарний первинний, вторинний та неуточнений) цироз — у 7,7 разу, нециротичне алко-гольне ураження печінки (жирова дистрофія, гепатит, печінкова недостатність, алкогольний фіброз і склероз печінки) — в 5,4 разу. В осіб з нециротичною патологією печінки, не пов'язаною з уживанням алкоголю, ризик ВК істотно не змінювався. Ймовірність розвитку паренхіматозного церебрального крововиливу була найвищою у жінок та в цілому в осіб, які не досягли 70-річного віку. Базовими механізмами таких процесів вважають алко-голь-індуковану гіпертензію [10] і циротичну коагулопатію [48]. Крім цього, за даними H.C. Kim та співавт. [38], підвищення рівня амінотрансфераз у плазмі крові також є предиктором ВК (OR = 2,89), незалежно від вживання алкоголю. Це свідчить про те, що навіть клінічно незначуща патологія печінки впливає на ризик ГПМК.

Більшість пацієнтів з декомпенсованим цирозом мають значно підвищену активність вазопресорних систем, плазмового реніну, циркулюючого норадреналіну та плазмового вазопресину [49], підвищений рівень циркулюючого ендотеліну-1 [79], ген-кальцитонінового пептиду (СGRP) — потужного вазодилатуючого нейротрансміттера [50] тощо. Безумовно, обтяжуючим чинником є прогресуюча функціональна нефропатія при тяжких захворюваннях печінки — гепаторенальний синдром, який характеризується зниженням ниркового кровотоку, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, затримкою натрію, азотемією, олігурією та різними механізмами ниркової вазоконстрикції [3]. Незважаючи на це, поширеність АГ у хворих на цироз печінки, особливо на пізніх стадіях, є суттєво нижчою, ніж в осіб, які на нього не страждають, що пов'язано із системною вазодилатацією, низькою загальною резистентністю судин, високим артеріальним комплаєнсом, перерозподілом об'єму крові з відносною та абсолютною центральною гіповолемією, резистентністю до вазоконстрикторів [78]. Саме тому есенціальна АГ — нечасте явище у хворих на цироз, а гіпертензивні пацієнти можуть стати нормотензивними в разі розвитку в них цирозу печінки.

Коагулопатія при хронічних захворюваннях печінки характеризується комбінацією множинних компонентів: тромбоцитопенією, як результатом підвищеної секвестрації тромбоцитів у селезінці та гіпопродукції тромбопоєтину; дефіцитом синтезу

факторів коагуляції; зниженням синтезу природних антикоагулянтів; інтенсивним фібринолізом через зниження кліренсу тканинного активатора плазміногену та рівня тромбін-активованого інгібітора фібринолізу [55]. Має також значення продукція ендогенних гепариноподібних речовин унаслідок ендотоксемії [5]. Прогностичну роль показників коагуляції за цереброваскулярної патології досі обговорюють.

### Захворювання нирок

Існує багато фактів, які доводять існування зв'язку хронічної патології нирок з кардіоваскулярною захворюваністю, смертністю та розвитком ІІ. Точні механізми такого впливу остаточно не вивчено, однак відомо, що ризик прямо залежить від зміни показників функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації) та, відповідно, стадії хронічної ниркової недостатності [29, 83, 102].

Дослідження, проведене М. Nakayama та співавт. [65] у загальній популяції Японії, показало, що ренальну дисфункцію слід вважати маркером підвищеного ризику цереброваскулярної патології. Так, при величині кліренсу креатиніну 40—70 мл/хв ризик виникнення першого інсульту зростає майже вдвічі (HR = 1,9), а при зниженні його менш ніж 40 мл/хв — більше ніж утричі (HR = 3,1). Поясненням цього, на думку дослідників, є те, що ниркова дисфункція тією чи тією мірою патогенетично пов'язана з іншими «класичними» факторами ризику МІ, а саме з віком, наявністю кардіоваскулярної патології в анамнезі, палінням, атеросклерозом, ЦД та АГ. Аналогічні результати отримали V. Perkovic та співавт. [31], довівши в рамках дослідження PROGRESS чітку незалежну асоціацію між показниками функції нирок і ризиком ІІ та інфаркту міокарда в осіб з цереброваскулярною патологією. Водночас J.L. Abramson та співавт. [30] установили, що низький кліренс креатиніну (< 60 мл/хв) істотно підвищував ризик інсульту (у 5,43 разу) лише за наявності нефрогенної анемії. T.L. Nickolas та співавт. [102], провівши дослідження у мультиетнічній когорті, виявили, що в осіб з хронічною нирковою недостатністю 3—4-ї стадії (кліренс креатиніну 15—59 мл/хв) загальний ризик інсульту зростає на 43 %. Автори визначили расові відмінності: ймовірність ГПМК серед афроамериканців збільшувалася у 2,65 разу, в представників європеїдної раси — в 1,08 разу, не досягаючи достовірності. Валідність ниркової дисфункції як незалежного маркера високого ризику першого ішемічного інсульту і транзиторної ішемічної атаки (ТІА) підтверджено N. Koren-Morag та співавт. [67] на підставі результатів когортного дослідження за участю 6685 хворих на ішемічну хворобу серця з тривалистю спостереження до 8,1 року.

Деякі дослідники довели зростання ймовірності виникнення ГПМК у середньому на 50 % у хво-

рих з мікроальбумінурією [77, 83]. Остання свідчить про пошкодження клубочкового фільтраційного бар'єру та корелює з порушенням функції ендотелію судин [97].

Патофізіологічним підґрунтям зв'язку хронічної патології нирок і цереброваскулярних захворювань вважають пов'язані з нирковою недостатністю анемію, оксидантний стрес, підвищення в плазмі крові рівня асиметричного диметиларгініну — конкуруючого інгібітора NO-синтази, хронічне запалення з підвищеним рівнем циркулюючих цитокінів, дисліпідемію, коагулопатію, активацію ренін-ангіотензинової системи, розвиток ренальної АГ [33, 60, 63, 106]. Зазначені чинники потенціюють атерогенез та ендотеліальну дисфункцію [93]. Прогресування атеросклерозу в осіб з хронічною нирковою недостатністю пов'язують також з гіпергомоцистеїнемією та порушенням кальцієво-фосфатного обміну [64]. Останнє стимулює процеси кальцифікації атеросклеротичних бляшок, судинної медії, міоцитів та еластичної мембрани судин, а також стулок серцевих клапанів [88]. Хронічні захворювання нирок супроводжуються вищими рівнями уремічних токсинів, які пригнічують синтез оксиду азоту — потужного вазодилатуючого та антипроліферативного чинника [85].

Ниркова дисфункція не лише є маркером підвищеного ризику розвитку першого інсульту [65, 67, 83, 105], а й традиційно вважається одним з предикторів виникнення смерті та несприятливих наслідків ГПМК [53]. G. Yahalom та співавт. [29] зазначають, що у хворих на хронічну ниркову недостатність зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше за 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) (за 4-варіабельною MDRD формулою) частка випадків МІ (ішемічного або геморагічного) з тяжким неврологічним дефіцитом є вдвічі більшою, ніж в осіб зі збереженою функцією нирок. Розвиток інсульту на тлі швидкості клубочкової фільтрації < 45 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) асоціюється з низьким ступенем відновлення в гострий період та підвищує ризик летального наслідку в 3,7—4,5 разу, а при зниженні показника < 20 мл/хв летальність упродовж одного року після інсульту зростає у 7—13 разів. В іншому дослідженні, проведеному в Китаї за участю 1758 хворих на ГПМК, показано, що ренальна дисфункція є предиктором тяжкого неврологічного дефіциту виключно у хворих на геморагічний інсульт, не маючи достовірного впливу за ІІ [18].

### Системні захворювання сполучної тканини

Системні ревматичні захворювання, такі як системний червоний вовчак (СЧВ), хвороба Такаясу, вузликовий періартеріїт, облітеруючий тромбангіїт, відіграють важливу роль у розвитку судинних захворювань головного мозку переважно в осіб молодого віку. Н.В. Пизова та Н.Н. Спирин [2], провівши дослідження із залученням 329 пацієн-

тів з різними формами ревматичних захворювань, з тривалістю спостереження до 17 років, встановили, що частота розвитку ГПМК у таких осіб є пропорційною до тривалості захворювання, активності імунопатологічного процесу і залежить від типу його перебігу. Провідними механізмами церебрального пошкодження при системних захворюваннях є розвиток первинних або вторинних васкулітів і васкулопатій, наростання ангіосклеротичних змін та приєднання на хронічних стадіях інших процесів (гіперкоагуляції, патології серця, АГ).

Середній вік розвитку першого II або клінічних виявів ішемічної хвороби серця у хворих на СЧВ становить 49 років (65—74 роки — у загальній популяції). Дві третини всіх кардіоваскулярних подій у таких пацієнтів трапляються у віці до 55 років [92]. Значущими чинниками раннього прогресування серцево-судинних захворювань у хворих на СЧВ є гіпергомоцистеїнемія, персистуюче запалення, порушення ендотеліязалежної вазодилатації, низька активність ферменту параоксонази, антиатерогенна роль якого полягає у запобіганні окиснювальній модифікації ліпопротеїнів низької щільності [92]. Важливим чинником є розвиток вторинного антифосфоліпідного синдрому у хворих на СЧВ. Циркуляція антифосфоліпідних антитіл призводить до імунологічно-опосередкованої коагулопатії, основними клінічними виявами якої є артеріальні і венозні тромбози. За даними одних авторів, незалежними предикторами II і TIA у жінок є середні/високі титри антикардіоліпінових антитіл [11]. Інші дослідники вважають, що більшим тромбогенним потенціалом володіє люпус-антикоагулянт, при цьому ризик інсульту значно зростає в разі приєднання АГ [90]. Крім того, у пацієнтів із СЧВ часто виявляють клапанну патологію серця, бородавчатий ендокардит Лібмана — Сакса, що також збільшує схильність до тромбоемболій та інсультів унаслідок ураження великих артерій [22].

Ревматоїдний артрит (РА) є також важливим чинником серцево-судинної та судинно-мозкової патології в осіб різних вікових категорій. Когортне дослідження D.H. Solomon та співавт. [84], у якому взяли участь 25 385 пацієнтів з РА, виявило подвоєння частоти виникнення інсульту та інфаркту, збільшення ризику 30-денної летальності за інсульту в 1,89 разу та зростання ризику смерті від кардіоваскулярних причин на 30 % порівняно з особами без цього захворювання. Найсуттєвіші відмінності показників виявлено у віковій категорії 18—49 років, що пов'язують з домінуванням РА як фактора ризику в цьому віці у досліджуваній групі.

За даними Z. Nadareishvili та співавт. [81], ризик ГПМК у хворих на РА зростає зі збільшенням кількості коморбідних захворювань, за наявності АГ (в 1,89 разу), інфаркту міокарда в анамнезі (у 2,58 разу), за прийому низьких доз ацетилсалцилової кислоти (у 3,60 разу) і терапії РА рофекоксибом (у 2,28 разу). Суперечливі дані отримано щодо лікування глюкокортикостероїдами (преднізоном), вплив яких на ймовірність інсульту показано лише при уніваріантному аналізі (OR = 2,27).

Вивчаючи механізми розвитку судинної патології на тлі РА, дослідники вказують на значення активності імунозапального процесу. Важливу роль відводять ФНП — ключовому прозапальному цитокіну, який залучений до всіх фаз патогенезу інсульту, включно з початком та прогресуванням, а також відновленню і формуванню толерантності до ішемії [43]. Доведено здатність ФНП ініціювати синтез С-реактивного протеїну, а також активувати клітини ендотелію, переводячи їх у прокоагулянтний та протромботичний стан [46]. З іншого боку, в результаті ревматоїдного запального процесу відбуваються порушення ліпідного профілю крові, які мають атерогенний характер: знижується вміст холестерину ЛПВЩ та їхнього білкового компонента аполіпропротеїну А-1, що є маркером ризику серцево-судинних захворювань [71]. Встановлено також зміни властивостей ЛПВЩ у разі РА, які виявляються зниженням їхнього антиоксидантного та протизапального потенціалу [87].

Таким чином, результати клінічних і епідеміологічних досліджень свідчать, що поєднані соматичні захворювання, діючи прямо або опосередковано, стають важливими прогностичними чинниками ризику порушень мозкового кровообігу. Встановлено їхній вплив на тяжкість виявів інсульту, виживання хворих у ранній і пізній післяінсультний період, ефективність реабілітації та поліпшення якості життя пацієнтів. Більшість дослідників указують на те, що зв'язок окремих соматичних захворювань (які не досягають значущості факторів ризику або репрезентативних синдромів) з розвитком і перебігом ГПМК є недостатньо з'ясованим. Вивчення цих механізмів ускладнюється тим, що тяжка соматична патологія часто є критерієм вилучення у рандомізованих дослідженнях. Подальші розробки допоможуть ідентифікації осіб з високим ризиком кардіо- і цереброваскулярних подій, що необхідно для оптимізації існуючих стратегій профілактики, зниження летальності, а також поліпшення медико-соціальних наслідків мозкового інсульту.

## Література

- Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом / Б.С. Виленский.— СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005.— 288 с.
- Пизова Н.В. Острые нарушения мозгового кровообращения при системных ревматических заболеваниях / Н.В. Пизова, Н.Н. Спирин // Журн. неврол. и психиатрии.— 2006.— Т. 106, № 6.— С. 16—19.
- Савченко В.М. Гепаторенальный синдром в практиці сімейного лікаря (критерії діагнозу та лікування) / В.М. Савченко, Є.Я. Ніколенко, О.В. Сокруто, К.В. Вовк // Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна.— 2009.— Вип. 17.— С. 63—72.
- Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы / З.А. Суслина // Анналы клин. и эксперимент. неврол.— 2007.— Т. 1, № 1.— С. 10—16.
- Тугушев А.С. Цирроз печени и тромбоз / А.С. Тугушев // Запорож. мед. журн.— 2010.— Т. 12, № 3.— С. 78—83.
- Фонякин А.В. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 3 (7).— С. 14—19.
- Фонякин А.В. Современная концепция кардионеврологии / А.В. Фонякин // Анн. клин. и эксперимент. неврол.— 2007.— Т. 1, № 3.— С. 45—48.
- Широков Е.А. Индивидуальный прогноз в превентивной ангионеврологии / Е.А. Широков // Инсульт. Приложение к журн. неврол. и психиатрии.— 2007.— № 19.— С. 12—19.
- A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: The Framingham Heart Study / T.J. Wang, J.M. Massaro, D. Levy [et al.] // JAMA.— 2003.— N 290 (8).— P. 1049—1056.
- Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis / K. Reynolds, L.B. Lewis, J.D.L. Nolen [et al.] // JAMA.— 2003.— N 289 (5).— P. 579—588.
- Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Cohort and Offspring Study / V. Janardhan, P.A. Wolf, C.S. Kase [et al.] // Stroke.— 2004.— N 35.— P. 736—741.
- Appelros P. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders / P. Appelros, I. Nydevik, A. Seiger, A. Terent // Stroke.— 2002.— N 33.— P. 2357—2362.
- Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.A. McAllister, J.D. Maclay, N.L. Mills [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2007.— N 176.— P. 1208—1214.
- Ashtari F. Relationship between Helicobacter pylori immunoglobulin G antibody and thrombotic ischemic stroke / F. Ashtari, V. Shayegannejad, A. Saberi, E. Rabiee // Acta Medica Iranica.— 2008.— N 46 (4).— P. 303—306.
- Association between cerebral ischemia and cytotoxin-associated gene-A-bearing strains of Helicobacter pylori / M.R. Preusch, A.J. Grau, F. Buggle [et al.] // Stroke.— 2004.— N 35.— P. 1800—1804.
- Association between chronic Helicobacter pylori infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT) / Y. Sawayama, I. Ariyama, M. Hamada [et al.] // Atherosclerosis.— 2005.— N 178.— P. 303—309.
- Association between infection with Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae and risk of ischemic stroke subtypes: results from a population-based case-control study / P.U. Heuschmann, D. Neureiter, M. Gesslein [et al.] // Stroke.— 2001.— N 32.— P. 2253—2258.
- Association between renal function and clinical outcome in patients with acute stroke / Z. Hao, B. Wu, S. Lin [et al.] // European Neurology.— 2010.— N 63.— P. 237—242.
- Association of an abnormal exercise heart rate recovery with pulmonary function abnormalities / N. Seshadri, T.R. Gildea, K. McCarthy [et al.] // Chest.— 2004.— N 125.— P. 1286—1291.
- Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / J.G. Schanen, C. Iribarren, E. Shahar [et al.] // Thorax.— 2005.— N 60.— P. 633—638.
- Bakakos P. COPD and comorbidities / P. Bakakos, K. Kostikas, S. Loukides // Pneumonia.— 2010.— N 1, Vol. 23.— P. 24—27.
- Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus / J. Mikdashi, B. Handwerker, P. Langenberg [et al.] // Stroke.— 2007.— N 38.— P. 281—285.
- CagA-antigen of Helicobacter pylori and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases / F. Franceschi, G. Niccoli, G. Ferrante [et al.] // Atherosclerosis.— 2009.— N 202 (2).— P. 535—542.
- CagA-positive Helicobacter pylori strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease / B. Huang, Y. Chen, Q. Xie [et al.] // Dig. Dis. Sci.— 2011.— N 56 (1).— P. 109—114.
- CagA-positive Helicobacter pylori strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke / M. Diomed, A. Pietroiusti, M. Silvestrini [et al.] // Neurology.— 2004.— N 14 (63).— P. 800—804.
- Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada Cardiovascular Disease in COPD Patients / S.M. Curkendall, C. Deluise, J.K. Jones [et al.] // Ann. Epidemiol.— 2006.— N 16.— P. 63—70.
- Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting  $\beta_2$ -agonists / S.L. Appleton, R.E. Ruffin, D.H. Wilson [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol.— 2009.— N 123.— P. 124—130.
- Chen Y.-H. Non-alcoholic cirrhosis and the risk of stroke: a 5-year follow-up study / Y.-H. Chen, K.-Y. Chen, H.-C. Lin // Liver Int.— 2011.— Vol. 31, N3.— P. 354—360.
- Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke / G. Yahalom, R. Schwartz, Y. Schwammenthal [et al.] // Stroke.— 2009.— N 40.— P. 1296—1303.
- Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: The ARIC study / J.L. Abramson, C.T. Jurkovic, V. Vaccarino [et al.] // Kidney Int.— 2003.— N 64.— P. 610—615.
- Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS Study / V. Perkovic, T. Ninomiya, H. Arima [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.— 2007.— N 18.— P. 2766—2772.
- Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of Helicobacter pylori / G. Niccoli, F. Franceschi, N. Cosentino [et al.] // Coron. Artery Dis.— 2010.— N 21 (4).— P. 217—221.
- C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD) / S. Soriano, L. Gonzalez, A. Martin-Malo [et al.] // Clin. Nephrol.— 2007.— N 67.— P. 352—357.
- Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between Helicobacter pylori infection and atherosclerosis / F. Franceschi, A.R. Sepulveda, A. Gasbarrini [et al.] // Circulation.— 2002.— N 106.— P. 430—434.
- Cuadrado-Godia E. Heart failure in acute ischemic stroke / E. Cuadrado-Godia, A. Ois, J. Roquer // Curr. Cardiol. Rev.— 2010.— Vol. 6, N 3.— P. 202—213.
- Detection of Helicobacter pylori in human carotid atherosclerotic plaques / S.F. Ameriso, E.A. Fridman, R.C. Leiguarda [et al.] // Stroke.— 2001.— N 32.— P. 385—391.
- Dogra S. The relationship between asthma age of onset and cardiovascular disease in Canadians with asthma / S. Dogra, C. Ardern, J. Baker // J. Asthma.— 2007.— N 44.— P. 849—854.
- Elevated serum aminotransferase level as a predictor of intracerebral hemorrhage: Korea medical insurance corporation study / H.C. Kim, D.R. Kang, C.M. Nam [et al.] // Stroke.— 2005.— N 36.— P. 1642—1647.
- Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor- $\alpha$  and calcium influx / M. Zaitou, S.-I. Narita, K.C. Lambert [et al.] // Mol. Immunol.— 2007.— N 44.— P. 1977—1985.
- Gan W.Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin // Thorax.— 2004.— N 59.— P. 574—580.
- Giaquinto S. Comorbidity in post-stroke rehabilitation / S. Giaquinto // Eur. J. Neurol.— 2003.— N 10.— P. 235—238.
- Goldstein L.B. Charlson index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies / L.B. Goldstein, G.P. Samsa, D.B. Matchar, R.D. Horner // Stroke.— 2004.— N 35.— P. 1941—1945.
- Hallenbeck J.M. The many faces of tumor necrosis factor in stroke / J.M. Hallenbeck // Nat. Med.— 2002.— N 8.— P. 1363—1368.
- Halpin D.M.G. Chronic obstructive pulmonary disease the disease and its burden to society / D.M.G. Halpin, M. Miravittles // Proc. Am. Thorac. Soc.— 2006.— Vol. 3.— P. 619—623.
- Han M.K. Pulmonary diseases and the heart / M.K. Han, V.V. McLaughlin, G.J. Criner, F.J. Martinez // Circulation.— 2007.— N 116.— P. 2992—3005.

46. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— N 352.— P. 1685—1695.
47. Heart failure in acute ischemic stroke / A. Ois, M. Gomis, E. Cuadrado-Godia [et al.] // *J. Neurol.*— 2008.— Vol. 255, N3.— P. 385—389.
48. Hemostatic effect of activated recombinant factor VII (rFVIIa) in liver disease: studies in an in vitro model / R. Tonda, A.M. Galan, M. Pino [et al.] // *J. Hepatol.*— 2003.— N 39.— P. 954—959.
49. Henriksen J.H. Liver cirrhosis and arterial hypertension / J.H. Henriksen, S. Moller // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— N 12 (5).— P. 678—685.
50. Henriksen J.H. Arterial hypertension in cirrhosis. Arterial compliance, volume distribution, and central haemodynamics / J.H. Henriksen, S. Fuglsang, F. Bendtsen, S. Moller // *Gut.*— 2006.— N 55.— P. 380—387.
51. Hepatitis B virus seropositivity and the risk of stroke and myocardial infarction / J. Sung, Y.-M. Song, Y.-H. Choi [et al.] // *Stroke.*— 2007.— N 38.— P. 1436—1441.
52. Hepatitis C virus (HCV) infection as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage: hospital based case-control study / H. Karibe, H. Niizuma, H. Ohyaama [et al.] // *J. Clin. Neurosci.*— 2001.— Vol. 8, Issue 5.— P. 423—425.
53. Hojs F.T. Ischaemic stroke — impact of renal dysfunction on in-hospital mortality / F.T. Hojs, R. Hojs, E. Tetickovic, B.B. Pecovnik // *Eur. J. Neurol.*— 2007.— N 14.— P. 1351—1356.
54. Holguin F. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001 / F. Holguin, E. Folch, S.C. Redd, D.M. Mannino // *Chest.*— 2005.— N 128.— P. 2005—2011.
55. Hyperfibrinolysis and the risk of hemorrhage in stable cirrhotic patients / A. Surawonga, P. Rojnuckarina, J. Juntiang [et al.] // *Asian Biomedicine.*— 2010.— Vol. 4, N2.— P. 199—206.
56. Impact of comorbidities on ischemic stroke outcomes in women / C.D. Bushnell, J. Lee, P.W. Duncan [et al.] // *Stroke.*— 2008.— N 39.— P. 2138—2140.
57. Impact of comorbidities on stroke rehabilitation outcomes: does the method matter? / D.R. Berlowitz, H. Hoening, D.C. Cowper [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 2008.— N 89.— P. 1903—1906.
58. Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome / U. Fischer, M. Arnold, K. Nedeltchev [et al.] // *Acta Neurol. Scand.*— 2006.— N 113.— P. 108—113.
59. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in Hepatitis B virus carriers / N. Ishizaka, Y. Ishizaka, E. Takahashi [et al.] // *Circulation.*— 2002.— N 105.— P. 1028—1030.
60. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) / P.A. McCullough, C.T. Jurkovic, P.E. Pergola [et al.] // *Arch. Intern. Med.*— 2007.— N 167.— P. 1122—1129.
61. Iribarren C. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? / C. Iribarren, I.V. Tolstykh, M.D. Eisner // *Int. J. Epidemiol.*— 2004.— N 33.— P. 743—748.
62. Karatepe A.G. Comorbidity in patients after stroke: impact on functional outcome / A.G. Karatepe, R. Gunaydin, T. Kaya, G. Turkmen // *J. Rehabil. Med.*— 2008.— N 40.— P. 831—835.
63. Kaysen G.A. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction / G.A. Kaysen, J.P. Eiserich // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2004.— N 15.— P. 538—548.
64. Khella S. Stroke and its prevention in chronic kidney disease / S. Khella, M.B. Bleicher // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2007.— N 2.— P. 1343—1351.
65. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population — the Ohasama study / M. Nakayama, H. Metoki, H. Terawaki [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2007.— N 22.— P. 1910—1915.
66. Kimura K. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke / K. Kimura, K. Minematsu, T. Yamaguchi // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2005.— N 76.— P. 679—683.
67. Koren-Morag N. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease / N. Koren-Morag, U. Goldbourt, D. Tanne // *Neurology.*— 2006.— N 67.— P. 224—228.
68. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population / A.G. Hays, R.L. Sacco, T. Rundek [et al.] // *Stroke.*— 2006.— N 37.— P. 1715—1719.
69. LeJemtel T.H. Vasopressin dysregulation: hyponatremia, fluid retention and congestive heart failure / T.H. LeJemtel, C. Serrano // *Int. J. Cardiol.*— 2007.— N 120.— P. 1—9.
70. Lip G.Y.H. Atrial fibrillation and stroke prevention / G.Y.H. Lip, H.S. Lim // *Lancet Neurol.*— 2007.— N 6.— P. 981—993.
71. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study / A.G. Semb, T.K. Kvien, A.H. Aastveit [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*— 2010.— N 69.— P. 1996—2001.
72. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: A Danish population-based case-control study / H. Gronbaek, S.P. Johnsen, P. Jepsen [et al.] // *BMC Gastroenterol.*— 2008.— N 8.— P. 16.
73. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study / T. Truelsen, E. Prescott, P. Lange [et al.] // *Int. J. Epidemiol.*— 2001.— N 30.— P. 141—145.
74. Mannino D.M. Prevalence and outcomes of diabetes hypertension and cardiovascular disease in COPD / D.M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Holguin // *Eur. Respir. J.*— 2008.— N 32.— P. 962—969.
75. Mapel D.W. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991—1999 / D.W. Mapel, D. Dedrick, K. Davis // *COPD.*— 2005.— N 2.— P. 35—41.
76. Masoud S.A. Association between infection with *Helicobacter pylori* and cerebral noncardioembolic ischemic stroke / S.A. Masoud, M.A. Arami, E. Kucheki // *Neurology India.*— 2005.— Vol. 53, N3.— P. 303—307.
77. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPICNorfolk) population study / M.F. Yuyun, K.T. Khaw, R. Luben [et al.] // *J. Intern. Med.*— 2004.— N 255 (2).— P. 247—256.
78. Moller S. Central and noncentral blood volumes in cirrhosis: relationship to anthropometrics and gender / S. Moller, J.H. Henriksen, F. Bendtsen // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*— 2003.— N 284.— P. 970—979.
79. Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease / K. Moore // *Gut.*— 2004.— N 53.— P. 159—161.
80. Multidrug resistance protein-1 affects oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherogenesis via leukotriene C4 export / C. Mueller, K. Wassmann, J. Widder [et al.] // *Circulation.*— 2008.— N 117.— P. 2912—2918.
81. Nadareishvili Z. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study / Z. Nadareishvili, K. Michaud, J.M. Hallenbeck, F. Wolfe // *Arthritis Rheum. (Arth. Care Res.)*— 2008.— Vol. 59, N8.— P. 1090—1096.
82. Onufrak S. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // S. Onufrak, J. Abramson, V. Vaccarino // *Atherosclerosis.*— 2007.— N 195.— P. 129—137.
83. Ovbiagele B. Impairment in glomerular filtration rate or glomerular filtration barrier and occurrence of stroke / B. Ovbiagele // *Arch. Neurol.*— 2008.— N 65 (7).— P. 934—938.
84. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / D.H. Solomon, N.J. Goodson, J.N. Katz [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*— 2006.— N 65.— P. 1608—1612.
85. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure / P.W. Nanayakkara, T. Teerlink, C.D. Stehouwer [et al.] // *Kidney Int.*— 2005.— N 68 (5).— P. 2230—2236.
86. Primary prevention of ischemic stroke: a Guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council / L.B. Goldstein, R. Adams, M.J. Alberts [et al.] // *Circulation.*— 2006.— N 113.— P. 873—923.
87. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / M. McMahon, J. Grossman, J. FitzGerald [et al.] // *Arthritis Rheum.*— 2006.— N 54.— P. 2541—2549.
88. Qunibi W.Y. Reducing the burden of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease / W.Y. Qunibi // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2005.— N 16 (suppl. 2).— P. 95—102.
89. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke / S.J. Onufrak, J.L. Abramson, H.D. Austin [et al.] // *Am. J. Cardiol.*— 2008.— N 101.— P. 1247—1252.
90. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study / A. Ruffatti, T. Del Ross, M. Ciprian [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*— 2011.— N 70.— P. 1083—1086.

91. Risk factors for chest infection in acute stroke: A prospective cohort study / C. Sellars, L. Bowie, J. Bagg [et al.] // *Stroke*.— 2007.— N 38.— P. 2284—2291.
92. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus / R. Bessant, A. Hingorani, L. Patel [et al.] // *Rheumatology*.— 2004.— N 43.— P. 924—929.
93. Schiffrin E.L. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F.E. Mann // *Circulation*.— 2007.— N 116.— P. 85—97.
94. Sila C.A. Heart diseases and stroke / C.A. Sila // *Curr. Neurol. Neurosci.*— 2006.— Vol. 6, N1.— P. 23—27.
95. Sin D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation*.— 2003.— N 107.— P. 1514—1519.
96. Sin D.D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a populationbased study and a systematic review of the literature / D.D. Sin, L. Wu, S.F. Man // *Chest*.— 2005.— N 127.— P. 1952—1959.
97. Stehouwer C.D.A. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms / C.D.A. Stehouwer, Y.M. Smulders // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2006.— N 17.— P. 2106—2111.
98. Studenski S.A. The impact of self-reported cumulative comorbidity on stroke recovery / S.A. Studenski, S.M. Lai, P.W. Duncan, S.K. Rigler // *Age and Ageing*.— 2004.— N 33.— P. 195—198.
99. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD / A.I. Papaioannou, A. Mazioti, T. Kiroopoulos [et al.] // *Respir. Med.*— 2010.— N 104.— P. 275—282.
100. Tang J. Performance of comorbidity measures to predict stroke and death in a community-dwelling, hypertensive medicated population / J. Tang, J.Y. Wan, J.E. Bailey // *Stroke*.— 2008.— N 39.— P. 1938—1944.
101. Tessier A. Validation of the Charlson comorbidity index for predicting functional outcome of stroke / A. Tessier, L. Finch, S.S. Daskalopoulou, N.E. Mayo // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 2008.— Vol. 89.— P. 1276—1283.
102. The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS) / T.L. Nickolas, M. Khatri, B. Boden-Albala [et al.] // *Stroke*.— 2008.— N 39.— P. 2876—2879.
103. The influence of comorbidities and complications on discharge function in stroke rehabilitation in patients / G. Ferriero, F. Franchignoni, E. Benevolo [et al.] // *Eura Medicophys.*— 2006.— N 42.— P. 91—96.
104. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease / D.M. Mannino, G. Watt, D. Hole [et al.] // *Eur. Respir. J.*— 2006.— N 27.— P. 627—643.
105. Townsend R.R. Stroke in chronic kidney disease: prevention and management / R.R. Townsend // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2008.— N 3.— P. S11-S16.
106. Vallance P. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway / P. Vallance, J. Leiper // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2004.— N 24.— P. 1023—1030.
107. Zhang S. Cytotoxin-associated gene-A-seropositive virulent strains of *Helicobacter pylori* and atherosclerotic diseases: a systematic review / S. Zhang, Y. Guo, Y. Ma, Y. Teng // *Chin. Med. J.*— 2008.— N 121 (10).— P. 946—951.

Е.А. ФИЛИПЕЦ, В.М. ПАШКОВСКИЙ, Н.Д. ФИЛИПЕЦ

### **Соматическая патология и мозговой инсульт: оценка риска, влияния на тяжесть течения и последствия острых нарушений мозгового кровообращения**

Инсульт является возраст-зависимым заболеванием, поэтому, как правило, возникает на фоне существующей соматической патологии, которая может влиять на его течение, степень восстановления неврологических функций, эффективность и скорость реабилитации, что обуславливает увеличение прямых и непрямых расходов на лечение пациентов, перенесших инсульт. В статье рассмотрены результаты исследований последних лет относительно связи коморбидности с риском и последствиями острых нарушений мозгового кровообращения, приведено их клиническое и патофизиологическое обоснование.

**Ключевые слова:** соматическая патология, мозговой инсульт, риск, течение, последствия.

O.O. FILIPETS, V.M. PASHKOVSKIY, N.D. FILIPETS

### **Somatic pathology and cerebral stroke: assessment of risk, impact on severity and consequences of acute cerebral blood flow disturbances**

Stroke is an age-related disease, therefore it usually occurs on the ground of preexisting somatic pathology that is capable of influencing the course of stroke, level of neurological functions' recovery, effectiveness and rate of rehabilitation, and it leads to increase of direct and indirect costs of treatment of patients after stroke. The current review covers the results of recent studies concerning associations of comorbidity with the risk and consequences of acute cerebral blood flow disturbances, their clinical and pathophysiological rationale is presented.

**Key words:** somatic pathology, cerebral stroke, risk, course, consequences.



В.А. ГОЛИК

ГУ «Украинский государственный НИИ  
медико-социальных проблем инвалидности  
МЗ Украины», Днепропетровск

## Агонисты допаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона (современные аспекты)

Болезнь Паркинсона (БП) является возраст-зависимым нейродегенеративным заболеванием, поражающим 1—2 % лиц в возрасте старше 60 лет. Из-за старения популяции в ближайшие десятилетия ожидают прогрессивное увеличение заболеваемости БП. В статье приведены современные данные, касающиеся лечения БП с применением агонистов допаминовых рецепторов, спектр препаратов, разрешенных для клинического использования в настоящее время, данные сравнительных метасанализов с характеристикой роли отдельных препаратов и возможностей их терапевтического влияния на разных этапах развития БП, информация о групповых и индивидуальных побочных явлениях данных препаратов в сравнительном аспекте.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, лечение, агонисты допаминовых рецепторов.

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием со средним возрастом дебюта симптоматики 60 лет [48]. По существующим оценочным данным, в мире живут около 5 млн людей с БП, в том числе более чем по 1 млн в США и Европе [2]. БП поражает около 0,3 % общей популяции и 1—2 % лиц в возрасте старше 60 лет [14]. С постарением популяции и существенным увеличением количества «индивидуумов риска» (старше 60 лет) ожидается, что распространенность БП в ближайшие десятилетия будет увеличиваться [39]. Ежегодные экономические убытки от БП в США оценивают в 10,8 млрд дол. 58 % этих расходов относятся к категории прямых медицинских [11, 46], в пересчете на одного пациента с БП в год они составляют от 10 043 до 12 491 дол. США, что вдвое больше, чем для пациентов, не страдающих БП [27, 46]. Расходы на медикаментозное лечение составляют 14—22 %, на пребывание пациентов в домах сестринского ухода — 41 % от общей стоимости. Ежегодные не прямые расходы, включая потерянные рабочие дни пациентов и рабочие дни ухаживающих за ними лиц, достигают 9135 дол. США на человека [46].

Основными клиническими проявлениями заболевания, как известно, являются тремор в состоянии покоя, ригидность, брадикинезия и нарушения ходьбы. Современные данные, характеризующие клиническую картину болезни, указывают на существенную роль немоторных симптомов, включающих вегетативные, болевые, чувствительные и интеллектуально-мнестические расстройства, диссомнии. Указанный синдромокомплекс, не являясь допаминэргическим по своей природе, присутствует в клинической картине практически всех стадий заболевания и является, наряду с моторными расстройствами, одной из главных причин ограничения жизнедеятельности и последующей инвалидизации у данной категории пациентов.

### Классовые преимущества агонистов допаминовых рецепторов

Агонисты допаминовых рецепторов — это класс препаратов с различными физическими и химическими свойствами. Общим для них является возможность прямой стимуляции допаминовых рецепторов преимущественно вследствие наличия допаминоподобного компонента в конфигурации молекулы. Допаминовые агонисты (ДА) использу-

ют в лечении БП с начала 1970-х [8]. Хотя ДА не обладают таким же мощным клиническим эффектом, как леводопа, они необходимы в ведении пациентов с болезнью Паркинсона как в режиме монотерапии, так и в комбинации с леводопой. Препараты данного класса продемонстрировали свою способность отсрочивать начало терапии леводопой, они также позволяют использовать более низкие её дозы при необходимости. Эти препараты являются дополнением к леводопе у пациентов с моторными осложнениями [33].

ДА имеют несколько теоретических преимуществ перед леводопой [49].

Во-первых, в отличие от леводопы, которая будучи предшественником допамина, требует промежуточных метаболических шагов на пути к достижению фармакологического эффекта, ДА напрямую стимулируют допаминовые рецепторы стриатума. Таким образом, этот класс препаратов независимо влияет на допаминэргические нейроны, подвергающиеся дегенерации. Помимо этого ДА характеризуются стимуляцией специфических видов допаминовых рецепторов, обеспечивая возможность получения селективных, связанных с рецептором, позитивных влияний со снижением риска побочных эффектов.

Во-вторых, аминокислоты плазмы, поступающие с пищей, не конкурируют с ДА на этапе абсорбции препаратов из желудочно-кишечного тракта и транспортировки в мозг.

В-третьих, препараты класса агонистов допаминовых рецепторов, которые в настоящее время представлены на фармакологическом рынке, имеют более длительный период полувыведения, чем препараты леводопы быстрого высвобождения и поэтому могут обеспечивать более плавную стимуляцию допаминовых рецепторов стриатума, тем самым снижая выраженность дискинезий.

Наконец, ДА не претерпевают окислительного метаболизма и не образуют свободные радикалы [67].

### Современный спектр агонистов допаминовых рецепторов

Первой группой агонистов допаминовых рецепторов, использовавшейся для лечения БП, были дерибаты эрготамина. Наиболее широко применявшиеся из них — бромокриптин (Parlodel), перголид (Permax) и каберголин (Dostinex). Множество исследований продемонстрировали эффективность использования этих препаратов при БП как дополнения к леводопе и показали, что их клиническое применение в режиме монотерапии связано со снижением риска развития дискинезий (по сравнению с леводопой) [7, 41, 47, 51]. Однако их использование в значительной степени ограничено из-за риска развития побочных явлений и появления на рынке неэрготаминовых агонистов допамина. Несмотря на редкость развития симптоматики эрготизма [42], сообщается о развитии кардиальных расстройств с утолщением и фиброзом клапанов сердца при приеме каберголина и перголида преимущественно вследствие активации ими рецепторов 5-НТ<sub>2b</sub> [65, 66, 73]. В результате перголид был удален с фармакологического рынка, а использование каберголина значительно ограничено. Пациенты, продолжающие получать эти препараты, должны наблюдаться на предмет развития клапанной кардиальной дисфункции. Лизурид, короткодействующий эрготаминовый ДА, в настоящее время продолжает одновременно использоваться и изучаться в форме пластыря и инфузии у пациентов с развернутой формой БП. Несмотря на эрготаминовую природу, его клиническое применение не вызывает развития клапанной патологии сердца преимущественно из-за того, что он является агонистом двух серотониновых рецепторов (5-НТ<sub>2a</sub> и 5-НТ<sub>2c</sub>) и антагонистом 5-НТ<sub>2b</sub>-рецептора [15].

За последнее десятилетие неэрготаминовые ДА потеснили эрготаминовые агонисты как препараты выбора при лечении БП. Наиболее широко используемые препараты — прамипексол (Mirapex) и ропинирол (Requip) [32, 60]. Относительно недавно роти-

Т а б л и ц а

**Профиль рецепторной активности и дозировочный режим агонистов допаминовых рецепторов**

Препарат	Профиль рецепторов	Стартовая доза, мг/сут	Дозировочное окно, мг/сут
Бромокриптин	D1(-), D2(+)	1,25 — 2—3 раза в сутки	7,5—40
Перголид	D1(+), D2(+)	0,05 — 4 раза в сутки	0,75—6,0
Прамипексол	D2, D3	0,125 — 3 раза в сутки	0,75—3,0
Ропинирол	D2, D3	0,25 — 3 раза в сутки	9—24
Каберголин	D2	0,25 — 4 раза в сутки	0,5—5
Ротиготин	D1, D2	2 мг, пластырь	4—8
Лизурид	D2	0,2 — 4 раза в сутки	1—2
Апоморфин	D1, D2, D3	2,0	2—8

*Агонисты допамина следует назначать, начиная с низкой дозы, с постепенной титрацией вверх до оптимального клинического эффекта на протяжении нескольких недель (месяцев) с целью минимизации побочных явлений.*

готин (Neupro) был допущен для лечения БП на раннем этапе как трансдермальная форма (пластырь), но был удален с фармакологического рынка США ввиду тенденции к кристаллизации материала пластыря. В групповом отношении новое поколение ДА более широко исследуют, чем предыдущее, особенно для ранних стадий БП. Апоморфин (Арокун) является короткодействующим ДА, представленным инъекционной формой. Это препарат скорой помощи для ведения периодов «off», а в некоторых странах — препарат инфузионной терапии для лечения пациентов с выраженными моторными осложнениями.

Профили рецепторной активности и клинически эффективные дозы используемых в настоящее время агонистов допаминовых рецепторов представлены в таблице [50].

### Клиническое применение

Бромокриптин является первым ДА, разрешенным для лечения БП. Это эрготаминовое производное, являющееся агонистом D2-допаминовых рецепторов и слабым антагонистом D1-рецепторов. Несколько исследований продемонстрировали способность бромокриптина при использовании его в качестве дополнения к леводопе уменьшать выраженность ограничений жизнедеятельности и снижать проявления дискинезий и моторных флуктуаций на этапе развернутой стадии БП [25, 29, 36]. Перголид также является эрготаминовым производным со свойствами агониста D2-рецепторов, но отличается от бромокриптина слабым агонизмом D1-рецепторов. В большом проспективном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов, получавших леводопу, показано, что добавление перголида улучшает показатели общей моторики и повседневной активности, уменьшает длительность периода «off» и дает эффект «экономии леводопы» [51]. Похожие результаты получены для лизурида и каберголина при их использовании как дополнения к леводопе [28, 40].

Двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, проведенные в конце прошлого века, продемонстрировали, что прамипексол и ропинирол также имеют противопаркинсонические свойства с эффектом «экономии леводопы» у пациентов с развернутой формой заболевания [37, 38]. Во время 6-месячного двойного слепого контролируемого исследования лечение ропиниролом сопровождалось уменьшением времени «off» на 3,7 ч по сравнению с 1,6 ч для группы плацебо ( $p < 0,001$ ) [38]. В 32-недельном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании прамипексол улучшал моторные функции на 25 по сравнению с 16 % в группе плацебо ( $p < 0,001$ ), уменьшал время «off» (на 31 по сравнению с 7 %,  $p < 0,001$ ) и необходимую дозу леводопы (на 27 по сравнению с 5 %,  $p < 0,001$ ) [37].

Ропинирол, как правило, назначают в начальной дозе 0,25 мг 3 раза в сутки с последующим ее увеличением до 9—24 мг/сут (с учетом клинического ответа). В большинстве случаев средняя терапевтическая доза 3 мг/сут может быть неэффективна для многих пациентов, поэтому необходима дальнейшая титрация до более высокой дозы препарата. Терапию с использованием прамипексола начинают с дозы 0,25 мг 3 раза в сутки, в последующем, с учетом клинической эффективности, проводится титрация дозы до максимальной (4,5 мг/сут). Как выявлено в исследованиях разных дозировок прамипексола [54], группа, получавшая 0,5 мг 3 раза в сутки, имела аналогичные позитивные влияния на проявления БП, но меньше побочных явлений. Таким образом, рекомендована рутинная титрация до 1,5 мг/сут в 3 приема, вопрос о необходимости дальнейшего увеличения дозы должен решаться в индивидуальном порядке.

Высокодозовый режим приема ДА используют ограниченно — в качестве дополнения к леводопе у пациентов со сложными моторными флуктуациями и тяжелыми дискинезиями [13, 17, 68]. Такой подход связан с потенциальным риском развития серьезных побочных явлений и лимитирует применение ДА у большинства пациентов с БП. Однако использование ДА в виде длительной внутривенной инфузии продемонстрировало уменьшение времени «off» и выраженности дискинезий в случае развернутой формы заболевания [45].

Несмотря на преимущества от дополнительного использования ДА, моторные осложнения, связанные с леводопой, могут быть очень сложными для купирования, в ряде случаев — некорректируемыми. Таким образом, моторные осложнения, резистентные к медикаментозной терапии, являются основным показанием для проведения хирургических вмешательств. Поэтому интерес к использованию длительно действующих агонистов допаминовых рецепторов для начальной терапии БП, основанный на возможностях данного класса препаратов контролировать симптомы заболевания с минимальным риском развития моторных осложнений, является закономерным [52]. В условиях эксперимента ДА длительного действия, такие как бромокриптин и ропинирол, снижают риск моторных осложнений по сравнению с леводопой и короткодействующими агонистами (квинпирол и СУ-208) [5, 57]. В то же время, короткодействующие агонисты допаминовых рецепторов (например, U-91356A, апоморфин) вызывают дискинезии при прерывистом введении в отличие от их постоянного введения [4, 6].

Вышеуказанные наблюдения дают основания начать симптоматическую терапию БП с использования длительно действующих допаминовых агонистов, а не леводопы. Для оценки возможностей

монотерапии ДА в качестве начального лечения ранних стадий БП была проведена серия клинических исследований, которые четко показали преимущества монотерапии ропиниролом, прамипексолом, перголидом или каберголином по сравнению с плацебо с позитивным влиянием на моторные симптомы [1, 3, 7, 54]. В ряде исследований проведено сравнение ДА и леводопы в режиме монотерапии. 6-месячный внутренний анализ 5-летнего двойного слепого исследования продемонстрировал у пациентов, рандомизированных для лечения ропиниролом, незначительно меньшую степень контроля симптоматики БП по сравнению с группой, получавшей леводопу (44 по сравнению с 32 %) [62]. Преимущества использования ДА были сравнимы для пациентов с ранними стадиями БП (I—II стадия по шкале Хен — Яра), на более развернутых стадиях эффективность контроля симптоматики при использовании леводопы была существенно выше. Фактически у 50 % пациентов с БП отмечена удовлетворительная коррекция моторной симптоматики при монотерапии ДА на протяжении 3 лет, 30 % участников исследования продолжали обходиться без препаратов леводопы в срок до 5 лет [55, 63].

Также проведены несколько проспективных двойных слепых мультицентровых исследований для сравнения риска развития моторных осложнений у нелеченых пациентов с БП, рандомизированных для начальной терапии леводопой по сравнению с ропиниролом [63], прамипексолом [55], каберголином [7] или перголидом [47]. Первичной конечной точкой для исследования прамипексола было время развития любых возможных моторных осложнений (дискинезия, эффект истощения дозы, флуктуация «on — off»), для остальных препаратов — время начала дискинезий. Каждое из исследований продемонстрировало существенное снижение риска развития и частоты появления моторных флуктуаций для пациентов, получавших начальную терапию ДА по сравнению с приемом леводопы, в том числе в случаях, когда требовалось добавление препаратов леводопы для лучшей компенсации симптоматики БП. В первом из них (5-летнее двойное слепое сравнительное исследование ропинирола и леводопы у 268 нелеченых пациентов с ранними стадиями БП [63]) принимали участие пациенты со средней продолжительностью заболевания 2,5 года, имевшие показания к назначению агонистов допаминовых рецепторов. Они были рандомизированы для терапии с использованием ропинирола (начальная доза 0,25 мг 3 раза в сутки) или леводопы/карбидопы (50 мг 3 раза в сутки). Проводили еженедельную титрацию вверх дозировки исследуемого препарата «вслепую» до достижения удовлетворительного клинического эффекта либо развития побочных явлений. Максимальные суточные дозы для ропи-

нирола и леводопы составили 24 и 1200 мг соответственно. В случае отсутствия эффективного контроля симптоматики БП препаратом исследования («слепой метод»), на любом его этапе пациенту дополнительно назначали леводопу в «открытом» режиме. Необходимость в дополнительном использовании леводопы была у 66 % лиц в группе ропинирола и у 36 % в группе леводопы. Через 5 лет лечения пациенты в группе ропинирола получали среднесуточную дозу ропинирола 16,5 мг и дополнительно 427 мг/сут леводопы, в то время как пациенты, принимавшие только леводопу, получали ее в среднесуточной дозе 753 мг. У пациентов группы ропинирола отмечено статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение риска развития дискинезий независимо от того, получали ли они дополнительно леводопу (45 % случаев развития дискинезий для группы леводопы по сравнению с 20 % для группы ропинирола, отношение рисков 3,9:1,0). Ограниченный анализ пациентов, оставшихся на монотерапии без дополнительного использования леводопы, выявил наличие дискинезий у 5 % пациентов в группе ропинирола по сравнению с 36 % — в группе леводопы (отношение рисков 15:1,  $p < 0,001$ ). Оценка риска развития инвалидизирующих дискинезий являлась вторичной конечной точкой в исследовании и показала аналогичные результаты в пользу группы, принимавшей ропинирол. Во время открытой фазы исследования при 10-летнем катамнестическом наблюдении за данными пациентами отмечено дальнейшее снижение риска развития дискинезий у пациентов, изначально рандомизированных для приема ропинирола, хотя под наблюдением была все также относительно малая группа пациентов [23].

CALM-PD было проспективным двойным слепым исследованием оценки риска развития моторных осложнений у 301 нелеченого пациента с ранней БП, рандомизированного для начального лечения прамипексолом по сравнению с леводопой/карбидопой [63]. Дозу увеличивали во время титрационной фазы, и пациенты в каждой из групп могли получать дополнительно леводопу в «открытом» режиме при необходимости. Через 2 года лечения лица, принимавшие прамипексол, получали его в дозе 2,78 мг/сут с добавлением 264 мг леводопы в отличие от группы, принимавшей только леводопу, где ее суточная доза составила 509 мг. Первичной конечной точкой было время первого появления одного из трех моторных осложнений: дискинезии, эффекта истощения дозы или флуктуаций «on — off». Риск развития моторных осложнений был выше у пациентов, принимавших леводопу, по сравнению с применением прамипексола ( $p < 0,001$ ). 51 % пациентов, получавших леводопу, достигли первичной конечной точки по сравнению с 28 % в группе прамипексола ( $p < 0,001$ ). В отличие от пациентов, принимавших леводопу, лица, получавшие

прамипексол, имели меньшую частоту дискинезий (10 по сравнению с 31 %,  $p < 0,001$ ), меньше явлений истощения дозы (24 по сравнению с 38 %,  $p = 0,009$ ). Достигнутый эффект сохранялся по истечении 4 лет наблюдений [26]. Наибольшее отличие выявлено в уровне дискинезий, зарегистрированных у 54 % пациентов в группе леводопы по сравнению с 24,5 % в группе прамипексола ( $p < 0,0001$ ).

Показатели моторной активности и активности повседневной жизни, которые оценивали с использованием традиционной шкалы (Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, UPDRS) [18], в описанных выше исследованиях были лучше в группе леводопы. Это при том, что при необходимости (неудовлетворительная компенсация симптоматики БП) в группе ДА дополнительно использовали леводопу. Было высказано предположение, что существующая версия данной шкалы не в полной степени оценивает изменения, происходящие на ранних стадиях БП [20]. Поэтому с целью регистрации дополнительных аспектов заболевания, которые могли бы более успешно подвергаться коррекции с применением ДА на ранних стадиях болезни Паркинсона, были разработаны модифицированная версия шкалы UPDRS [21] и новый опросник по немоторным симптомам [9, 10].

Дополнительные данные, полученные в рамках субанализа упомянутых исследований, показали, что время до развития дискинезий после добавления леводопы аналогично времени их развития при начальной терапии леводопой независимо от препарата ДА [12, 64]. Таким образом, агонисты допаминовых рецепторов, такие как ропинирол или прамипексол, по-видимому, не снижают риска развития дискинезий в случае добавления леводопы, но отдалают их возникновение после начала приема леводопы. Более того, длительные исследования демонстрируют, что хотя практически все пациенты рано или поздно страдают от моторных осложнений, недопаминэргические особенности заболевания, приводящие к развитию немоторных осложнений, являются основным источником инвалидизации пациентов на развернутых стадиях заболевания [24].

Аналогичные данные о снижении риска развития дискинезий были получены для каберголина и перголида [7, 47] (у 34 % пациентов, принимавших леводопу, и у 22 % — ДА через 3—5 лет от начала терапии,  $p < 0,02$ ). Напомним, что использование данной группы агонистов ограничено ввиду риска клапанного поражения сердца.

Форма длительного высвобождения ропинирола в настоящее время одобрена для применения в ряде стран Европы и США [70]. Она представлена в виде препарата для однократного приема с использованием технологии Geomatrix (SkyPharma, Лондон, Великобритания), которая обеспечивает медленную абсорбцию активного вещества из желудочно-кишечного тракта. Данная особенность поз-

воляет значительно уменьшить флуктуации плазменной концентрации препарата и обеспечить стабильный сывороточный уровень в светлое время суток и его снижение ночью, что может способствовать лучшей приверженности пациентов к терапии, лучшей коррекции заболевания на протяжении дня и, возможно, более эффективному контролю симптоматики в ночное время. В исследовании EASE-PD [53] препарат показал улучшение показателей моторной функции и качества жизни по шкале UPDRS по сравнению с формой быстрого высвобождения, а также хорошую переносимость.

Ротиготин является новым неэрготаминовым агонистом допаминовых рецепторов (D1, D2, D3), используемым в виде формы для трансдермального введения (пластыря) с контролируемым постоянным высвобождением [43]. В проведенных исследованиях оценивали сравнительную эффективность суточных доз 2, 4, 6 и 8 мг и плацебо [56, 69], монотерапию ротиготином (8 мг/сут) по сравнению с плацебо и ропиниролом [19]. Получены статистически значимые данные об улучшении показателей моторной функции и качества жизни по шкале UPDRS при использовании ротиготина (6—8 мг/сут) по сравнению с плацебо, сравнительная оценка с ропиниролом выявила значительное преимущество ропинирола по всем изучаемым параметрам. В ряде исследований оценивали ропинирол и ротиготин в качестве дополнения к терапии леводопой [35, 58, 59]. Было показано уменьшение длительности времени «off» более чем на 30 % у 57 % пациентов, получавших ротиготин в дозе 8 мг/сут, у 55 % — 12 мг/сут и у 34 % лиц в группе плацебо ( $p < 0,001$  для всех групп, участвовавших в сравнении). В то же время ротиготин не был лучше прамипексола в снижении общего времени «off». Переносимость препарата и профиль безопасности аналогичны неэрготаминовым ДА за исключением увеличения частоты местных кожных реакций (у 40 % пациентов). Последние не относятся к категории серьезных побочных явлений и могут быть сведены к минимуму путем ежедневной смены места аппликации и регулярной гигиенической обработки кожных покровов. Новшество ротиготина заключается также в том, что это препарат однократного суточного приема, что существенно повышает приверженность пациентов [22, 34].

#### Побочные явления

Острые (в начале терапии) побочные явления ДА, аналогичные таковым при приеме леводопы (тошнота, рвота и постуральная гипотензия), имеют тенденцию появляться во время начала приема препаратов и постепенно регрессируют на протяжении нескольких дней (недель). Уменьшение их возможно путем использования низких доз ДА в начале лечения с постепенной титрацией

вверх до ожидаемого клинического эффекта. Применение домперидона снижает до минимума эту группу побочных явлений и позволяет проводить более быструю титрацию [48].

Согласно данным литературы, классовые побочные явления, часто связанные с приемом ДА, включают тошноту, рвоту, ортостатическую гипотензию, психические расстройства (заторможенность, галлюцинации), головную боль, выраженную сонливость и дискинезии (несмотря на то, что они сами по себе являются препаратами, обеспечивающими профилактику развития дискинезий) [4, 6]. В исследовании М. Etminan и соавт. [16], проводивших непрямоe сравнение прамипексола и ропинирола с леводопой и плацебо в отношении 5 побочных явлений, не получено статистически достоверных отличий в группах по частоте развития головокружения, тошноты и гипотензии. Однако при сравнении с плацебо больший относительный риск гипотензии был получен для ропинирола, чем для прамипексола (6,46 [95 % ДИ 1,46—28,28] по сравнению с 1,65 [95 % ДИ 0,88—3,08]), в то время как прамипексол продемонстрировал статистически значимый больший риск развития галлюцинаций (5,20 [95 % ДИ 1,97—13,72]). В 2010 г. были опубликованы данные систематического обзора и метаанализа переносимости и безопасности различных агонистов допаминовых рецепторов в соответствии с частотой и клинической значимостью 12 побочных явлений (тошнота, дискинезия, головокружение, ортостатическая гипотензия, сонливость, бессонница, головная боль, запоры, галлюцинации, боль в животе, рвота и спутанность сознания) на основании результатов 40 исследований [31]. Метаанализ продемонстрировал благоприятный классовый профиль безопасности как для применения ДА в режиме монотерапии, так и в качестве дополнения к леводопе. Больший относительный риск головокружения отмечен у перголида (3,75 [95 % ДИ 1,21—11,64]), ортостатической гипотензии — у каберголина (2,55 [95 % ДИ 1,09—5,94]), тошноты — у ротиготина (5,31 [95 % ДИ 2,30—12,27]), галлюцинаций — у перголида (4,8 [95 % ДИ 2,24—10,29]), ротиготина (4,02 [95 % ДИ 1,23—13,11]) и прамипексола (3,36 [95 % ДИ 2,41—4,68]), спутанности сознания и запоров — у прамипексола (2,64 [95 % ДИ 1,18—5,91] и 2,23 [95 % ДИ 1,53—3,25] соответственно), также обнаружено снижение риска запоров при использовании ропинирола (0,55 [95 % ДИ 0,35—0,89]) по сравнению с бромокриптином.

К значимым, но не рассматривавшимся в данных обзорах побочным явлениям эрготаминовых производных относятся Рейно-подобные феномены, эритромелалгия, легочной и ретроперитонеальный фиброз [61], которые не являются частыми, в отличие от кардиальной клапанной патологии [15, 65, 66, 73], развивающейся у 30 % пациентов, принимающих ДА, что приводит к клапанной дисфункции и необходимости протезирования клапанов в тяжелых случаях. Последнее побочное явление стало основанием для запрета на использование перголида на фармакологическом рынке и значительного ограничения для применения других эрготаминовых ДА в терапии БП.

Другими побочными явлениями, связанными с приемом ДА, являются увеличение массы тела (возможно, вызванное перекармливанием) [44] и отек (особенно нижних конечностей) [30]. В одном из исследований [30] отек ног отмечен у 7 % пациентов, принимавших прамипексол на протяжении 1 года лечения. В данном исследовании наличие заболеваний коронарных артерий в анамнезе увеличивало риск развития отека.

Немаловажное значение имеют побочные явления, обусловленные развитием обсессивно-компульсивных расстройств в виде патологической склонности к азартным играм, обжорству, совершению покупок, гиперсексуальности [71, 72]. В исследованиях подобные проявления отмечены у 13,6 % пациентов, принимающих ДА (относительный риск 2,72 [95 % ДИ 2,08—3,54],  $p < 0,001$ ), в том числе склонность к азартным играм — у 5,0 %, компульсивное сексуальное поведение — у 3,5 %, компульсивную склонность к совершению покупок — у 5,7 %, расстройства приема пищи — у 4,3 %, причем два и более расстройства одновременно зафиксированы у 3,9 % пациентов. Сравнительная характеристика прамипексола и ропинирола показала одинаковый риск развития данных побочных явлений для обоих препаратов.

Таким образом, в настоящее время использование агонистов допаминовых рецепторов при болезни Паркинсона возможно как в режиме монотерапии на начальных стадиях заболевания, так и в качестве дополнительной терапии на этапе лечения патологии леводопой, что позволяет улучшить показатели моторной и повседневной активности, уменьшить риск развития дискинезий. При назначении препаратов необходимо учитывать возрастную и соматический факторы.

## Література

- Adler C.H., Sethi K.D., Hauser R.A. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease // *Neurology*.— 1997.— Vol. 49.— P. 393—399.
- Atlas: country resources for neurological disorders 2004.— Geneva: World Health Organization, 2004.— 59 p.
- Barone P., Bravi D., Bernejo-Pareja F. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized controlled study // *Neurology*.— 1999.— Vol. 53.— P. 573—579.
- Bibbiani F., Costantini L.C., Patel R., Chase T.N. Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates // *Exp. Neurol.*— 2005.— Vol. 192.— P. 73—78.
- Blanchet P.J., Bedard P.J., Britton D.R., Keabian J.W. Differential effect of selective D-1 and D-2 dopamine receptor agonists on levodopa-induced dyskinesia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydrochloridine — exposed monkeys // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1993.— Vol. 267.— P. 275—279.
- Blanchet P.J., Calon F., Martel J.C. Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensitivity to a novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1995.— Vol. 272.— P. 854—859.
- Bracco F., Battaglia A., Chouza C., PKDS009 study group. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study // *CNS drugs*.— 2004.— Vol. 18.— P. 733—746.
- Calne D.B. Treatment of Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 1021—1027.
- Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Schapira A.H. et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21.— P. 916—923.
- Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for the Parkinson's disease: results from an international pilot study // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 22.— P. 1901—1911.
- Chen J.J. Parkinson's Disease: health related quality of life, economic cost and implications of early treatment // *Am. J. Manag. Care.*— 2010.— Vol. 16.— P. S87-S93.
- Constantinescu R., Romer M., McDermont M.P. et al. CALM-PD Investigators of the Parkinson Study Group. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 22.— P. 1317—1319.
- Cristina S., Zangaglia R., Mancini F., Martignoni E. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias // *Clin. Neuropharmacol.*— 2003.— Vol. 26.— P. 146—150.
- de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet*.— 2006.— Vol. 5.— P. 525—535.
- Dewey R.B., Reimond S.C., O'Suilleabhain P.E. Cardiac valve regurgitation with pergolide compared with nonergot agonists in Parkinson's disease // *Arch. Neurol.*— 2007.— Vol. 64.— P. 377—380.
- Etmann M., Gill S., Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease // *Drug Saf.*— 2003.— Vol. 26 (6).— P. 439—444.
- Facca A., Sanchez-Ramos J. High doses pergolide monotherapy in the treatment of severe levodopa-induced dyskinesias // *Mov. Disord.*— 1996.— Vol. 11.— P. 327—329.
- Fahn S., Elton R.L. and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale // *Recent developments in Parkinson's disease* / Ed. by S. Fahn, C.D. Marsden, M. Goldstein, D.B. Calne.— N.Y.: Florham Park, Macmillan Healthcare Information, 1987.— P. 153—163.
- Giladi N., Boroojerdi B., Korczyn A.D. et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole // *Mov. Disord.*— Vol. 22.— P. 2398—2404.
- Goetz C. R. UPDRS: status and recommendations // *Mov. Disord.*— 2004.— Vol. 19.— P. 605.
- Goetz C.G., Fahn S., Martinez-Martin P. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 22.— P. 41—47.
- Grosset K.A., Bone I., Reid J.L., Grosset D. Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: a comparison of methods // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 2006.— Vol. 77.— P. 249—251.
- Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al. Ten year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 22.— P. 2409—2417.
- Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years // *Mov. Disord.*— 2005.— Vol. 20.— P. 190—199.
- Hoehn M.M., Elton R.L. Low doses of bromocriptine added to levodopa in Parkinson's disease // *Neurology*.— 1985.— Vol. 35.— P. 199—206.
- Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial // *Arch. Neurol.*— 2004.— Vol. 61.— P. 1044—1053.
- Huse D.M., Schulman K., Orsini L. et al. Burden of illness in Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2005.— Vol. 20 (11).— P. 1499—1454.
- Hutton J.T., Morris J.L., Brewer M.A. Controlled study of the anti-parkinsonian activity and tolerability of cabergoline // *Neurology*.— 1993.— Vol. 43.— P. 613—616.
- Kartzinel R., Teychenne P., Gillespie M.M. Bromocriptine and levodopa (with or without levodopa) in parkinsonism // *Lancet*.— 1976.— Vol. 2.— P. 272—275.
- Kleiner-Fisman G., Fisman D.N. Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexole // *Arch. Neurol.*— 2007.— Vol. 64.— P. 820—824.
- Kulisevsky J., Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease // *Drug Saf.*— 2010.— Vol. 33 (2).— P. 147—161.
- Kuzel M.D. Ropinirole: a dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease // *Am. J. Health Syst. Pharm.*— 1999.— Vol. 56 (3).— P. 217—224.
- Lambert D., Waters C.H., Waters C.H. Comparative tolerability of the newer generation antiparkinsonian agents // *Drugs Aging*.— 2000.— Vol. 16 (1).— P. 55—65.
- Leopold N.A., Polansky M., Hurka M.R. Drug adherence in Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2004.— Vol. 19.— P. 513—517.
- LeWitt P.A., Lyons K.E., Pahwa R., SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study // *Neurology*.— 2007.— Vol. 68.— P. 1262—1267.
- Lieberman A., Kupersmith M., Estey E., Goldstein M. Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine // *N. Engl. J. Med.*— 1976.— Vol. 295.— P. 1400—1404.
- Lieberman A., Rahnovski A., Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Neurology*.— 1997.— Vol. 49.— P. 162—168.
- Lieberman A., Olanow C.W., Sehti K. A multi-center double blind placebo-controlled trial of ropinirole as an adjunct to L-dopa in the treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations // *Neurology*.— 1998.— Vol. 51.— P. 1057—1062.
- Lilienfeld D.E., Perl D.P. Projected neurodegenerative disease mortality in the United States, 1990—2040 // *Neuroepidemiology*.— 1993.— Vol. 12.— P. 219—228.
- McDonald R.J., Horowski R. Lisuride in the treatment of parkinsonism // *Eur. Neurol.*— 1983.— Vol. 22.— P. 240—255.
- Montastruc J.L., Rascol O., Senard J.M., Rascol A. A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa is latter added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*— 1994.— Vol. 57.— P. 1034—1038.
- Morgan J.C., Sethi K.D. Pergolide — induced egotism // *Neurology*.— 2006.— Vol. 67.— P. 104.
- Morgan J.C., Sethi K.D. Rotigotine for the treatment of Parkinson's disease // *Exp. Rev. Neurother.*— 2006.— Vol. 6.— P. 1275—1282.
- Nirenberg M.J., Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21.— P. 524—529.
- Nutt J.G., Obeso J.A., Stocchi F. Continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease // *Trends Neurosci.*— 2000.— Vol. 23.— P. 109—115.
- O'Brien J.A., Ward A., Michels S.L. et al. Economic burden associated with Parkinson disease // *Drug Benefit Trends*.— 2009.— Vol. 21 (6).— P. 179—190.
- Oertel W.H., Wolters E., Sampaio C. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21.— P. 343—353.
- Olanow C.W., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease // *Neurology*.— 2009.— Vol. 72 (21, suppl. 4).— P. S1—S136.
- Olanow C.W. A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1992.— Vol. 19.— P. 108—112.

50. Olanow C.W., Watts R.L., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *American Academy of Neurology // Neurology.*— 2001.— Vol. 56 (suppl. 5).— P. 1—88.
51. Olanow C.W., Fahn S., Muenter M. A multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 1994.— Vol. 9.— P. 40—47.
52. Olanow C.W., Schapira A.H.V., Rascol O. Continuous dopaminergic stimulation in the early treatment of PD // *Trends Neurosci.*— 2000.— Vol. 23.— P. 117—126.
53. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson's disease // *Neurology.*— 2007.— Vol. 68.— P. 1108—1115.
54. Parkinson study group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease: a randomized dose-ranging study // *JAMA.*— 1997.— Vol. 278.— P. 125—130.
55. Parkinson study group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2000.— Vol. 284.— P. 1931—1938.
56. Parkinson study group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease // *Arch. Neurol.*— 2003.— Vol. 60.— P. 1721—1728.
57. Pearce R.K., Banerji T., Jenner P., Marsden C.D. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset // *Mov. Disord.*— 1998.— Vol. 13.— P. 234—241.
58. Poewe W.H., Rascol O., Quinn N. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial // *Lancet.*— 2007.— Vol. 6.— P. 513—520.
59. Quinn N., SP 511 Investigators. Rotigotine Transdermal Delivery System (TDS) (SP-962): a multi-center double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of rotigotine TDS in patients with advanced Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.*— 2002.— Vol. 7 (suppl. 1).— S66.
60. Rabey J.M. Second generation of dopamine agonists: pros and cons // *J. Neural. Transm.*— 1995.— Vol. 45 (suppl.).— P. 213—224.
61. Rajput A.H., Adverse effects of ergot-derivative dopamine agonists // *Dopamine agonists in early Parkinson's disease* / Ed. by C.W. Olanow, J.A. Obeso.— Kent, UK: Wells Medical Limited, 1997.— P. 209—216.
62. Rascol O., Brooks D.J., Brunt E.R. et al. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6 month interim report of a 5 year levodopa-controlled study // *Mov. Disord.*— 1998.— Vol. 13.— P. 39—45.
63. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342.— P. 1484—1491.
64. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 21.— P. 1844—1850.
65. Roth B.L. Drugs and valvular heart disease // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356.— P. 6—9.
66. Schade R., Andersohn F., Suissa S. et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356.— P. 29—38.
67. Schapira A.H.V., Olanow C.W. Neuroprotection in Parkinson's disease: myths, mysteries and misconceptions // *JAMA.*— 2004.— Vol. 291.— P. 358—364.
68. Storch A., Trenkwalder C., Oehlwein C. High dose treatment with pergolide in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias // *Parkinsonism Relat. Disord.*— 2005.— Vol. 11.— P. 393—398.
69. Watts R.L., Jankovic J., Waters C. et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson's disease // *Neurology.*— 2007.— Vol. 68.— P. 272—276.
70. Weber J., Keating G.M. Ropinirole prolonged release in advanced Parkinson's disease // *CNS Drugs.*— 2009.— Vol. 23(1).— P. 81—90.
71. Weintraub D., Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease // *Arch. Neurol.*— 2006.— Vol. 63.— P. 969—973.
72. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease. A cross-sectional study of 3090 patients // *Arch. Neurol.*— 2010.— Vol. 67(5).— P. 589—595.
73. Zanettini R., Antonini A., Gatto G. et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356.— P. 39—46.

В.А. ГОЛИК

## Агоністи допамінових рецепторів у лікуванні хвороби Паркінсона (сучасні аспекти)

Хвороба Паркінсона (ХП) є залежним від віку нейродегенеративним захворюванням, яке уражує 1—2 % осіб віком понад 60 років. Через постаріння популяції в найближчі десятиріччя очікують прогресивне збільшення захворюваності на ХП. У статті наведено сучасні дані щодо лікування ХП із застосуванням агоністів допамінових рецепторів, спектр препаратів, дозволених для клінічного використання, дані порівняльних метааналізів з характеристикою ролі окремих препаратів та можливостей їхнього терапевтичного впливу на різних етапах розвитку ХП, інформацію щодо групових та індивідуальних побічних явищ препаратів у порівняльному аспекті.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, лікування, агоністи допамінових рецепторів.

V.A. GOLIK

## Dopamine agonists in Parkinson's disease treatment (current aspects)

Parkinson's disease (PD) is an age-dependent neurodegenerative disorder, affecting 1—2 % persons aged over 60 years. Geometrical progressive increase of disease incidence due to population ageing is expected in future decades. The review of current data of PD treatment with dopamine receptor agonists has been performed. The whole spectrum of approved medications of the class, comparative meta-analyses data with different medication role in different PD stages is presented. Adverse events for whole group and its comparison for specific medication is also presented.

**Key words:** Parkinson's disease, treatment, dopamine receptor agonists.



### З.І. ЗАВОДНОВА

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

## Мігрень

Лекцію присвячено одному з видів головного болю — мігрені, на яку, за даними різних авторів, страждає 12—15 % населення планети. Розглянуто епідеміологію, патогенез, основні клінічні форми мігрені та сучасні напрями її лікування.

**Ключові слова:** мігрень, форми мігрені, фази мігренозного нападу, сучасні напрями лікування.

Головний біль — найпоширеніша скарга, з якою пацієнт звертається до лікаря. Сьогодні відомо багато захворювань, які супроводжуються цефалгією. Серед первинних цефалгій мігрень є другою за поширеністю після головного болю напруження та першою за впливом на якість життя (обмежує повсякденну активність та працездатність).

За критеріями Міжнародної класифікації головного болю другого перегляду (МКГБ-11, 2003) мігрень — це хронічне захворювання, яке характеризується нападами одnobічного, рідше двобічного, пульсуючого головного болю в очно-лобно-скроневій ділянці, котрий у більшості випадків супроводжується нудотою, блювотою, фотофобією, фонофобією, сонливістю та млявістю після нападу. Назва «мігрень» запозичена з французької та означає «хвороба половини голови».

Поширеність мігрені, за даними різних авторів, становить 10—20 %. Жінки страждають у 2—3 рази частіше, ніж чоловіки. Це спадково зумовлене захворювання: вірогідність появи нападів у дітей, батьки яких страждали на мігрень, становить 60—90 %. Після 50 років мігрень як самостійне захворювання трапляється рідко та однаково часто у чоловіків і жінок.

Існує декілька теорій щодо розвитку мігрені, зокрема генетична, нейросудинна, біохімічної десинхронізації. Згідно із сучасними уявленнями, розвиток мігрені пов'язаний з активацією структур стовбура мозку: голубої плями (розташована у варолієвому мості), сірої речовини біля сильвієвого водопроводу, заднього ядра шва у варолієвому мості та середнього мозку. Активація цих структур

спочатку спричиняє деполяризацію кіркових нейронів, а потім пригнічення їхньої активності. Цей процес має каскадний характер: погіршується центральний кровотік, як компенсація церебральної гемодинаміки виникає вазодилатація, при якій посилюється пульсація артерій головного мозку. Чутливі закінчення трійчастого нерва, розташовані в периваскулярному просторі, сприймають цю інформацію від судин та передають її у свій ганглію. Нейрони ганглію активуються і збільшують викид пептиду (CGRP), пов'язаного з геном кальцитоніну, та оксиду азоту (NO). Ці фактори впливають на гліальні клітини, які, своєю чергою, збільшують викид простагландину. Останній підвищує здатність чутливих волокон трійчастого нерва переходити в стан деполяризації, при якій пульсація розширених артерій кори починає сприйматися як біль. Виникає напад мігрені.

Крім цього, напад мігрені можуть спровокувати чинники, які здатні змінити порогову збудливість больових рецепторів судин:

- порушення біологічних ритмів (зміна режиму харчування, тривалий сон, неспанья);
- зміни гормонального статусу (замісна гормональна терапія, менструація, овуляція, вживання гормональних кортрацептивів);
- вживання їжі, багатой на нітрати (томати, сардини, горіхи, бобові, яйця, шоколад), алкоголю, кави, какао, чаю;
- деякі препарати: резерпін, нітроглицерин, гістамін;
- фізичні чинники: сильний шум, яскраве освітлення, сильні запахи;

- інші: фізичне навантаження, перевтома, черепно-мозкова травма, гіпер-/гіпоглікемія, хронічні захворювання.

Діагноз мігрени встановлюють переважно на підставі анамнезу, додаткові методи обстеження використовують для заперечення інших видів головного болю.

У МКГБ-11 виділено такі форми мігрени:

- мігрень без аури (проста мігрень), трапляється в 70 % випадків;

- мігрень з аурую (асоційована), коли напад передують виникнення фокальних неврологічних порушень: рухових, чутливих, зорових (30 % випадків).

Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з вивчення головного болю мігрень без аури діагностують у разі виникнення не менше п'яти нападів, які відповідають таким критеріям:

- пароксизм головного болю триває 4—72 год;
- одностороння локалізація болю;
- пульсуючий характер болю, посилення його після фізичного навантаження;
- головний біль інтенсивний та не зумовлений іншими порушеннями;
- наявність хоча б одного з таких проявів, як нудота, блювота, фото-/фонофобія.

Мігрень з аурую — це стан, описаний вище, якому передують комплекс симптомів, які виникають безпосередньо перед або з самого початку мігренозного головного болю.

Для мігрени з аурую характерно:

- два подібних напади в анамнезі;
- аура може мати повністю зворотні зорові, сенсорні розлади, розлади мови;

Аура триває від 5 до 60 хв.

Найбільш типовою є зорова аура у вигляді яскравих ліній, які йдуть в обидва боки і залишають після себе скотому. В інших випадках з'являються розлади чутливості у вигляді оніміння окремої ділянки, яке поширюється на половину тіла. Інколи виникають порушення мови.

Напад мігрени клініцисти умовно поділили на чотири фази:

1) продромальна. Для виявлення цієї фази потрібно провести спеціальне опитування хворого щодо симптомів, які спостерігають за 24 год перед нападом. Це може бути зниження працездатності, підвищена подразливість, збудження, депресія, бажання солодкої їжі. Ця фаза є в половини хворих, але не всі звертають на неї увагу;

2) аура. Ця фаза легко запам'ятовується хворим. Період до нападу головного болю після аури триває близько години;

3) головний біль. Зазвичай напад розвивається у типовій для пацієнта ділянці голови (лобова ділянка, скроня). Вважають, що лівобічні напади частіше виникають у нічний час, супроводжуються блювотою та набряками на обличчі. Головний біль наростає протягом 2—4 год, при цьому хворі уни-

кають різких рухів, нахилів голови, тобто станів, при яких підвищується внутрішньочерепний тиск. Під час нападу змінюється поведінка хворих. У період між нападами більшість хворих почувають себе цілком здоровими, а деякі мають синдром вегетативної дистонії;

4) відновлювальний період настає після припинення головного болю, більшість хворих залишаються млявими, сонливими, а деякі почуваються, як звичайно.

До ускладнень мігрени відносять:

- хронічну мігрень, коли головний біль без аури триває 15 днів на місяць протягом більш ніж 3 міс за відсутності зловживання медикаментами або органічного захворювання головного мозку;

- мігренозний статус — напад мігрени без аури, з вираженою інтенсивністю болю, тривалістю понад 72 год. Цікаво, що інколи такі болі можуть тимчасово зникати під час сну;

- мігренозний інфаркт мозку. Нейровізуалізаційні методики дослідження підтвердили наявність ішемічного вогнища в зоні, що збігається з клінічними симптомами аури тривалістю 60 хв;

- персистуючу ауру без формування інфаркту мозку. При такому нападі декілька симптомів аури можуть зберігатися тиждень і більше. Трапляється рідко;

- спровокований мігреною епілептичний напад (виникає під час або протягом години після мігренозної аури).

Лікування мігрени включає два етапи: лікування нападу мігрени та профілактика захворювання в період між нападами. До відкриття специфічних засобів фармакотерапії основними препаратами лікування залишалися Аспірин та нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак, індометацин, диклоферол). Застосовують також препарати, які містять кофеїн: Цитрамон, Цитрамон-екстра, Кофіцил плюс тощо. Ці засоби використовують для лікування нападів легкого та середнього ступеня тяжкості. Однак ці препарати мають побічну дію.

Тривалий час застосовували також ерготамінові препарати: ерготамін, дигідроерготамін, які за рахунок впливу на серотонінергічні рецептори мають вазокострикторну дію, а також пригнічують синтез простагландинів та потенціюють ефект циркулюючого серотоніну.

Останнім часом широко застосовують препарати з групи триптанів, насамперед суматриптан, Імігран, золмітриптан. Ці препарати впливають на нейрогенний та судинний компоненти формування нападу мігрени. Триптани — це специфічні селективні агоністи 5HT-1B, -1D, -1F серотонінових рецепторів, локалізованих переважно у стінці судин мозкових оболонок. Препарати не діють на інші підтипи 5H-серотонінових рецепторів (5HT<sub>2</sub>—5HT<sub>7</sub>), спричиняють звуження каротидного артеріального ложа, пригнічують активність рецепторів закінчень

аферентних волокон трійчастого нерва у твердій мозковій оболонці, запобігаючи виділенню вазоактивних білкових сполук, які розширюють судини і спричиняють напад мігрени. Суматриптан успішно діє за максимального раннього його застосування: від самого початку нападу. Біль зменшується або зникає через 2 год після прийому. Золмітриптан приймають по 1 таблетці (2,5 мг) під час нападу мігрени незалежно від їди. Дія виявляється через 15—20 хв: зменшується головний біль, значно зменшуються нудота, фото- та фонофобія. Цікавим фактом є різна відповідь на призначення триптанів. Вважають, що пацієнти, які не відповіли на терапію одним із триптанів, можуть успішно застосовувати інші препарати цього класу.

Якщо під час нападу мігрени з'являються нудота та блювання, то додатково призначають метоклопромід перорально або внутрішньом'язово.

У клінічній практиці останнім часом для профілактики захворювання використовують антиконвульсанти: Депакін, топірамат, габапентин, ламотриджин.

У літературі наголошується, що близько 50 % хворих на мігрень мають показання до превентивної медикаментозної терапії, але отримують його лише 5 %. Показаннями для такого лікування є часті (тричі на місяць) тяжкі напади мігрени, за яких можуть виникати депресія, панічні атаки, порушення нічного сну; наявність в анамнезі мігренозних статусів; наявність абузусного головного болю, спричиненого вживанням медикаментів для усунення нападу мігрени.

Питання про припинення профілактичного лікування вирішують в індивідуальному порядку (зазвичай через 6—12 міс після досягнення стабільного клінічного ефекту).

До інших профілактичних заходів належать немедикаментозні методи: запобігання ситуаціям, що спричиняють у конкретного пацієнта розвиток мігренозної атаки, нормалізація режиму харчування, сну, праці тощо.

Подальше визначення особливостей клінічного перебігу, розробка методик профілактики та лікування мігрени створять умови для поліпшення якості життя таких хворих.

## Література

1. Бурчинский С.Г. Место триптанов в фармакотерапии мигрени // Рациональная фармакотерапия.— 2011.— № 2 (19).— С. 46—48.
2. Григорова И.А., Резниченко И.К. Современный взгляд на клинические формы мигрени и преимущества суматриптана для купирования мигренозных цефалгий // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 4 (8).— С. 99—103.
3. Дубенко А.Е., Реминяк И.В. Мигрень и эпилепсия: дифференциальная диагностика, коморбидность и сочетанная терапия // Нейро-News.— 2009.— № 7 (18).— С. 49—55.
4. Международная классификация головных болей / Пер. В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской.— Изд. 2-е.— 2003.— 219 с.
5. Мищенко Т.С., Кабачный В.И., Кабачная И.В. Мигрень (эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика) // Укр. вісн. психоневрол.— 2010.— Т. 18, вип. 2.— С. 26—33.
6. Морозова О.Г. Мигрень в Международной классификации головной боли: диагностические критерии в помощь практическому врачу // Здоров'я України.— 2010.— № 4 (15).— С. 21, 2011.— № 1 (16).— С. 15—18.
7. Савустьяненко А.В. Ибупрофен — препарат выбора в купировании приступов мигрени у взрослых // Междунар. неврол. журн.— 2010.— № 5.— С. 89—93.
8. Табеева Г.Р. Гетерогенность мигрени: роль нестероидной противовоспалительной терапии // Consilium Medicum.— 2007.— Т. 9, № 8.— С. 61—65.
9. Табеева Г.Р. Специфическое лечение мигрени: история одного триптана // Журн. неврол. и психиатр.— 2007.— Т. 107, № 5.— С. 75—78.
10. Goldstein J., Silberstein S.D., Saper J.R. et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel group, single-dose, placebo-controlled study // Headache.— 2006.— Vol. 46, N 3.— P. 444—453.
11. Sprenger T., Goadsby P.J. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options // BMC Medicin.— 2009.
12. Tfelt-Hansen P., DeVries P., Saxena P.R. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy // Drugs.— 2002.— Vol. 60.— P. 1259—1287.
13. Villalon C.M., Centurion D., Valdivia L.F. et al. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends // Curr. Vasc. Pharmacol.— 2003.— Vol. 1, N 1.— P. 71—84.

### З.И. ЗАВОДНОВА

## Мигрень

Лекція посвящена одному из видов головной боли — мигрени, которой, по данным разных авторов, страдает 12—15 % населения планеты. Рассмотрена эпидемиология, патогенез, основные клинические формы мигрени и современные направления лечения.

**Ключевые слова:** мигрень, формы мигрени, фазы мигренозного кризиса, современные направления лечения.

### Z.I. ZAVODNOVA

## Migraine

The article deals with the headache types – migraine which affects 12–15 % of the world population. Epidemiology, pathogenesis, main clinical forms and modern management trends are presented in the article.

**Key words:** migraine, migraine forms, migraine crisis phases, modern management trends.



А.І. ТРЕТЬЯКОВА

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН України», Київ

## Аналіз інформативності методу транскраніальної магнітної стимуляції в діагностиці спондилогенної шийної мієлопатії

**Мета** — вдосконалити діагностику рухових порушень у хворих зі спондилогенною шийною мієлопатією (СШМ) за допомогою транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС).

**Матеріали і методи.** У 160 пацієнтів зі СШМ з переважним ураженням на рівні сегментів С4—С5, С5—С6, С6—С7 проведено нейрофізіологічні (НФ) дослідження функції сегментарних та провідникових структур спинного мозку за допомогою електронейроміографії (ЕНМГ), ТМС. 40 пацієнтів зі СШМ отримали хірургічне лікування, 120 — медикаментозне та фізіотерапевтичне. Вік хворих — від 31 до 76 років. Контрольну групу становили 30 здорових осіб віком від 22 до 55 років.

**Результати.** Рівень часткової компресії спинного мозку визначали, зіставляючи дані дослідження неврологічного статусу і магнітно-резонансної томографії (МРТ) шийного відділу. У хворих на СШМ виявлено вірогідні зміни НФ-показників, а саме: подовження латентності кіркових викликаних моторних потенціалів (ВМП) — у 134 (83,7 %) пацієнтів; збільшення часу центрального моторного проведення (ЧЦМП) — у 96 (60 %). Найбільші зміни НФ показників зафіксовано в групі оперованих хворих ( $p < 0,05$ ). Показники ТМС при СШМ мали діагностичну чутливість в межах 73—96 % (відносно даних МРТ та неврологічного статусу), специфічність — 50—74 %, діагностичну ефективність — 82,3 % ЧЦМП, 82,4 % латентний період кіркових ВМП з м'язів верхніх кінцівок. Статистична оцінка параметрів ТМС при СШМ ( $p < 0,005$ ) дає підстави рекомендувати використання показників ТМС як високоінформативних щодо об'єктивізації ступеня рухових провідникових порушень у хворих зі СШМ.

**Висновки.** Застосування ТМС істотно підвищує ефективність діагностики провідникових рухових порушень у хворих зі СШМ. Цей метод має високу чутливість і специфічність щодо виявлення порушень проведення по кірково-спінальних шляхах і може бути використаний для нейромоніторингу спінальних функцій на етапах лікування СШМ.

**Ключові слова:** спондилогенна шийна мієлопатія, діагностика, викликані моторні потенціали, транскраніальна магнітна стимуляція, час центрального моторного проведення.

Діагностика та лікування порушень спінальних функцій, зокрема мієлопатії, є актуальною проблемою. Це зумовлено поширеністю патології хребта, певною складністю діагностики та недостатньою ефективністю лікувальних заходів, хронічним перебігом, високою інвалідизацією хворих тощо. Найчастішою причиною шийної мієлопатії є спондилогенна компресія спинного мозку при спондиліозі чи грижі міжхребцевого диска, компресія задніми остеофітами та гіпертрофованими зв'язками, набутий стеноз хребтового каналу.

Зміни в хребті, які встановлюють за допомогою рентгенографії, комп'ютерної (КТ) та магнітно-ре-

зонансної томографії (МРТ), можуть бути клінічно асимптомними, а виявлення кили диска, спондилозу чи стенозу хребтового каналу не означає, що саме це є причиною неврологічних порушень. Чітко виявлена за допомогою нейровізуалізаційних методів компресія спинного мозку на шийному рівні іноді супроводжується незначними клінічними симптомами і скаргами, і навпаки.

Незважаючи на значний прогрес у нейровізуалізаційних технологіях, дані таких досліджень не можуть бути остаточними для об'єктивної оцінки функції сегментарних та провідникових структур спинного мозку. Залишається багато питань, роз-

в'язати які здатна лише нейрофізіологічна (НФ) діагностика. Кількість публікацій, присвячених НФ моніторингу спінальних функцій у хворих на компресійну мієлопатію, останніми роками постійно збільшується, що також свідчить про актуальність проблеми діагностики та лікування цієї патології. З появою методу транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС), який є безбольовим та неінвазивним, з'явилася можливість вивчати провідність низхідних кортико-спінальних шляхів [1, 2, 4, 5, 8] та встановлювати рівень пошкодження моторних шляхів спинного мозку в пацієнтів з ознаками мієлопатії.

**Мета дослідження** — вдосконалити діагностику рухових порушень у хворих зі спондилогенною шийною мієлопатією (СШМ) за допомогою транскраніальної магнітної стимуляції.

### Матеріали і методи

З 2007 р. під нашим спостереженням перебували 160 пацієнтів зі СШМ, з них 96 (60 %) чоловіків і 64 (40 %) жінки. Вік пацієнтів — від 31 до 76 років (середній вік  $53,6 \pm 0,95$  року). За даними МРТ, у більшості випадків мала місце часткова компресія спинного мозку на двох рівнях, рідше — на трьох: на рівні сегментів С4—С5, С5—С6 і С6—С7. Основними скаргами були: двобічне оніміння кінцівок (у 58 % хворих), певні незручності при ходьбі (у 56 %), слабкість у кінцівках (у 68 %). Клінічно мієлопатія виявлялася ізольованими проявами синдрому Броун—Секара, центрального спінального та переднього спінального синдрому або їх поєднанням.

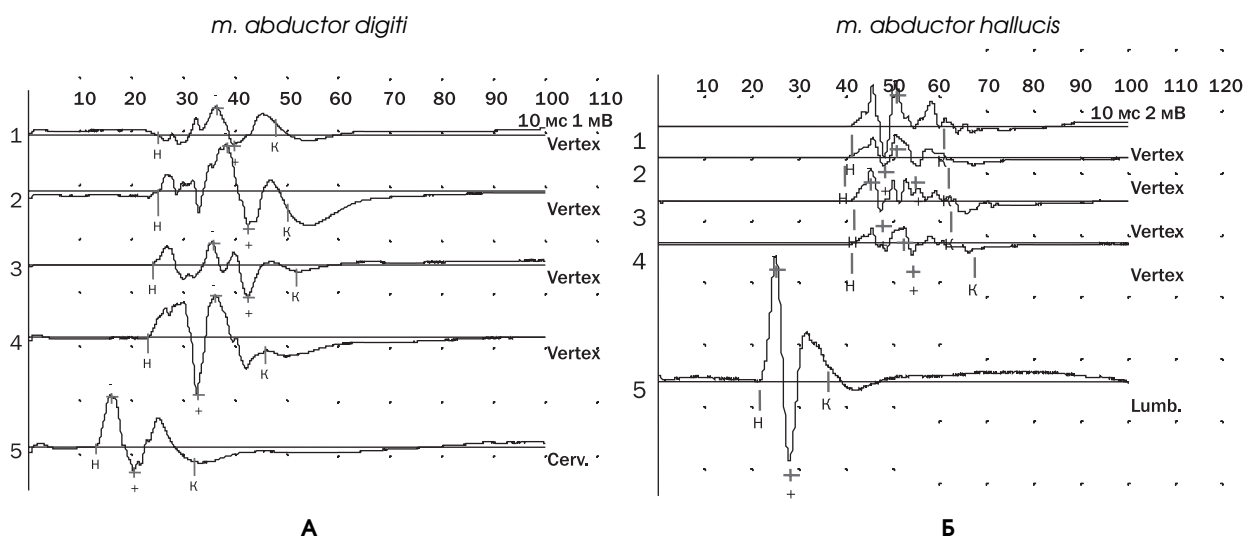
Усі пацієнти дали інформовану згоду на проведення НФ-дослідження.

Для вдосконалення діагностики порушення провідності кірково-спінальних (пірамідних) шля-

хів за СШМ, визначення діагностичної цінності показників нейромоніторингу із застосуванням ТМС ми використали такі методи: клініко-неврологічний, нейровізуалізаційні (МРТ, за показаннями — МРТ-ангіографію, КТ); нейрофізіологічні. Комплекс НФ-методів включав стандартну стимуляційну електронейроміографію (ЕНМГ) з реєстрацією F-хвиль [6] — для об'єктивної оцінки стану шийних корінців та м'язів у зоні їхньої іннервації, заперечення тунельних синдромів нервів верхньої кінцівки і поліневропатії, а також реєстрацію викликаних моторних потенціалів (ВМП) на ТМС і спінальну магнітну стимуляцію.

При проведенні ТМС кільцевий магнітний індуктор розміщали на двох рівнях: 1) над проекційною зоною верхньої кінцівки в корі головного мозку відповідної півкулі; 2) над проекцією виходу спінальних корінців на рівні хребців СVI—VII та LI. Інтенсивність магнітного стимулу була на 10—15 % вищою за пороговий рівень ВМП, що свідчило про залучення максимальної кількості рухових одиниць. Реєстрацію проводили щонайменше 4 рази для кращої відтворюваності відповідей і чіткості вимірювання латентних періодів. Амплітуду ВМП розраховували як відстань між піками, латентність — як час від моменту подачі стимулу до початку ВМП (рис. 1). Один і той самий м'яз використовували як для реєстрації ВМП на магнітну стимуляцію, так і для реєстрації 40 F-хвиль на супрамаксимальну стимуляцію ліктьового та великогомілкового нерва в дистальній точці (на рівні зап'ястка або гомілково-ступневого суглоба відповідно). До уваги брали найменшу латенцію з усіх зареєстрованих латентцій хвиль F (латF<sub>мін</sub>).

Для визначення часу центрального моторного проведення (ЧЦМП), який відображує час проход-



**Рис. 1.** Приклад запису ВМП з м'язів верхньої (А) та нижньої (Б) кінцівки у хворого із СШМ  
1—4 — ВМП кіркової проекційної зони на ТМС; 5 — ВМП на магнітну стимуляцію корінців на рівні хребців СVII (А), LI (Б)

ження збудження від кори до мотонейронів передніх рогів спинного мозку, використовували формулу:

ЧЦМП = латентність кіркового ВМП – ЧПМП,

де ЧПМП — час периферичного моторного проведення, який дорівнює  $(\text{лат}F_{\text{мін}} + \text{лат}M - 1 \text{ мс})/2$ , де  $\text{лат}M$  — дистальна латентність M-відповіді, 1 мс — час, необхідний для деполяризації мотонейронів передніх рогів спинного мозку, розрахований за хвилею F.

На верхній кінцівці ЧЦМП збільшений до 11 мс (норма —  $(7,4 \pm 1,1)$  мс); латентність кіркових ВМП подовжена до 25,2 мс (норма —  $(20,9 \pm 1,0)$  мс); поріг виникнення ВМП на кіркову стимуляцію підвищений до 100 %; форма ВМП — поліфазна (див. рис. 1А). На нижній кінцівці ЧЦМП збільшений до 18,3 мс (норма —  $(15,5 \pm 1,24)$  мс), латентність кіркових ВМП — до 43,2 мс (норма —  $(39,8 \pm 2,8)$  мс) (див. рис. 1Б).

ЕНМГ та ТМС виконано на апаратах «Нейро-МВП-4» та «Нейро-МС» («Нейрософт», РФ).

Створено банк даних клініко-інструментальних досліджень 160 хворих зі СШМ. Статистичний аналіз результатів досліджень проведено з використанням пакета прикладних програм Statistica 6. Проведено оцінку діагностичної значущості параметрів магнітної стимуляції відносно МРТ як референтного методу діагностики спондилогенної шийної мієлопатії. Використовували основні параметри вибіркового методу: вибіркoву середню, похибку середньої; для достовірності відмінностей між групами — t-критерій Стьюдента; непараметричні методи: для бінарних ознак — критерій  $\chi^2$ ; для порівняння двох незалежних груп — метод Краскела — Уолліса, залежних груп — критерій знаків. Різницю показників вважали достовірною при  $p \leq 0,05$ .

### Результати та обговорення

Аналіз тривалості клінічних виявів засвідчив, що у 67 (41,9 %) хворих цей показник становив від декількох місяців до 1 року, у 53 (33,1 %) — від 1 до 3 років, у 40 (25 %) — понад 3 роки.

Гострий початок захворювання спостерігали у третини хворих, хронічний прогресуючий перебіг — удвічі частіше. Залучення в патологічний процес декількох корінців відбувалося поступово. Радикулопатію корінців С5, С6, С7, С8 діагностували у 38 % випадків.

Дані щодо частоти виявлення основних неврологічних симптомів та ознак у досліджуваних хворих наведено у табл. 1.

Розлади функції тазових органів виявлялися у хворих з компресією спинного мозку внаслідок гострого випадіння міжхребцевого диска та асоціювалися з тяжкими виявами мієлопатії. Дисфункцію тазових органів зафіксовано у 18 % спостережень.

Характерним було відносно збереження сили м'язів, їхня спастичність, невираженість порушень

функції тазових органів навіть при вираженому нижньому спастичному парапарезі.

Таким чином, рухові розлади є провідними симптомами СШМ, що підтверджує дані літератури. Відзначено переважання рухових порушень над чутливими або їх ізолюваний вияв.

Хворих розподілили на дві клінічні групи: 1-ша — 40 пацієнтів зі СШМ, які отримали хірургічне лікування, 2-га — 120 пацієнтів зі СШМ, яких лікували медикаментозними та фізіотерапевтичними методами. Критеріями вибору оперативного методу лікування були: наявність виражених провідникових порушень, особливо при блокаді лікворних шляхів; прогресивність перебігу захворювання; груба деформація хребтового каналу; динамічна компресія спинного мозку, особливо судин, при патологічній рухливості хребців.

Контрольну групу становили 30 здорових осіб віком від 22 до 55 років, середній вік — 29,2 року.

При ТМС у контрольній групі середні значення латентних періодів кіркових ВМП для м'язів гіпотенара *m. abductor digiti V* (ADM) становили  $(20,9 \pm 1,0)$  мс, для відповідного м'яза великого пальця *m. abductor hallucis* (AH) —  $(39,8 \pm 2,8)$  мс. Середні значення ЧЦМП з ADM та AH —  $(7,4 \pm 1,1)$  і  $(14,5 \pm 1,2)$  мс відповідно. Відхиленням від норми вважали перевищення двох стандартних відхилень від середньої. Виражену поліфазію кіркових відповідей з ADM розглядали як відхилення від норми. За відсутності ВМП його амплітуду враховували як 0 мВ. Ці дані узгоджуються з наведеними у літературі [4, 13, 14, 18].

Т а б л и ц я 1  
Частота основних неврологічних симптомів та ознак у хворих із СШМ

Симптом	Кількість пацієнтів
Біль у шиї, плечі, міжлопатковій ділянці	61 (38 %)
Затерпання верхніх кінцівок, парестезії	93 (58 %)
Затерпання нижніх кінцівок	70 (44 %)
Почуття стягування ніг	91 (57 %)
Невправність у руках	99 (62 %)
Слабкість верхніх кінцівок	109 (68 %)
Слабкість нижніх кінцівок	61 (38 %)
Порушення функції тазових органів	18 (11 %)
Ознака	
Гіпо/гіперрефлексія верхніх кінцівок	115 (72 %)
Гіперрефлексія нижніх кінцівок	147 (92 %)
Спастична хода	90 (56 %)
Патологічні рефлексії	101 (63 %)

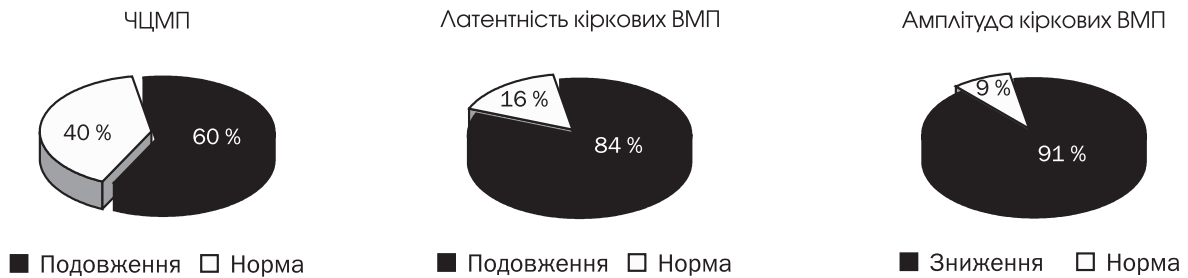


Рис. 2. Частота виявлення змін основних показників ТМС у хворих на СШМ

Латентність кіркових ВМП у хворих на СШМ перевищувала норму в 134 (83,8 %) випадках; ЧЦМП — у 96 (60 %) пацієнтів (рис. 2).

Основні показники ТМС для верхніх (ВК) та нижніх (НК) кінцівок у хворих на СШМ наведено у табл. 2.

У всіх пацієнтів, яким проведено оперативне лікування, виявлено значні зміни параметрів ТМС: подовження латентності ВМП, збільшення ЧЦМП, поліфазію ВМП; середні значення ЧЦМП з АДМ та АН становили  $(11,41 \pm 1,32)$  та  $(20,90 \pm 2,8)$  мс відповідно. У групі хворих з неоперативним лікуванням ЧЦМП з АДМ та АН становив  $(8,61 \pm 0,8)$  і  $(16,83 \pm 1,2)$  мс відповідно. Таким чином, у групі хворих з оперативним лікуванням показники ЧЦМП були значно вищими ( $p < 0,05$ ).

Значні відхилення показників ТМС і ЕНМГ на доопераційному етапі розцінювали як один з аргументів на користь хірургічного методу лікування. У післяопераційний період спостерігали тенденцію до нормалізації показників ТМС і ЕНМГ після усунення компресії. У пацієнтів, яким хірургічне лікування не проводили, мали місце зміни показників ВМП, але клінічні симптоми були не виражені. Та-

ких пацієнтів лікували консервативно, проводили НФ-контроль у динаміці лікування.

Завдяки використанню діагностичного комплексу ТМС — ЕНМГ вдалося провести об'єктивну кількісну оцінку змін функції низхідних кортико-спінальних трактів у динаміці лікування.

Ураховуючи велику вибірку клінічного матеріалу, ми провели оцінку діагностичної значущості параметрів ТМС у хворих на СШМ (табл. 3). Для показників ТМС при СШМ діагностична чутливість становила від 73 до 96,1 % (відносно даних МРТ та неврологічного статусу). Оцінка специфічності за даними показниками є дещо нижчою: від 50 до 73,8 %. За даними інтегральної оцінки за показником діагностичної ефективності максимальний рівень мають ЧЦМП — 82,3 % і латентний період ВМП з м'язів ВК — 82,4 %; у цих самих показників найбільший рівень чутливості та специфічності для діагностики СШМ. Статистична оцінка параметрів ТМС при СШМ дає підстави рекомендувати використання показників ТМС як високоінформативних щодо об'єктивізації рухових провідникових порушень у таких хворих. Результати нашого дос-

Т а б л и ц я 2

Основні показники ТМС для верхніх та нижніх кінцівок у хворих на СШМ

Показник	Хворі на СШМ (n = 160)	Контрольна група (n = 30)	p
ЧЦМП ВК справа, мс	10,49 ± 1,63	7,41 ± 1,14	0,0001
Латентний період ВМП з м'язів ВК справа, мс	24,29 ± 2,72	20,99 ± 0,26	0,0001
Амплітуда ВМП з м'язів ВК справа, мВ	2,08 ± 1,51	6,83 ± 1,21	0,0001
ЧЦМП ВК зліва, мс	9,35 ± 1,43	7,29 ± 1,11	0,0001
Латентний період ВМП з м'язів ВК зліва, мс	23,46 ± 1,74	20,04 ± 0,21	0,0001
Амплітуда ВМП з м'язів ВК зліва, мВ	2,28 ± 1,59	6,51 ± 0,21	0,0001
ЧЦМП НК справа, мс	18,33 ± 3,38	15,49 ± 1,24	0,005
Латентний період ВМП з м'язів НК справа, мс	42,17 ± 1,07	39,81 ± 2,8	0,05
Амплітуда ВМП з м'язів НК справа, мВ	1,82 ± 0,70	3,62 ± 0,06	0,005
ЧЦМП НК зліва, мс	19,17 ± 2,19	15,84 ± 0,97	0,005
Латентний період ВМП з м'язів НК зліва, мс	44,00 ± 2,68	40,64 ± 0,39	0,0001
Амплітуда ВМП з м'язів НК зліва, мВ	1,41 ± 5,35	3,64 ± 0,87	0,005

Вірогідна різниця порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ) за критерієм Краскела — Уолліса.

Т а б л и ц я 3  
Оцінка діагностичної значущості параметрів ТМС у пацієнтів із СШМ

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	Діагностична ефективність, %	Відношення шансів	p ( $\chi^2$ )
ЧЦМП ВК, мс	96,1 (80,4—99,9)	73,8 (57,9—86,1)	82,3 (71,2—90,5)	70,4 (8,5—583,3)	$\chi^2 = 28,8$ p = 0,000001
Латентний період ВМП з м'язів ВК, мс	94,1 (71,3—99,8)	60,7 (46,1—74,1)	69,1 (56,7—79,7)	24,8 (3,0—201,9)	$\chi^2 = 13,3$ p = 0,0002
Амплітуда ВМП з м'язів ВК, мВ	73 (52,2—88,4)	60,5 (43,3—75,9)	65,6 (52,7—77)	4,1 (1,4—12,2)	$\chi^2 = 7,0$ p = 0,008
ЧЦМП НК, мс	84,2 (60,4—96,6)	60 (44,3—74,3)	67,1 (54,3—78,4)	8,0 (2,0—31,4)	$\chi^2 = 10,4$ p = 0,001
Латентний період ВМП з м'язів НК, мс	88,9 (65,3—98,6)	60,9 (45,4—74,9)	68,75 (55,9—79,9)	12,4 (2,5—60,7)	$\chi^2 = 12,8$ p = 0,0003
Амплітуда ВМП з м'язів НК, мВ	84,2 (60,4—96,6)	60 (44,3—74,3)	67,1 (54,3—78,4)	8,0 (2,0—31,4)	$\chi^2 = 10,4$ p = 0,001

У дужках наведено 95 % довірчий інтервал.

лідження узгоджуються з даними літератури [8, 10, 14, 18, 19].

Повідомляється про використання ВМП для оцінки збереженості кортико-спінальних шляхів [9, 16]. Підтверджено кореляцію між сповільненням ЧЦМП та клінічними порушеннями [11, 16], пролонгацією ЧЦМП та більш вираженою компресією спинного мозку за даними МРТ [10, 13]. МРТ дає змогу виявити морфологічні зміни, але не завжди компресія асоціюється з дисфункцією спинного мозку, функціональна оцінка допомагає визначити ступінь порушень [7, 18]. Збільшення ЧЦМП пов'язане з блоком провідності кортико-спінальних шляхів, а не із затримкою проведення [12, 14]. Водночас не виявлено кореляції між віком понад 70 років, порушеннями ЧЦМП та оцінкою тяжкості клінічних порушень за шкалою JOA [13, 17]. Рекомендують при визначенні параметрів ТМС у пацієнтів старшої вікової групи із СШМ оцінювати не лише показники ЧЦМП, а й латентність і форму ВМП.

За даними [15], використання ТМС також сприяє ранній субклінічній діагностиці мієлопатії у пацієнтів із СШМ, зміни ЧЦМП та поліфазія ВМП відображають демієлінізацію волокон пірамідного тракту. ВМП допомагають визначити рівень максимальної вираженості порушень у пацієнтів з багаторівневою компресією спінальних структур, уточнити, порушення в якому саме відділі — шийному чи грудному — зумовили неврологічні розлади.

Деякі автори вважають, що результати електрофізіологічної діагностики дають змогу передбачити прогресування рухової дисфункції раніше, ніж вона виявиться клінічно [3, 7].

Таким чином, у наших дослідженнях ТМС використано як один з основних діагностичних методів у комплексній клініко-інструментальній діагностиці СШМ. Отримані результати свідчать про доцільність його застосування.

### Висновки

Комплексна НФ-діагностика з використанням методу ТМС істотно підвищує ефективність виявлення провідникових рухових порушень у хворих з СШМ, дає змогу визначити гальмування проведення по кортико-спінальних трактах за ЧЦМП, латентним періодом ВМП, амплітудою і формою ВМП.

Основні параметри ТМС мають високу чутливість (96,1 %) та специфічність (73,8 %) щодо діагностики порушень провідникових структур шийного відділу спинного мозку у хворих із СШМ.

Комплексне застосування методів ТМС та ЕНМГ можна рекомендувати як важливу складову нейромоніторингу спінальних функцій у хворих із СШМ.

Співвідношення параметрів ВМП та ступеня порушення функції провідникових структур спинного мозку на доопераційному етапі, можливо, буде ефективним критерієм вибору показань до хірургічного лікування.

## Література

1. Гимранов Р.Ф. Магнитная стимуляция в диагностике пораженной нервной системы // *Нейрофизиологические исследования в клинике*. — М.: Антидор, 2001. — С. 163—179.
2. Евтушенко С.К., Казарян Н.Э., Симонян В.А. Метод транскраниальной магнитной стимуляции: новые возможности в диагностике и лечении заболеваний нервной системы // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти*. — 2006. — Т. 2, № 1—2.
3. Ильясевич И.А., Белоенко Е.Д. Электрофизиологическая диагностика нарушений двигательной функции в клинике травматологии и ортопедии // *Мед. новости*. — 2006. — № 6. — С. 93—98.
4. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии: Руководство для врачей. — М.: ООО «ИПЦ МАСКА», 2006. — 167 с.
5. Никитин С.С., Куренков А.Л., Гринь А.А. ТМС в диагностике шейной миелопатии // *Материалы научно-практ. конф. «Транскраниальная магнитная стимуляция и вызванные потенциалы мозга в диагностике и лечении болезней нервной системы»*. — М., 2007. — С. 36—37.
6. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. — Иваново: Иванов. гос. мед. академия, 2003. — 264 с.
7. Bednarik J., Kadanka Z., Vohanka S. et al. The value of somatosensory and motor evoked potentials in pre-clinical spondylotic cervical cord compression // *Eur. Spine J.* — 1998. — Vol. 7, N 6. — P. 493—500.
8. Chen R., Cros D., Curra A. et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee // *Clin. Neurophysiol.* — 2008. — Vol. 119, N 3. — P. 504—532.
9. Fujimoto Y., Oka S., Tanaka N. et al. Pathophysiology and treatment for cervical flexion myelopathy // *Eur. Spine J.* — 2002. — Vol. 11, N 3. — P. 276—285.
10. Hattori S., Kawai K., Mabuchi Y., Shibayama M. The relationship between magnetic resonance imaging and quantitative electromyography findings in patients with compressive cervical myelopathy // *Spine*. — 2010. — Vol. 15, N 4. — P. 35—38.
11. Kameyama O. Prediction of post-operative recovery rate in cervical myelopathy: is prognosis prediction possible? // *Electrodiagnosis Spine*. — 1995. — Vol. 17. — P. 81—84.
12. Kaneko K., Taguchi T., Morita H. et al. Mechanism of prolonged central motor conduction time in compressive cervical myelopathy // *Clin. Neurophysiol.* — 2001. — Vol. 112. — P. 1035—1040.
13. Lo Y.L., Chan L.L., Lim W. et al. Transcranial magnetic stimulation screening for cord compression in cervical spondylosis // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 244. — P. 17—21.
14. Nakanishi K., Tanaka N., Kame N. et al. Significant correlation between corticospinal tract conduction block and prolongation of central motor conduction time in compressive cervical myelopathy // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 256. — P. 71—74.
15. Ono K., Ebara S., Juji T. et al. Myelopathy hand. New clinical signs of cervical cord damage // *J. Bone Jt Surg. Br.* — 1987. — Vol. 69. — P. 215—219.
16. Takahashi J., Hirabayashi H., Hashidate H. et al. Assessment of cervical myelopathy using transcranial magnetic stimulation and prediction of prognosis after laminoplasty // *Spine*. — 2008. — Vol. 33. — P. 15—20.
17. Tanaka N., Yamada K. Preoperative electrophysiological assessments by motor evoked potentials in elderly patients with compressive cervical myelopathy // *Monthly Book Orthopaedics*. — 2007. — Vol. 20, N 13. — P. 15—23.
18. Toshio N., Nobuhiro T., Kazuyoshi N. et al. Quantitative assessment of myelopathy patients using motor evoked potentials produced by transcranial magnetic stimulation // *Eur. Spine J.* — 2010. — Vol. 19, N 5. — P. 685—690.
19. Tracy J.A., Bartleson J.D. Cervical spondylotic myelopathy // *Neurologist*. — 2010. — Vol. 16, N 3. — P. 176—187.

А.И. ТРЕТЬЯКОВА

## Анализ информативности метода транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике спондилогенной шейной миелопатии

**Цель** — усовершенствовать диагностику двигательных нарушений у больных со спондилогенной шейной миелопатией (СШМ) с помощью метода транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС).

**Материалы и методы.** У 160 пациентов с СШМ с преимущественным поражением на уровнях сегментов С4—С5, С5—С6, С6—С7 проведены нейрофизиологические (НФ) исследования функции сегментарных и проводниковых структур спинного мозга с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) и ТМС. 40 пациентов получили хирургическое лечение; 120 — медикаментозное и физиотерапевтическое. Возраст больных — от 31 года до 76 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц в возрасте от 22 до 55 лет.

**Результаты.** Уровень частичной компрессии спинного мозга определяли, сопоставляя данные исследования неврологического статуса и магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела. У больных с СШМ выявлены достоверные изменения НФ-показателей: удлинение латентности корковых вызванных моторных потенциалов (ВМП) — у 134 (83,7 %) пациентов; увеличение времени центрального моторного проведения (ВЦМП) — у 96 (60 %). Наибольшие изменения НФ-показателей установлены в группе оперированных больных ( $p < 0,05$ ). Показатели ТМС при СШМ имели диагностическую чувствительность в пределах 73—96 % (относительно данных МРТ и неврологического статуса); специфичность — 50—74 %; диагностическую эффективность — 82,3 % ВЦМП, 82,4 % латентный период корковых ВМП с мышц верхних конечностей. Статистическая оценка параметров ТМС при СШМ ( $p < 0,005$ ) позволяет рекомендовать использование показателей ТМС как высокоинформативных относительно объективизации степени двигательных проводниковых нарушений у больных с СШМ.

**Выводы.** Применение ТМС существенно повышает эффективность диагностики двигательных проводниковых нарушений у больных с СШМ. Этот метод имеет высокую чувствительность и специфичность относительно выявления нарушений проведения по корково-спинальным путям и может быть использован для нейромониторинга спинальных функций на этапах лечения СШМ.

**Ключевые слова:** спондилогенная шейная миелопатия, диагностика, вызванные моторные потенциалы, транскраниальная магнитная стимуляция, время центрального моторного проведения.

A.I. TRETAKOVA

## Analysis of transcranial magnetic stimulation method's information value in the diagnosis of cervical spondylotic myelopathy

**Objective** – to improve the spinal cord conductivity disorders diagnosis in patients with cervical spondylotic myelopathy (CSM) by means of transcranial magnetic stimulation (TMS).

**Methods and subjects.** Clinical and neurophysiologic (NPh) studies have been conducted in 160 patients with CSM, 60 % men and 40 % of women, with lesions mainly at the level of C4–C5, C5–C6 and C6–C7 segments. NPh studies have been conducted by means of electroneuromyography (ENMG) and TMS methods. 40 patients with CSM received surgical treatment, 120 patients underwent a course of pharmacotherapy and physiotherapy. The control group in the study consisted of 30 healthy men aged 22–55.

**Results.** In order to determine the level of partial spinal cord compression the data of NPh and MRI were compared. Patients with CSM have been found to demonstrate: prolonged cortical motor evoked potential (MEP) latency in 134 patients (83.7 %), elevated CMCT in 96 (60 %) compared with the control group. The level of MEP indicators change was significantly higher in the group of patients who had undergone surgical treatment ( $p < 0.05$ ). The transcranial magnetic stimulation data in patient with TMS had diagnostic sensitivity 73–96 %, specificity – 50–74 %, diagnostic efficacy – 82.3 %, 82.4 % had latent period of cortical MEP from the upper extremities muscles. Statistical data assessment allows to recommend the applying of TMS data as with high informative value.

**Conclusions.** The application of TMS significantly increases the efficiency of diagnosis of motor disorders in patients with CSM; MEP has high sensitivity (96.1 %) and specificity (73.8 %). This medication also can be used for neuro monitoring of spinal functions.

**Key words:** cervical spondylotic myelopathy, diagnosis, motor evoked potential, transcranial magnetic stimulation, central motor conduction time.



О.І. КАЛЬБУС

Дніпропетровська державна медична академія

## Нейродинамічні зміни головного мозку у хворих на цукровий діабет 2 типу

**Мета** — вивчити зміни спонтанної та викликані біоелектричної активності головного мозку у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

**Матеріали і методи.** У 112 хворих на ЦД 2 типу (вік — від 35 до 65 років, середній вік —  $(55,2 \pm 4,8)$  року) виконано електроенцефалографію та вивчено зорові викликані потенціали (ЗВП). Контрольну групу становили 40 осіб без ЦД. Проведено визначення типу електроенцефалограми за Жирмунською, оцінено латентні періоди та амплітуду ЗВП.

**Результати.** У хворих на ЦД домінують патологічні типи електроенцефалограми — десинхронний, дезорганізований, грубо дезорганізований. Спостерігали значне посилення повільно-хвильової активності, подовження латентних періодів пізніх компонентів ЗВП, а також зменшення амплітуди всіх компонентів.

**Висновки.** У хворих на ЦД розвиваються значні нейродинамічні розлади. Це може свідчити про порушення зв'язків корково-підкоркового характеру.

**Ключові слова:** цукровий діабет, електроенцефалографія, зорові викликані потенціали, нейродинамічні порушення.

Цукровий діабет (ЦД) є проблемою планетарно-го значення [1]. За даними Міжнародної діабетичної асоціації, у 2010 р. загальна кількість хворих на ЦД у світі становила 285 млн осіб, до 2030 р. очікується їх збільшення до 439 млн [4].

ЦД є фактором ризику артеріальної гіпертензії, хвороби Альцгеймера, судинних катастроф [1, 2, 4, 6].

Ураження нервової системи, зумовлені метаболічними змінами у разі ЦД, є найчастішими та одними з найзначніших ускладнень, які розвиваються у таких хворих. При цьому виникають порушення як центральної, так і периферичної нервової системи [5—7].

Порушення центральної нервової системи зумовлені, з одного боку, прямим пошкоджувальним впливом хронічної гіперглікемії на нейрони, з другого — руйнуванням нейрональних структур через гіперпродукцію активних метаболітів унаслідок гіперактивації переокисного окиснення ліпідів, що супроводжує стан хронічної гіперглікемії [5].

Нейродинамічні зміни головного мозку є важливими показниками, які відображують функціо-

нальний стан нервової системи. Крім того, ці зміни часто виявляються на доклінічних стадіях тих чи інших хвороб, а іноді є діагностичним маркером [3].

Порушення функціонального стану центральної нервової системи у хворих на ЦД нині є маловивченими.

**Мета роботи** — вивчити зміни спонтанної та викликані біоелектричної активності головного мозку у хворих на ЦД 2 типу.

### Матеріали і методи

Обстежено 112 хворих на ЦД віком від 35 до 65 років (основна група), з них 48 чоловіків та 64 жінки.

Середній вік пацієнтів —  $(55,2 \pm 4,8)$  року, медіаною був вік 54 роки (нижній квартиль — 51 рік, верхній — 59 років).

Тривалість ЦД становила від 1 до 16 років. Середня тривалість захворювання —  $(7,6 \pm 5,4)$  року, медіана — 7,0 років (нижній квартиль — 3,5 року, верхній — 10,5 року).

До контрольної групи ввійшли 40 осіб відповідного віку, які не страждали на ЦД, з них 20 чоловіків та 20 жінок.

Усім пацієнтам проводили запис фонові елек- тронцефалограми (ЕЕГ), а також оцінювали довго- латентні зорові викликані потенціали (ЗВП) за до- помогою 19-каналного комп'ютерного електроен- цефалографа виробництва Medic-XAI (Україна).

Здійснювали візуальну оцінку та визначення типу ЕЕГ (за Жирмунською).

За допомогою комп'ютерної програми Neuro- com Standart, яку поставляють разом з електроен- цефалографом, оцінювали такі показники: серед- ня амплітуда в діапазоні основних ритмів, середня частота основних ритмів, індекс основних ритмів, коефіцієнт асиметрії основних ритмів.

При оцінці доволатентних ЗВП оцінювали ам- плітуду основних позитивних та негативних компо- нентів, а також їхні латентні періоди.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Excel та Statistica. Для оцінки різниці між показниками ви- користовували U-критерій Манна — Уїтні.

### Результати та обговорення

У хворих на ЦД 2 типу спостерігали значні пору- шення спонтанної біоелектричної активності го- ловного мозку. Нормальний тип ЕЕГ (за Жирмун- ською) виявили у 14 (12,5 %) хворих і у 31 (77,5 %) пацієнта без ЦД ( $p < 0,05$ ).

Гіперсинхронний тип ЕЕГ був нехарактерним як для основної, так і для контрольної груп. Так, в ос- новній групі цей тип ЕЕГ зареєстровано лише у 3 (2,7 %) осіб, а в контрольній — у 2 (5 %). Ці показ- ники статистично не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Десинхронний тип ЕЕГ мали 40 (35,7 %) хворих на ЦД. У контрольній групі його зареєстровано у 7 (17,5 %) осіб, що було достовірно рідше ( $p < 0,05$ ).

Більш глибокі порушення функціонального ста- ну центральної нервової системи виявлено лише в групі хворих на ЦД. Так, дезорганізований тип ЕЕГ (або нерегулярний) зареєстровано у 38 (33,9 %) осіб, грубо дезорганізований тип — у 17 (15,2 %).

Середня амплітуда  $\delta$ -ритму у хворих основної групи становила ( $53,58 \pm 33,32$ ) мкВ (медіана — 45,0 мкВ, нижній квартиль — 30 мкВ, верхній квартиль — 66,5 мкВ) та достовірно не відрізняла- ся від показників контрольної групи: середня ам- плітуда — ( $61,33 \pm 37,98$ ) мкВ (медіана — 42,5 мкВ, нижній квартиль — 34,0 мкВ, верхній квартиль — 81,5 мкВ) ( $p = 0,198$ ).

Середня амплітуда  $\theta$ -ритму у хворих на ЦД стано- вила ( $31,53 \pm 60,16$ ) мкВ (медіана — 15,50 мкВ, нижній квартиль — 12,50 мкВ, верхній квартиль — 24,0 мкВ) та достовірно не відрізнялася від показни- ків контрольної групи: середня амплітуда — ( $20,09 \pm 8,05$ ) мкВ (медіана — 19,0 мкВ, нижній квартиль — 13,0 мкВ, верхній квартиль — 26,0 мкВ) ( $p = 0,4$ ).

Середня амплітуда  $\alpha$ -ритму у хворих основної групи становила ( $26,02 \pm 36,24$ ) мкВ (медіана — 19,0 мкВ, нижній квартиль — 14,0 мкВ, верхній

квартиль — 26,0 мкВ) та достовірно не відрізняла- ся від показників контрольної групи: середня ам- плітуда — ( $24,05 \pm 10,64$ ) мкВ (медіана — 19,5 мкВ, нижній квартиль — 16,0 мкВ, верхній квартиль — 34,0 мкВ) ( $p = 0,167$ ).

Середня амплітуда  $\beta$ -ритму у хворих основної групи становила ( $22,13 \pm 23,37$ ) мкВ (медіана — 16,0 мкВ, нижній квартиль — 13,0 мкВ, верхній квартиль — 21,5 мкВ) та достовірно не відрізняла- ся від показників контрольної групи: середня амплітуда — ( $16,05 \pm 4,03$ ) мкВ (медіана — 15,0 мкВ, нижній квартиль — 14,0 мкВ, верхній квартиль — 17,0 мкВ) ( $p = 0,198$ ).

Отже, достовірних змін амплітудних показників основних ритмів фонові ЕЕГ у хворих на ЦД 2 типу не виявлено.

При оцінці частотних характеристик основних ритмів ЕЕГ отримано такі дані. Середня частота  $\delta$ - ритму в основній групі становила ( $1,106 \pm 0,481$ ) к/с (медіана — 1,0 к/с, нижній квартиль — 0,75 к/с, верхній квартиль — 1,0 к/с), у контрольній — ( $1,063 \pm 0,395$ ) к/с (медіана — 1,0 к/с, нижній квартиль — 1,0 к/с, верхній квартиль — 1,0 к/с). Показники достовірно не відрізнялися ( $p = 0,351$ ).

Середня частота  $\theta$ -ритму в основній групі стано- вила ( $5,46 \pm 1,25$ ) к/с (медіана — 4,65 к/с, нижній квартиль — 4,5 к/с, верхній квартиль — 6,5 к/с), у контрольній — ( $5,74 \pm 1,37$ ) к/с (медіана — 5,25 к/с, нижній квартиль — 4,5 к/с, верхній квар- тиль — 7,5 к/с) ( $p = 0,278$ ).

Середня частота  $\alpha$ -ритму в основній групі стано- вила ( $9,93 \pm 1,21$ ) к/с (медіана — 10,0 к/с, нижній квартиль — 9,0 к/с, верхній квартиль — 11,0 к/с), у контрольній — ( $9,59 \pm 0,92$ ) к/с (медіана — 9,5 к/с, нижній квартиль — 9,0 к/с, верхній квар- тиль — 10,5 к/с) ( $p = 0,203$ ).

Середня частота  $\beta$ -ритму в основній групі ста- новила ( $17,71 \pm 5,11$ ) к/с (медіана — 17,0 к/с, нижній квартиль — 14,0 к/с, верхній квартиль — 18,0 к/с), у контрольній — ( $17,28 \pm 3,13$ ) к/с (ме- діана — 17,0 к/с, нижній квартиль — 14,5 к/с, верхній квартиль — 18,0 к/с) ( $p = 0,523$ ).

Таким чином, відмінностей щодо частотних ха- рактеристик основних ритмів ЕЕГ між основною та контрольною групою не виявлено.

Цікавими виявилися результати порівняння показників індексів основних ритмів. Індекс  $\delta$ -рит- му в середньому в основній групі становив ( $74,78 \pm 28,67$ ) (медіана — 86,0, нижній квартиль — 62,0, верхній квартиль — 97,0), у контрольній — ( $21,6 \pm 7,99$ ) (медіана — 22,0, нижній квартиль — 16,0, верхній квартиль — 27,0) ( $p < 0,001$ ).

Індекс  $\theta$ -ритму в основній групі в середньому становив ( $25,23 \pm 25,94$ ) (медіана — 15,0, нижній квартиль — 5,75, верхній квартиль — 39,5) та був вищим порівняно з даними контрольної групи — ( $15,74 \pm 8,3$ ) (медіана — 76,0, нижній квартиль — 66,0, верхній квартиль — 80,0) ( $p = 0,048$ ).

Індекс  $\alpha$ -ритму в групі хворих на ЦД у середньому становив  $47,45 \pm 25,73$  (медіана — 50,0, нижній квартиль — 25,0, верхній квартиль — 65,0) та був статистично значно нижчим порівняно з відповідним показником контрольної групи —  $74,98 \pm 9,8$  (медіана — 76,0, нижній квартиль — 66,0, верхній квартиль — 80,0) ( $p < 0,001$ ).

Індекс  $\beta$ -ритму в основній групі в середньому становив  $94,57 \pm 10,69$  (медіана — 99,0, нижній квартиль — 94,0, верхній квартиль — 100,0), у контрольній —  $72,73 \pm 25,5$  (медіана — 78,0, нижній квартиль 55,0, верхній квартиль — 98,5) та був достовірно меншим ( $p < 0,001$ ).

Т а б л и ц я 1  
Латентні періоди зорових викликаних потенціалів

Компонент ЗВП	Статистичні показники	Основна група	Контрольна група	p
П1	Середнє значення, мс	13,14	13,18	0,414
	Стандартне відхилення	15,42	11,59	
	Медіана	4,0	12,0	
	Нижній квартиль	0,0	2,0	
	Верхній квартиль	24,0	24,0	
Н1	Середнє значення, мс	45,20	47,6	0,227
	Стандартне відхилення	29,74	11,64	
	Медіана	36,0	48,0	
	Нижній квартиль	20,0	37,0	
	Верхній квартиль	72,0	60,0	
П2	Середнє значення, мс	106,3	103,5	0,461
	Стандартне відхилення	16,55	20,78	
	Медіана	108,0	102,0	
	Нижній квартиль	96,0	80,0	
	Верхній квартиль	120,0	128,0	
Н2	Середнє значення, мс	162,82	147,4	0,05
	Стандартне відхилення	52,66	33,33	
	Медіана	154,0	140,0	
	Нижній квартиль	136,0	128,0	
	Верхній квартиль	172,0	162,0	
П3	Середнє значення, мс	254,38	234,20	0,408
	Стандартне відхилення	70,32	21,43	
	Медіана	236,0	237,0	
	Нижній квартиль	208,0	216,0	
	Верхній квартиль	286,0	246,0	
Н3	Середнє значення, мс	299,0	264,48	0,006
	Стандартне відхилення	73,68	26,91	
	Медіана	288,0	268,0	
	Нижній квартиль	250,0	244,0	
	Верхній квартиль	334,0	288,0	

Таким чином, патологічні ритми у хворих на ЦД реєстрували значно частіше, ніж у контрольній групі. Це свідчить про значні функціональні порушення біоелектричної активності головного мозку, які виникають на тлі ЦД у більшості хворих.

При вивченні коефіцієнтів асиметрії основних ритмів ЕЕГ було отримано такі дані. Коефіцієнт асиметрії  $\delta$ -ритму в основній групі в середньому становив  $40,97 \pm 35,32$  (медіана — 31,5, нижній квартиль — 15,0, верхній квартиль — 50,5). Відповідний показник у контрольній групі був достовірно нижчим та становив  $25,73 \pm 23,91$  (медіана — 15,5, нижній квартиль — 10,0, верхній квартиль — 35,5) ( $p = 0,009$ ).

Коефіцієнт асиметрії  $\theta$ -ритму в групі хворих на ЦД у середньому становив  $37,47 \pm 44,38$  (медіана — 14,0, нижній квартиль — 7,0, верхній квартиль — 53,5) та був достовірно вищим, ніж у контрольній

Т а б л и ц я 2  
Амплітудні характеристики компонентів зорових викликаних потенціалів

Компонент ЗВП	Статистичні показники	Основна група	Контрольна група	p
П1Н1	Середнє значення, мс	6,85	6,52	< 0,001
	Стандартне відхилення	14,75	2,16	
	Медіана	4,27	6,52	
	Нижній квартиль	2,95	5,01	
	Верхній квартиль	6,56	8,27	
Н1П2	Середнє значення, мс	9,62	14,02	< 0,001
	Стандартне відхилення	15,95	2,59	
	Медіана	6,68	14,19	
	Нижній квартиль	4,58	12,33	
	Верхній квартиль	9,74	15,33	
П2Н2	Середнє значення, мс	7,51	16,64	< 0,001
	Стандартне відхилення	5,44	2,29	
	Медіана	6,21	16,26	
	Нижній квартиль	3,97	15,14	
	Верхній квартиль	10,38	18,60	
Н2П3	Середнє значення, мс	10,98	14,71	0,001
	Стандартне відхилення	5,87	6,80	
	Медіана	9,56	12,74	
	Нижній квартиль	7,31	10,43	
	Верхній квартиль	14,30	18,20	
П3Н3	Середнє значення, мс	6,21	10,57	< 0,001
	Стандартне відхилення	6,57	4,07	
	Медіана	5,07	10,78	
	Нижній квартиль	2,98	7,87	
	Верхній квартиль	7,75	12,33	

групі —  $19,53 \pm 25,58$  (медіана — 11,0, нижній кuartиль — 5,0, верхній кuartиль — 21,0) ( $p = 0,03$ ).

Не встановлено достовірних відмінностей щодо середнього коефіцієнта асиметрії  $\alpha$ -ритму між основною ( $24,03 \pm 35,58$ ; медіана — 12,50, нижній кuartиль — 7,0, верхній кuartиль — 21,0) та контрольною ( $14,98 \pm 5,47$ ; медіана — 14,0, нижній кuartиль — 11,5, верхній кuartиль — 18,0) групами ( $p = 0,190$ ).

Також статистично не відрізнялися середні коефіцієнти асиметрії  $\beta$ -ритму в основній ( $21,52 \pm 32,47$ ; медіана — 8,0, нижній кuartиль — 5,0, верхній кuartиль — 18,5) та контрольній ( $15,75 \pm 22,23$ ; медіана — 8,0, нижній кuartиль — 6,0, верхній кuartиль — 14,0) групах ( $p = 0,940$ ).

Отже, коефіцієнт асиметрії повільно-хвильової активності головного мозку у хворих на ЦД значно перевищує відповідні показники групи контролю. Це свідчить про значний вплив комплексу метаболічних порушень, які виникають при ЦД, на функціональний стан центральної нервової системи.

Дані щодо латентних періодів ЗВП наведено в табл. 1. Для хворих на ЦД характерно подовження латентних періодів пізніх компонентів ЗВП. При цьому латентні періоди початкових компонентів ЗВП залишаються інтактними.

Дані щодо амплітуди компонентів ЗВП наведено в табл. 2. У хворих на ЦД відбувається достовірне зни-

ження амплітуди основних компонентів ЗВП порівняно з групою осіб, які не страждають на ЦД. Зниження амплітуди початкових компонентів більш помірне.

### Висновки

Установлено, що у хворих на ЦД виникають значні нейродинамічні зміни, які виявляються значним переважанням патологічних типів електроенцефалограм (десинхронного, дезорганізованого, грубо дезорганізованого).

Для хворих на ЦД не характерні частотно-амплітудні зміни основних ритмів ЕЕГ.

Крім переважання повільно-хвильової активності головного мозку, для хворих на ЦД характерно достовірне збільшення коефіцієнтів асиметрії повільних ритмів.

У хворих на ЦД відзначено подовження латентних періодів пізніх компонентів ЗВП, достовірне зниження амплітуди основних компонентів ЗВП. Зазначені феномени відображують порушення зв'язків корково-підкоркового характеру, а також свідчать про порушення первинної неспецифічної когнітивної відповіді.

Хворим на ЦД доцільно проводити дослідження функціонального стану нервової системи для раннього виявлення та своєчасної корекції функціональних порушень, які виникають на тлі основного захворювання.

### Література

1. Маньковский Б.Н. Современные подходы к профилактике острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 1.— С. 5—8.
2. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения // Укр. неврол. журн.— 2008.— № 3.— С. 4—11.
3. Школьник В.М., Бараненко О.М., Погорелов О.В. Параклінічні методи дослідження в неврології.— Дніпропетровськ: Арт-прес, 2003.— 124 с.
4. Ariza M.A., Vimalananda V.G., Rosenzweig J.L. The economic consequences of diabetes and cardiovascular disease in the United States // Rev. Endocr. Metab. Disord.— 2010.— N 11.— P. 1—10.
5. Klein J.P., Waxman S.G. The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage // Lancet Neurol.— 2003.— Vol. 2.— P. 548—554.
6. Selvarajah D., Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetes mellitus // Curr. Diabet. Reports.— 2006.— Vol. 6.— P. 431—438.
7. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause // Diabetologia.— 2008.— N 51.— P. 1781—1789.

А.И. КАЛЬБУС

## Нейродинамические изменения головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа

**Цель** — изучить изменения спонтанной и вызванной биоэлектрической активности головного мозга у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материалы и методы.** У 112 больных СД 2 типа (возраст — от 35 до 65 лет, средний возраст —  $(55,2 \pm 4,8)$  года) выполнена электроэнцефалография и изучены зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). Группу контроля составили 40 лиц без СД. Проведено определение типа электроэнцефалограммы по Жирмунской, оценку латентных периодов и амплитуды ЗВП.

**Результаты.** У больных СД доминируют патологические типы электроэнцефалограммы — десинхронный, дезорганизованный, грубо дезорганизованный. Отмечено значительное усиление медленно-волновой активности, удлинение латентных периодов поздних компонентів ЗВП, а также уменьшение амплитуды всех компонентів.

**Выводы.** У больных СД развиваются значительные нейродинамические расстройства. Это может свидетельствовать о нарушении связей корково-подкоркового характера.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, электроэнцефалография, зрительные вызванные потенциалы, нейродинамические нарушения.

O.I. KALBUS

## Neurodynamic disturbances of brain in patients with type 2 diabetes mellitus

**Objective** – to study the changes of spontaneous and evoked brain's bioelectrical activity among patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods and subjects.** The electroencephalography (EEG) and visual evoked potentials (VEP) were performed to 112 patients with type 2 diabetes mellitus (aged from 35 to 65 years old, mean –  $55.2 \pm 4.8$  years). Control group included 40 people without diabetes mellitus. Types of EEG (after Zhirmunskaya) were determined. Latent periods and amplitude of VEP were assessed.

**Results.** Pathological EEG types – desynchronous, disorganized, strongly disorganized dominate among patients with diabetes mellitus. The severe gain of slow-wave activity was determined. Prolongation of latent periods of VEP late compounds and amplitude decline of all VEP compounds were established.

**Conclusions.** Significant neurodynamic disturbances are present among patients suffering from type 2 diabetes mellitus. They could indicate the cortico-subcortical connections disturbances.

**Key words:** diabetes mellitus, electroencephalography, visual evoked potentials, neurodynamic disturbances.



Т.М. МЕЛЬНИК

Донецкий национальный медицинский университет  
им. Максима Горького

## Синдром апноэ сна у больных диабетической энцефалопатией

**Цель** — оценить частоту развития синдрома апноэ сна и кардиореспираторные взаимосвязи у больных диабетической энцефалопатией (ДЭ).

**Материалы и методы.** Обследовано 106 больных сахарным диабетом (СД): 26 — с синдромом вегетативной дистонии, 42 — с ДЭ I стадии, 38 — с ДЭ II стадии. Всем больным проводили клиническое обследование, суточное мониторирование и регистрацию параметров ЭКГ и пневмограммы, исследование вариабельности ритма сердца (ВРС), оценку состояния кардиореспираторной синхронизации, паттерна акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) головного мозга.

**Результаты.** У больных ДЭ выявлены корреляционные связи между показателями ВРС и параметрами АСВП, а также количеством и продолжительностью эпизодов апноэ и гипопноэ сна и индексом массы тела, продолжительностью эпизодов апноэ и гипопноэ сна и показателями ВРС, параметрами АСВП.

**Выводы.** Синдром апноэ и гипопноэ сна наблюдают у 23,8 % больных ДЭ I стадии и у 39,5 % больных ДЭ II стадии. Одним из факторов, влияющих на нарушение дыхания во сне у больных ДЭ, является расстройство центральной регуляции акта дыхания, считающееся одним из ранних признаков цереброваскулярных нарушений. Выявлены корреляционные связи между продолжительностью эпизодов апноэ и гипопноэ сна и метаболическими нарушениями вследствие СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, синдром апноэ сна.

Согласно современным представлениям формирование многих патологических процессов обусловлено или взаимосвязано с нарушениями нормальной физиологии сна. У больных сахарным диабетом (СД), по данным полисомнографического исследования, наблюдают феномены атипичного распределения глубокого сна, изменения парадоксальной фазы сна, увеличение времени микроактиваций и движений во время сна, что свидетельствует о нестабильности в работе центральных механизмов поддержания стадий сна и считается одним из ранних признаков цереброваскулярных нарушений [3].

Синдромы апноэ сна (отсутствие, или гипопноэ — снижение амплитуды дыхательных движений) представляют собой нарушения дыхания во время сна и сопровождаются гиперкапнией и альвеолярной гипоксемией. В зависимости от ведущего патогенетического механизма выделяют: 1) синдром обструктивного апноэ (СОА, «синдром тяжелого

храпа»), обусловленный обструкцией верхних дыхательных путей; 2) центральный синдром апноэ с нарушением регуляции дыхания при поражении заднебоковых отделов продолговатого мозга; 3) апноэ сна смешанного типа.

СОА связан с наследственными особенностями (дефектами) архитектоники носоглотки и ротоглотки, а также с функциональной особенностью мускулатуры этой области — чрезмерной ее релаксацией во время сна. Обычно у лиц с СОА бывает короткая шея, ожирение, артериальная гипертензия, что часто имеет место у больных СД. Во время сна наступает глубокое расслабление мускулатуры ротоглотки, происходит западение языка, что в связи с особенностями строения ротоглотки приводит к обструкции дыхательных путей — мягкие ткани «спадаются» и закрывают воздухоносные пути. При этом дыхательные экскурсии грудной клетки, создающие вакуум в грудной полости, не обеспечивают поступление воздуха в легкие. Дыхательная

пауза, как правило, приводит к пробуждению ото сна. Если «защитный механизм просыпания» при СОА не срабатывает, то может наступить «смерть от апноэ» или длительная ишемия мозга с необратимыми остаточными явлениями.

Центральное сонное апноэ (ЦСА) обусловлено нарушением центральной регуляции дыхания в связи с поражением бульбарного центра дыхания. При ЦСА происходит рассогласование взаимодействия автоматического (вегетативного) и произвольного контроля дыхания. В состоянии бодрствования недостаточность автоматической регуляции дыхания компенсируется произвольным контролем дыхания. Во время сна произвольный контроль не осуществляется, а нарушение автоматического контроля приводит к синдрому апноэ сна. Если нарушения дыхания и первичной легочной гиповентиляции не будут вовремя компенсированы, то ЦСА может стать причиной смерти человека во сне. Нарушение обмена углеводов у больных СД является фактором, способствующим возникновению вегетативных расстройств генерализованного характера, сочетающихся надсегментарные и сегментарные вегетативные расстройства [1, 4]. Частота развития синдрома апноэ сна у больных СД, взаимосвязи показателей надсегментарной вегетативной регуляции и автоматического контроля дыхания, их зависимость от выраженности метаболических нарушений центральной нервной системы изучены недостаточно.

**Цель работы** — оценить частоту развития синдрома апноэ сна и кардиореспираторные взаимосвязи у больных диабетической энцефалопатией.

### Материалы и методы

Обследовано 106 больных СД, из них у 26 (1-я группа) диагностирован синдром вегетативной дистонии (СВД), у 42 — диабетическая энцефалопатия (ДЭ) I стадии (2-я группа), у 38 — ДЭ II стадии (3-я группа). Диагностику цереброваскулярной патологии осуществляли в соответствии с принятыми критериями (Шмидт Е.В., 1985; Вейн А.М., 1998).

Группу больных СД с СВД составили 14 мужчин и 12 женщин (средний возраст —  $(31,3 \pm 4,2)$  года). У 14 (53,8 %) пациентов диагностирован СД 1 типа, у 12 (46,2 %) — СД 2 типа. Средний уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) —  $(7,4 \pm 0,2)$  %, индекс массы тела (ИМТ) —  $(27,6 \pm 1,7)$  кг/м<sup>2</sup>.

Диагноз ДЭ I стадии установлен у 20 мужчин и 22 женщин (средний возраст —  $(46,9 \pm 8,5)$  года). Из них СД 1 типа выявлен у 19 (45,2 %) больных и СД 2 типа — у 23 (54,8 %). Средний уровень  $HbA_{1c}$  —  $(7,9 \pm 0,7)$  %, ИМТ —  $(34,2 \pm 3,1)$  кг/м<sup>2</sup>.

Группу больных с ДЭ II составили 18 мужчин и 20 женщин (средний возраст —  $(50,8 \pm 9,1)$  года). СД 1 типа диагностирован у 18 (47,3 %) пациентов, СД 2 типа — у 20 (52,7 %). Средний уровень  $HbA_{1c}$  —  $(9,3 \pm 0,3)$  %, ИМТ —  $(36,8 \pm 1,5)$  кг/м<sup>2</sup>.

Длительность СД у пациентов с СД 1 типа составила  $(11,5 \pm 7,5)$  года, с СД 2 типа —  $(12,7 \pm 8,5)$  года.

Критериями исключения из исследования были: декомпенсация СД, кетоацидоз, инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, снижение слуха, нестабильная стенокардия и нарушения сердечного ритма; тяжелая соматическая патология.

В контрольную группу здоровых лиц вошли 12 мужчин и 18 женщин, средний возраст —  $(39,1 \pm 11,2)$  года.

Проведено комплексное обследование больных, включавшее клиническое, параклинические, биохимические исследования и консультации смежных специалистов (кардиолога, офтальмолога и др.). Содержание  $HbA_{1c}$  определяли с помощью наборов фирмы «Лахема Диагностика» (Брно, Чехия). У всех больных изучали нарушения сна по данным анкеты шкалы оценки качества сна. Суточное мониторирование и регистрацию параметров ЭКГ и пневмограммы проводили с помощью компьютеризированного комплекса «Вегетоспектр» фирмы «Нейрософт» (Россия).

Для оценки особенностей функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) провели исследование вариабельности ритма сердца (ВРС), которое включало спектральный анализ по методу быстрого преобразования Фурье. Вычисляли спектральные показатели ритма сердца: общую спектральную мощность менее 0,4 Гц (TP), мощность спектра с частотой менее 0,05 Гц (VLF), мощность спектра с частотой 0,05—0,15 Гц (LF), мощность спектра с частотой 0,15—0,4 Гц (HF), отношение низко- и высокочастотных компонентов (LF/HF) [5]. В настоящее время считается, что волна HF отражает влияние парасимпатической системы, сопряжена с дыханием и, таким образом, отражает модулирующее влияние вагуса на пейсмекерную активность синусового узла, а волна LF — преимущественно симпатическую, барорефлекторную активность сегментарных механизмов регуляции ритма сердца. Представленность и взаимосвязь волн HF и LF характеризуют симпто-парасимпатический баланс в сердечно-сосудистой системе.

Для оценки состояния кардиореспираторной синхронизации исследовали изменение ВРС в ответ на стандартные нагрузки: проба с глубоким дыханием и проба Вальсальвы. Пробу с глубоким дыханием (ритм 6 дыханий в 1 мин — 5 с вдох и 5 с выдох) выполняли больным в положении лежа на спине в течение 90 с. Рассчитывали среднее соотношение максимального по длительности кардиоинтервала  $RR_1$  на выдохе и минимального его значения на вдохе (коэффициент — КД-6). Для пробы Вальсальвы пациенту предлагали сделать форсированный выдох в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая давление 40 мм рт. ст. в течение 15 с, затем свободно дышать. Вычисляли ко-

эффицент Вальсальвы (КВ), представляющий собой отношение максимального кардиоинтервала  $RR_1$  в первые 20 с после пробы к минимальному кардиоинтервалу  $RR_1$  во время пробы.

Для диагностики степени метаболических нарушений центральной нервной системы у больных СД исследовали изменение акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) головного мозга [2]. Исследование АСВП проводили с помощью диагностического комплекса Amplaid МК 15 (Италия). При униполярном отведении активный электрод фиксировали в точке Cz (vertex), референтный — на мочке уха, заземляющий электрод — в точке Fz. Стимуляцию проводили головными телефонами. Звуковой стимул — щелчок интенсивностью 100 дБ над уровнем слышимости подавался отдельно на правое и левое ухо. Высчитывали среднее из 1000 предъявлений, эпоха анализа — 12 мс. Предварительно у всех пациентов на аудиометре Gross clinical audiometr MA-31 (Германия) изучали функцию органа слуха. Для анализа использовали значение латентных периодов (ЛП) компонентов I—V кривых и длительность межпиковых интервалов I—III, III—V, I—V компонентов.

Статистический анализ проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием прикладной программы Statistica, рассчитывали среднее арифметическое и среднее отклонение, t-критерий для нормального распределения переменных, критерий Манна — Уитни — для непараметрических измерений. Для корреляционного анализа рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Значимыми считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Диссомнические расстройства (трудности с засыпанием, поверхностный сон, иногда чувство разбитости после сна, сонливость в дневное время) выявлены у 3,8 % пациентов 1-й группы (в среднем  $(3,9 \pm 1,3)$  балла), у 28,5 % — 2-й группы ( $(5,2 \pm 1,9)$  балла) и 42 % — 3-й группы ( $(6,7 \pm 1,4)$  балла).

Характерной особенностью сна больных ДЭ была частая регистрация случаев нарушений дыхания, большая часть из которых соответствовала синдро-

му апноэ сна. У больных 2-й и 3-й групп наблюдали апноэ/гипопноэ соответственно в 23,8 и 39,5 % случаев, при этом в 1-й группе этих синдромов не было. Количество эпизодов апноэ/гипопноэ у больных 2-й и 3-й групп по сравнению с группой контроля было повышено в 2,5 и 4,0 раза соответственно, средняя продолжительность апноэ/гипопноэ — в 2,0 и 2,5 раза ( $(14,6 \pm 1,3)$  и  $(18,9 \pm 1,2)$  с). У большинства пациентов с СД дыхание во время сна часто сопровождается посапыванием и похрапыванием, вероятность регистрации которого увеличивается при развитии клинических нарушений со стороны центральной нервной системы. Количество эпизодов храпа у больных 1, 2 и 3-й группы по сравнению с группой контроля было соответственно выше в 2,0; 3,6 и 4,2 раза, а средняя продолжительность храпа — в 2,3; 3,0 и 3,7 раза как следствие избыточного ослабления центральных активирующих влияний на соответствующие группы мышц.

При исследовании ВРС во всех группах зарегистрировано статистически достоверное снижение абсолютных показателей мощности по сравнению со здоровыми лицами, достигающее минимальных значений у пациентов с ДЭ II стадии (табл. 1). При этом между 1, 2 и 3-й группами больных обнаружены четкие различия в ритмических параметрах деятельности сердца, отражающих состояние вегетативной дисрегуляции организма в целом.

Выявленные изменения свидетельствуют о высокой степени активизации автономного (синусового) контура регулирования сердечного ритма у больных 1-й группы и снижении диапазона адаптационных реакций, наличии стойкого вегетативного дисбаланса у пациентов 3-й группы. Изменения ВРС отражают постепенное снижение симпатического и парасимпатического тонуса и активации надсегментарного уровня вегетативной регуляции. Вегетативные расстройства являются интегральным осложнением, наличие которого свидетельствует о глубоких системных изменениях в организме.

Результаты проб с глубоким дыханием 6 в 1 мин и Вальсальвы (табл. 2) свидетельствуют, что у больных 1-й группы имеет место кардиореспираторное рассогласование, поскольку клинические симптомы нарушения дыхания у них не выявлены.

Т а б л и ц а 1

#### Показатели мощности ВРС у больных СД

Показатель	Контроль (n = 30)	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 42)	3-я группа (n = 38)
TP, мс <sup>2</sup>	1915,1 ± 80,4	1038,6 ± 46,3*	224,5 ± 21,5**	118,3 ± 13,7**
VLf, мс <sup>2</sup>	631,2 ± 46,7	326,9 ± 28,1*	111,3 ± 8,2**	58,6 ± 7,4**
LF, мс <sup>2</sup>	579,5 ± 30,7	347,3 ± 18,1*	52,3 ± 4,2**	28,9 ± 2,1**
HF, мс <sup>2</sup>	628,2 ± 10,9	342,4 ± 40,8*	50,6 ± 2,3**	39,3 ± 2,14**
LF/HF	0,92 ± 0,19	1,01 ± 0,22	1,04 ± 0,02*	0,71 ± 0,09**

\* Достоверные различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

\*\* Достоверные различия с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

## Результати проб Вальсальвы (КВ) и на глубокое дыхание 6 в 1 мин (КД-6)

Группа	КД-6	КВ
Контрольная (n = 30)	1,370 ± 0,17	1,299 ± 0,15
1-я (n = 26)	1,253 ± 0,08*	1,232 ± 0,06*
2-я (n = 42)	1,146 ± 0,06*	1,165 ± 0,02*
3-я (n = 38)	1,109 ± 0,02*	1,134 ± 0,03*

\* Достоверные различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Снижение коэффициентов КВ и КД-6 в сочетании с изменениями ВРС можно трактовать как снижение у больных 1-й группы рефлекторного ответа на респираторную пробу по сравнению с контролем. Максимальная степень десинхронизации кардиоритма и дыхания выявлена у пациентов 3-й группы, на что указывают измененные коэффициенты нагрузочных проб КВ и КД-6 по сравнению с контролем. При анализе кардиореспираторных взаимовлияний интерес представляет компонент HF в спектре показателей ВРС. Мощность волн HF отражает наиболее сильные корреляционные взаимосвязи кардиоритма с дыхательными пробами по сравнению с другими поддиапазонами спектра. В частности, у здоровых испытуемых при пробе с глубоким дыханием (6 в 1 мин) и при пробе Вальсальвы коэффициент корреляции изменений волн HF соответственно составлял:  $r_{HF/KD-6} = 0,77$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_{HF/KB} = 0,73$ ,  $p < 0,05$ . У больных 1, 2 и 3-й групп степень корреляций обеих функций при нагрузках уменьшалась. У больных 1-й группы —  $r_{HF/KD-6} = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_{HF/KB} = 0,6$ ,  $p < 0,05$ ; у больных 2-й группы —  $r_{HF/KD-6} = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_{HF/KB} = 0,51$ ,  $p < 0,05$  и у больных 3-й группы —

$r_{HF/KD-6} = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ;  $r_{HF/KB} = 0,39$ ,  $p < 0,05$ . Выявленные различия межсистемной корреляции между группами испытуемых демонстрируют диагностическое значение применяемых функциональных нагрузок дополнительно к фоновой записи ЭКГ и кривой дыхания. Проведенное исследование динамики ВРС в ответ на респираторно-кардиальные нагрузки подтверждает взаимодействие центральной регуляции обеих систем. Обнаруженная дисфункция кардиореспираторных взаимосвязей у больных ДЭ дополняет топические характеристики клинической картины и может служить дополнительным маркером контроля восстановительного процесса у этих больных.

При изучении паттерна АСВП установлено, что у пациентов с СД определялось удлинение времени ЛП компонентов АСВП по сравнению с группой контроля, достоверное для I, II, IV и V пиков (табл. 3). Изучение характеристик АСВП с учетом наличия и выраженности проявлений церебральных дисфункций позволило выявить достоверное по сравнению с пациентами 1-й группы удлинение ЛП V компонента у пациентов 3-й группы, длительностей интервалов III—V и I—V. У больных 2-й группы отмечено статистически значимое по сравнению с пациентами 1-й группы удлинение ЛП V компонента.

Проведенный анализ связей между показателями ВРС и параметрами АСВП позволил установить наличие достоверных корреляций между волнами HF и длительностью ЛП IV и V компонентов ( $r = -0,78$  и  $r = -0,74$  соответственно,  $p < 0,005$ ), а также длительностью интервала III—V ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,005$ ). Выявлены корреляционные связи между количеством эпизодов апноэ/гиппноэ, средней продолжительностью апноэ/гиппноэ сна и ИМТ ( $r = 0,69$  и  $r = 0,78$  соответственно,  $p < 0,005$ ), средней продолжительностью апноэ/гиппноэ и волнами HF ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ), средней продолжительностью апноэ/гиппноэ и длительностью

Таблиця 3

## Показатели акустических стволовых вызванных потенциалов

Интервал	Контроль (n = 30)	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 42)	3-я группа (n = 38)
Длительность латентных периодов, мс				
I	1,2 ± 0,01	1,43 ± 0,02*	1,58 ± 0,03*	1,72 ± 0,02*
II	2,1 ± 0,02	2,25 ± 0,03*	2,58 ± 0,02*	2,69 ± 0,02*
III	3,2 ± 0,04	3,26 ± 0,02	3,30 ± 0,01	3,36 ± 0,01
IV	4,3 ± 0,02	4,68 ± 0,02*	4,99 ± 0,01*	5,17 ± 0,02**
V	5,1 ± 0,01	5,5 ± 0,01*	5,94 ± 0,02**	5,99 ± 0,02**
Длительность межпиковых интервалов, мс				
I—III	2,0 ± 0,02	2,14 ± 0,02	2,34 ± 0,01	2,45 ± 0,01
III—V	2,20 ± 0,01	2,39 ± 0,03*	2,54 ± 0,01*	2,69 ± 0,01**
I—V	4,2 ± 0,01	4,67 ± 0,02*	4,75 ± 0,01*	5,06 ± 0,01**

\* Достоверные различия с группой контроля ( $p < 0,05$ ).\*\* Достоверные различия с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).

інтервалов III—V ( $r = 0,48, p < 0,005$ ) і I—V ( $r = 0,42, p < 0,005$ ) АСВП.

### Висновки

Синдром апноє/гіпноє сна спостерігають у 23,8 % больних діабетическою енцефалопатією I стадії і у 39,5 % больних діабетическою енцефалопатією II стадії. Одним із факторів, впливаючих

на порушення дихання во сне у больних діабетическою енцефалопатією, являється расстройство центральної регуляції акта дихання, считающееся одним із раних признаков цереброваскулярних порушень. Выявлены корреляционные связи между продолжительностью апноє и гіпноє сна и метаболіческими порушеннями вследствие сахарного діабета.

### Література

1. Мельник Т.М. Оценка вариабельности ритма сердца у больних сахарным діабетом с діабетическою енцефалопатією // Питання експер. та клін. мед.— Донецьк, 2010.— Т. 1, вип. 14.— С. 62—69.
2. Нейрофизиологические исследования в клинике / Под ред. Г.А. Щекутьева.— М.: Антидор, 2005.— 232 с.
3. Соловьева Л.К. Сахарный діабет: вопросы диагностики // Практична ангіологія.— 2006.— № 1 (02).— С. 51—53.
4. Ткач С.М. Автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет 1 типу: фактори ризику, перебіг, діагностика і лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— К., 2008.— 39 с.
5. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care.— 2005.— Vol. 28.— P. S4—S36.

Т.М. МЕЛЬНИК

## Синдром апноє сну у хворих на діабетичну енцефалопатію

**Мета** — оцінити частоту розвитку синдрому апноє сну та кардіореспіраторних взаємозв'язків у хворих на діабетичну енцефалопатію (ДЕ).

**Матеріали і методи.** Обстежено 106 хворих на цукровий діабет (ЦД): 26 — із синдромом вегетативної дистонії, 42 — з ДЕ I стадії, 38 — з ДЕ II стадії. Всім хворим проведено клінічне обстеження, добуве моніторування та реєстрацію параметрів ЕКГ і пневмограми, дослідження варіабельності ритму серця (ВРС), оцінку стану кардіореспіраторної синхронізації, патерну акустичних стовбурових викликаних потенціалів (АСВП) головного мозку.

**Результати.** У хворих на ДЕ виявлено кореляційні взаємозв'язки між показниками ВРС та параметрами АСВП, а також кількістю і тривалістю епізодів апноє та гіпноє сну й індексом маси тіла, тривалістю епізодів апноє та гіпноє і показниками ВРС, параметрами АСВП.

**Висновки.** Синдром апноє та гіпноє сну спостерігають у 23,8 % хворих на ДЕ I стадії та у 39,5 % хворих на ДЕ II стадії. Одним із чинників, який впливає на порушення дихання під час сну у хворих на ДЕ, є розлад центральної регуляції акту дихання, який вважають однією з раних ознак цереброваскулярних порушень. Виявлено кореляційні зв'язки між тривалістю епізодів апноє та гіпноє сну і метаболічними розладами внаслідок ЦД.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична енцефалопатія, синдром апноє сну.

T.M. MELNIK

## Sleep apnea syndrome in patients with diabetic encephalopathy

**Objectives** – an estimation of development frequency of a sleep apnea syndrome and cardiorespiratory interrelations in patients with a diabetic encephalopathy (DE).

**Methods and subjects.** 106 patients suffering from diabetes mellitus (DM) have been examined: 26 patients with an autonomic dystonia syndrome; 42 – with DE I stage; 38 – with DE II stage. All patients were carried out clinical investigations, daily monitoring and registration of electrocardiogram and pneumograms parameters, investigation of the heart rhythm variability (HRV), condition of the cardiorespiratory synchronization, and pattern of acoustic brainstem evoked potentials (ABEV). Interrelation of these parameters was investigated.

**Results.** Correlation of HRV parameters and ABEV parameters, frequency and duration of sleep apnea&hypopnea and a body mass index, duration of sleep apnea/hypopnea and HRV parameters, ABEV parameters in patients with DE were revealed.

**Conclusions.** The sleep apnea&hypopnea syndrome was observed in 23.8 % patients with DE I stage and 39.5 % patients with DE II stage. One of the factors influencing the sleep breath impairments in patients with DE was disturbance of the central regulation respiration, which considered as one of early signs of the cerebrovascular disturbances. Correlations of sleep apnea/hypopnea duration and metabolic impairments due to DM were revealed.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, sleep apnea syndrome.



Т.І. НАСОНОВА<sup>1</sup>, Т.В. КОЛОСОВА<sup>1</sup>,  
Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО<sup>1</sup>, В.Ю. КРИЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

## Метаболічний синдром у хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу

**Мета** — вивчити вплив метаболічного синдрому (МС) на виникнення та перебіг гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК).

**Матеріали і методи.** Обстежено 102 хворих віком від 40 до 68 років з ГПМК, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні МКЛ № 9 м. Києва. Основну групу становили 88 пацієнтів з ГПМК та МС, контрольну — 14 хворих з ГПМК (кардіоеMBOLічний і атеротромБОТИчний інсульт) без надлишкової маси тіла, цукрового діабету та порушення толерантності до глюкози. Здійснено клініко-неврологічне обстеження. Ступінь неврологічних розладів оцінювали за допомогою шкали NIHSS. Також проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку для визначення розміру ішемічного вогнища, кількості кіст, розмірів бокових шлуночків, конвексимальних борозен.

**Результати.** Визначено основні клініко-неврологічні синдроми у хворих з церебральним інсультом та МС. Установлено, що найчастіше трапляються пірамідний, вестибуло-атактичний та психопатологічний синдроми. Когнітивні зміни і депресивні епізоди мали легкий та помірний ступінь тяжкості. У більшості випадків на томограмі, крім головного вогнища, спостерігали лейкоареоз та лакунарні інфаркти, що свідчило про безсимптомний перебіг дисциркуляторної енцефалопатії у хворих з МС. Такий безсимптомний перебіг протягом 7—10 років передував розвитку інсульту на відміну від хворих без ознак МС. Виявлено ознаки інсулінорезистентності, дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози, ожиріння. Інсульт у хворих з МС часто поєднувався з ураженням серця, нирок і супроводжувався більш швидким прогресуванням неврологічних змін та розвитком когнітивного дефіциту.

**Висновки.** Отримані дані свідчать, що МС можна розглядати як предиктор несприятливих наслідків ішемічного інсульту через швидший розвиток ознак атеросклерозу у хворих з МС порівняно з хворими, які перенесли ГПМК, але не мали ознак МС. Тривалий час церебральні зміни не виявляють при звичайному огляді, але можна стверджувати, що цей період значно коротший, ніж у хворих з церебральною дисциркуляцією, які мають менші відхилення від норми показників артеріального тиску, рівня глюкози в крові, ліпідограми, реологічних властивостей крові та маси тіла.

**Ключові слова:** інсульт, метаболічний синдром, енцефалопатія.

**Р**изик виникнення інсульту у хворих з гіперглікемією, артеріальною гіпертензією і дисліпідемією значно вищий, ніж у хворих, які не мають поєднання цих факторів.

Вплив метаболічного синдрому (МС) на патогенез серцево-судинної патології детально вивчено в спеціальних дослідженнях. Останнім часом з'являється дедалі більше повідомлень про те, що причиною розвитку не лише інфаркту міокарда, а й різних підтипів інсульту в людей молодого і середнього віку є МС.

Класичні критерії МС: артеріальна гіпертензія (систолический артеріальний тиск понад 140 мм рт. ст.,

діастолічний — понад 90 мм рт. ст.), ознаки абдомінального ожиріння з відношенням обводу талії до обводу стегон понад 0,9 для чоловіків і понад 0,85 для жінок; гіпертригліцеридемія понад 1,7 ммоль/л і/або зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) до 0,9 ммоль/л у чоловіків і до 1,0 ммоль/л у жінок, порушення толерантності до глюкози (підвищений рівень глюкози в крові натще понад 5,6 ммоль/л). Згідно з рекомендаціями ВОЗ (1998) до компонентів МС належать: вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія, порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет 2 типу, арте-

ріальна гіпертензія, дисліпідемія, порушення гомостазу, гіперурикемія, мікроальбумінурія. В 1999 р. робочою групою ВООЗ були прийняті рекомендації, згідно з якими наявність ІР або цукрового діабету, а також двох з наведених вище критеріїв дає підстави встановити діагноз МС.

Ожиріння асоціюється з такими захворюваннями, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця (ІХС), дисліпідемія. Відомо, що ІР та збільшення маси тіла — це чинники ризику розвитку атеросклерозу, цукрового діабету та інших серцево-судинних захворювань. Тривалість життя прямо пропорційна масі тіла: підвищена летальність асоціюється зі збільшенням маси тіла і, насамперед, зумовлена серцево-судинними захворюваннями [9]. За даними Фремінгемського дослідження, встановлено, що частота серцево-судинних захворювань підвищується при збільшенні маси тіла як у чоловіків, так і у жінок. Цю тенденцію виявлено щодо частоти ІХС, інфаркту міокарда, раптової смерті та мозкового інсульту.

В основі патогенезу дисліпідемії при МС лежить ІР, яка спричиняє посилення ліполізу і звільнення великої кількості вільних або неестерифікованих жирних кислот з жирової тканини в портальну вену. В поєднанні з підвищеним вмістом глюкози в крові це створює додаткову кількість субстрату для синтезу тригліцеридів (ТГ) у печінці.

Синтезується велика кількість аполіпропротеїну В та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які містять ТГ. На ЛПДНЩ у кров'яному руслі діє фермент ліпопротеїніпаза. При цьому утворюються частки ліпопротеїнів проміжної щільності, а після дії на них печінкової тригліцеридліпази — частки ліпопротеїнів низької щільності. Активність ліпопротеїніпази контролюється вмістом інсуліну, який затримує виведення ЛПДНЩ з кровотоку. Дефект функції ліпопротеїнів виявляється також зменшенням вмісту ХС ЛПВЩ [3]. Частки ЛПВЩ утворюються при трансформації ліпідів і аполіпідів у циркулюючих ЛПДНЩ у процесі їх гідролізу ліпопротеїніпазою. Зменшена швидкість розпаду ЛПДНЩ за ІР може бути однією з причин зменшення утворення ЛПВЩ.

За даними низки досліджень, рівні ТГ і загального холестерину (ХС) є незалежними чинниками ризику судинних захворювань у хворих з МС, а при їх поєднанні ризик серцево-судинних ускладнень ще більше зростає [12]. Рівні ТГ і ХС ЛПВЩ мають більшу прогностичну значущість при МС, ніж в осіб з нормальною толерантністю до глюкози. У пацієнтів з ІР виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем глюкози в крові і вмістом ТГ [13]. З іншого боку, встановлено чіткий кореляційний зв'язок між ступенем розвитку вісцеральної жирової тканини та обводом талії. Вісцеральній жировій тканині, яка має площу 130 см<sup>2</sup> як у чоловіків, так і у жінок віком до 40 років, відповідає обвід талії 100 см, у

віці 40—60 років — 90 см. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, має ширшу мережу капілярів та безпосередньо сполучається з портальною системою. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність  $\beta$ -адренорецепторів (особливо  $\beta_3$ -типу), кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно низьку щільність  $\alpha_2$ -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Ці особливості зумовлюють високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку — до антиліполітичної дії інсуліну (особливо в постпрандіальний період), що забезпечує чутливість до гормональних змін, які часто супроводжують абдомінальне ожиріння.

В умовах ІР розвивається дисфункція ендотелію судин. При цьому підвищується секреція вазоконстрикторів (ендотеліну, тромбоксану) і знижується секреція вазодилаторів (оксиду азоту і простагліцину), що призводить до розвитку артеріальної гіпертензії.

Гіперінсулінемія, діючи на гіпоталамічні ядра, підвищує активацію симпатичної нервової системи і знижує активність парасимпатичної, що спричиняє збільшення серцевого викиду, частоти серцевих скорочень, зменшує варіабельність серцевого ритму. Це призводить до підвищення загального периферичного судинного опору.

Інсулін, зв'язуючись з периферичними рецепторами в ділянці гіпоталамічних ядер, спричиняє підвищену секрецію кортикотропін-релізінг-гормону, який запускає каскад ендокринних порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі. Це призводить до підвищення активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Гіперінсулінемія спричиняє затримку натрію нирками і розвиток гіперволемії.

Інсулін як мітогенний чинник посилює проліферацію гладеньком'язових клітин судин, звужуючи їх. Це ще більше підвищує загальний периферичний опір.

При ожирінні адипоцити вісцеральної жирової тканини в надлишковій кількості синтезують гормонально активні речовини: лептин, вільні жирні кислоти, фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , інсуліноподібний фактор росту, інгібітор активатора плазміногену (ІАП-1), ангіотензиноген, ангіотензин II, інтерлейкіни, простагландини, естрогени.

За ІР знижується активність фібринолітичної системи за рахунок підвищеного вмісту в крові ІАП-1, який синтезується в ендотелії, адипоцитах, печінці, клітинах м'язової тканини і вивільняється з тромбоцитів. Це створює передумови для виникнення тромбозу і призводить до ремоделювання судин, утворення атеросклеротичних бляшок. Гіперглікемія, гіперінсулінемія, артеріальна гіпертензія, порушення фібринолізу зумовлюють ранній розвиток атеросклерозу.

МС найчастіше вперше виявляють у людей найбільш соціально активного віку (35—40 років). У

них посилюються коморбідні метаболічним порушення особистості, зниження фізичної активності поєднується з прогресуючими змінами психологічного стану, блокуються актуальні потреби і плани, домінує тривожна оцінка перспективи, підвищується загроза еволюційних стресорних дій від короткочасних, які виконують роль тригерних чинників, до хронічних, які своєю чергою сприяють розвитку і стійкій фіксації порушень психосоматичних та соматопсихічних взаємозв'язків [1]. Проспективні дослідження показали, що протягом 10 років після дебюту цукрового діабету у 48 % молодих людей розвиваються психічні розлади, які асоціюються з несприятливим результатом захворювання [7, 8, 14]. Нині визнається наявність біологічного субстрату, спільного для депресії та інсулінозалежності цукрового діабету. Відомо, що у разі депресії виявляють ознаки гіперреактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з посиленням синтезу кортизолу, збільшенням гіпофіза та наднирників, а також кількості нейронів, які секретують кортикотропін-релізінг-гормон. Концентрація кортизолу в плазмі таких хворих прямо корелює з тяжкістю депресії. Хронічна гіперкортизолемія призводить до формування ІР, артеріальної гіпертензії, гіперпродукції стероїдів, гіперглікемії, гіперхолестеринемії, які підвищують ризик серцево-судинних ускладнень [6, 10].

**Мета дослідження** — вивчити вплив метаболічного синдрому на виникнення та перебіг гострих порушень мозкового кровообігу.

### Матеріали і методи

Обстежено 102 хворих з ГПМК віком від 40 до 68 років, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні МКЛ № 9 м. Києва. Хворі були розподілені на дві групи. Основна група — 88 пацієнтів з ГПМК та МС (38 чоловіків і 50 жінок): 28 — з транзиторними ішемічними атаками (перебували у відділенні з першої доби захворювання), 40 — з гострим ішемічним (кардіоемболічним) інсультом (з 1-ї до 10-ї доби пацієнти перебували на лікуванні в палаті інтенсивної терапії або реанімаційному відділенні КМКЛ № 9), 18 — після перенесеного ГПМК (кардіоемболічний інсульт — у 16 і атеротромботичний — у 2), 2 — з ішемічним інсультом з геморагічною трансформацією. Контрольну групу становили 14 хворих з ГПМК (кардіоемболічний і атеротромботичний інсульт) без надлишкової маси тіла, цукрового діабету та порушення толерантності до глюкози.

Проведено клініко-неврологічне обстеження (скарги, анамнез, неврологічний статус, ступінь неврологічних розладів оцінювали за допомогою шкали NIHSS при первинному огляді та на 7-му добу, частота і характер ускладнень у гострий період), визначення типу інсульту (кардіоемболічний, атеротромботичний), обстеження серцево-судинної

системи, вимірювання АТ, ЕКГ, дослідження рівня глюкози в крові, загального ХС та ХС ЛПВЩ, розрахунок індексу НОМА для визначення ІР, розрахунок відношення обводу талії до обводу стегон, визначення індексу маси тіла (ІМТ).

Рівні загального ХС, ХС ЛПВЩ і ТГ визначали ферментативним методом, а ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і ХС ЛПДНЩ розраховували за загальноприйнятою методикою. Усім пацієнтам проводили 2-годинний пероральний глюкозотолерантний тест (ГТТ) з одночасною реєстрацією рівня імунореактивного інсуліну натще, через 60 і 120 хв після прийому 75 мл глюкози. Для визначення ІР застосовували індекс НОМА, який розраховували за формулою: індекс НОМА = глюкоза крові натще (ммоль/л) × інсулін натще (мкОд/л) / 22,5. Критерієм ІР вважали значення індексу НОМА 3,0 і більше.

Усім хворим провели магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку та встановили розмір ішемічного вогнища, кількість кіст, розмір бокових шлуночків, конвексимальних борозен. При оцінці розміру вогнища ураження застосовували класифікацію НДІ неврології РАМН [2]: лакунарні вогнища (до 10 мм), дрібні (10—15 мм), середні (10—50 мм), великі (понад 50 мм).

Хворим також проведено додаткові обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення гемокоагуляційних показників крові, рівня С-реактивного білка, білірубину, АЛТ, АСТ, ультразвукове обстеження екстракраніальних судин та ін.

Дослідження когнітивних функцій виконували за допомогою тесту Mini Mental State Examination (MMSE). Для скринінгу депресії застосовували Госпітальну шкалу тривоги та депресії, збірник питань депресії (дослідження проводили на 10-ту добу перебування хворих у стаціонарі). У хворих виявляли основні та додаткові симптоми депресії.

Основні діагностичні критерії депресивного епізоду:

- зниження настрою порівняно з властивою пацієнту нормою, яке щоденно превалює впродовж більшої частини доби (незалежно від ситуації);
  - чітке зниження інтересів або задоволення від діяльності, яка зазвичай пов'язана з позитивними емоціями;
  - зниження енергії і підвищена стомлюваність.
- Додаткові симптоми депресивного епізоду:
- знижена здатність до зосередження;
  - знижена самооцінка і відчуття невпевненості в собі;
  - комплекс вини (навіть при легких депресіях);
  - песимістичне бачення майбутнього;
  - наміри та дії, які стосуються завдання собі шкоди або самогубства;
  - порушення сну у вигляді ранніх пробуджень (навіть на дві години раніше, ніж звичайно);
  - порушення апетиту і зниження маси тіла (навіть на 5 % від початкового);

Т а б л и ц я 1

## Основні клінічні характеристики обстежуваних пацієнтів

Показник	Без МС	З МС	p
Вік хворих, роки	61,6 ± 5,8	51,8 ± 5,8	0,767
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2 ± 3	30,2 ± 4,4	< 0,001
Курці, %	31,5	24,1	0,108
Тривалість куріння, роки	15,9 ± 7,75	5,95 ± 13,3	0,261
Алкоголь, г/тиждень	75,1 ± 15,9	103,7 ± 181,4	0,024
Глюкоза крові, ммоль/л	4,54 ± 0,44	4,87 ± 0,57	< 0,001
Загальний ХС, ммоль/л	5,77 ± 1,0	6,14 ± 0,98	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,92 ± 0,95	4,10 ± 0,94	0,079
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 ± 0,28	1,0 ± 0,20	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,15 ± 0,57	2,35 ± 1,35	< 0,001
Фібриноген, г/л	2,95 ± 0,56	3,02 ± 0,51	0,183
Систолічний АТ, мм рт. ст.	132,0 ± 15,8	139,1 ± 12,4	< 0,001
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	87,8 ± 10,2	94,8 ± 8,7	< 0,001

• зниження або повна відсутність статевого потягу;

• вегетативні розлади — закрепи, аменорея, сухість шкіри та слизових оболонок, відчуття тяжкості у грудях тощо.

Для визначення важкого депресивного епізоду в клінічній симптоматиці хворого три перші основні прояви депресії мають поєднуватися не менш ніж з чотирма додатковими симптомами. Для визначення діагнозу депресивного епізоду середньої тяжкості необхідна наявність двох основних і трьох додаткових симптомів. Для легкого депресивного епізоду достатньо наявності двох основних і двох додаткових симптомів. Для підтвердження діагнозу депресії необхідно, щоб тривалість її виявів становила не менш ніж два тижні.

Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою прикладної програми Statistica. Результати наведено у вигляді середніх арифметичних значень і похибки середньої величини ( $M \pm m$ ). Вірогідність відмінностей показників оцінювали за t-критерієм Стюдента.

## Результати та обговорення

Клінічні характеристики хворих обох груп наведено в табл. 1.

Усі пацієнти основної групи протягом 1—20 років страждали на артеріальну гіпертензію, тривалість цукрового діабету або порушеної толерантності до глюкози становила від декількох місяців до 15 років. Атерогенну дисліпопротеїнемію у 76 (86,36 %) хворих було визначено вперше. У контрольній групі на артеріальну гіпертензію страждали 12 хворих, у 2 підвищення АТ раніше не визначали. Середній вік пацієнтів був більшим у контрольній групі. Таким чином, можна припустити, що МС може бути причиною розвитку інсульту у хворих середнього віку.

Більш виражене порушення ліпідного обміну реєстрували в осіб з ознаками МС.

Аналіз неврологічних порушень показав, що у хворих в обох групах переважали пірамідний, вестибуло-атактичний, лікворно-гіпертензивний синдроми (табл. 2).

Психопатологічний синдром у вигляді когнітивних порушень (легких та помірних) виявлявся зниженням пам'яті, в тому числі професійної, порушенням уваги, уповільненням психічних процесів, а також обмеженням здатності до планування і контролю. Для уточнення вираженості когнітивних функцій всім хворим проведено тестування за допомогою шкали MMSE. Середній загальний бал в основній групі становив  $23,9 \pm 3,1$ , що відповідало помірним когнітивним порушенням і деменції легкого ступеня вираженості; в контрольній —  $25,4 \pm 3,4$ , що відповідало легким та помірним когнітивним порушенням. Емоційно-особові розлади виявлялися емоційною лабільністю, депресією, зниженням критики. У хворих обох груп виявлено депресивні розлади, але тяжкість депресивних епізодів у хворих, які

Т а б л и ц я 2

## Основні неврологічні синдроми, виявлені у пацієнтів

Синдром	Основна група	Контрольна група
Психопатологічний (когнітивні порушення, депресія тощо)	76 (86,36 %)	8 (57,14 %)
Пірамідний	79 (89,7 %)	12 (85,7 %)
Вестибуло-атактичний	21 (23,86 %)	7 (50 %)
Лікворно-гіпертензивний	34 (38,6 %)	13 (92,8 %)

не мали ознак МС, була середнього (у 7 (50 %) осіб) і легкого (у 7 (50 %)) ступеня, а у хворих з МС виявлено тяжкі (8 (9,09 %)), середньої тяжкості (у 52 (65,9 %)) та легкі (у 28 (31,8 %)) депресивні епізоди. У більшості випадків у загальносоматичній клініці депресію своєчасно не діагностують і не лікують. Це призводить до поширення маскованих депресій, за яких класичні депресивні вияви (зниження настрою, психомоторні розлади, комплекс вини, гріха, неповноцінності тощо) слабко виражені, а іноді не визначаються зовсім. Крім того, лише незначна кількість хворих з депресією повідомляють лікаря про психологічні ознаки цього захворювання, переважно звертають увагу лише на скарги соматичного характеру. Все це знижує вірогідність виявлення депресивного розладу.

Під час первинного огляду в основній групі середня оцінка неврологічних порушень становила ( $19 \pm 0,4$ ) бала, контрольній — ( $14 \pm 0,2$ ) бала. Це свідчило про те, що ішемічний інсульт у хворих з МС перебігав тяжче. Однак на 7-му добу спостереження ступінь неврологічних розладів став майже однаковим: ( $12,3 \pm 0,3$ ) бала — в основній групі та ( $11,7 \pm 0,2$ ) бала — у контрольній.

За даними МРТ, у 78 (88,7 %) хворих основної групи визначали вогнища ураження, які локалізувалися переважно в кірково-підкіркових ділянках мозку обох півкуль мозку з незначним переважанням у правій. За розміром вогнища були різні: великі — у 18 (20,45 %) випадках, середні — у 32 (36,36 %), поодинокі дрібні — у 9 (10,22 %), множинні дрібні вогнища (два лакунарних вогнища і більше) — у 19 (21,59 %). Лакунарні дрібні вогнища локалізувалися в базальних гангліях (28 (31,8 %)), підкірковій білій речовині (51 (57,9 %)), стовбурі мозку (4 (4,5 %)) та в інших відділах мозку (5 (5,6 %)). У 79 хворих основної групи спостерігали дифузні зміни щільності речовини мозку у вигляді білатерально перивентрикулярно розташованих ділянок зниженої щільності — лейкоареоз. Крім того, у хворих обох груп виявлено помірне розширення шлуночків і субарахноїдальних просторів великих півкуль мозку та мозочка. Більш вираженим це розширення було у хворих основної групи, а в 22 (25 %) випадках відзначено поєднання розширення шлуночків і субарахноїдальних просторів. У контрольній групі в 11 хворих виявлено середні (у 6) та дрібні (у 5) вогнища. Ознаки лейкоареозу зафіксовано у 4 хворих. Це свідчить про збільшення кількості «німих» інфарктів у хворих з МС.

Серед хворих з явищами дрібних множинних вогнищ і лейкоареозу виявлено різного ступеня вираженості порушення когнітивних функцій. Наявність лакунарних інфарктів і лейкоареозу на томограмі корелювала з прогресуючими когнітивними порушеннями хворих основної групи. Особливо це стосувалося хворих, які потрапили в неврологічне відділення з діагнозом «транзиторна ішемічна

атака» і в анамнезі не мали епізодів ГПМК, а під час МРТ було виявлено лише лакунарні інфаркти та лейкоареоз. Когнітивний дефіцит при МС розвивався і прогресував швидше і мав у цілому більш виражений характер.

Дослідження серцево-судинної системи у хворих основної групи виявило ознаки гіпертонічної хвороби, ІХС, атеросклеротичного коронарокардіосклерозу. Всі хворі страждали на фібриляцію передсердь (постійна або пароксизмальна форма). У 3 хворих в анамнезі був інфаркт міокарда. У пацієнтів контрольної групи реєстрували ознаки гіпертонічної хвороби, ІХС, атеросклеротичного коронарокардіосклерозу, миготливу аритмію.

У 3 хворих, які в минулому перенесли інфаркт міокарда, клінічний перебіг ішемічних інсультів був тяжким, у 2 випадках відбулася геморагічна трансформація.

Аналіз добового вимірювання АТ виявив стійке підвищення АТ протягом доби (цифри АТ варіювали від 150/90 до 220/120 мм рт. ст.), а також нічні та ранкові підйоми АТ у 86 (97,7 %) хворих основної групи та у 8 (57,2 %) — контрольної. Перебіг артеріальної гіпертензії у хворих основної групи ускладнювався розвитком гіпертонічного кризу (у 75 % хворих), тоді як у хворих контрольної групи ускладнень артеріальної гіпертензії не було.

Усі хворі основної групи страждали на абдомінальне ожиріння, відношення обводу талії до обводу стегон — від 0,9 до 1,3. Серед хворих контрольної групи переважали пацієнти з нормальною масою тіла, лише 2 жінки мали індекс співвідношення обводу талії до обводу стегон понад 0,9.

При проведенні дуплексного дослідження сонних артерій виявлено атеросклеротичне ураження у вигляді потовщення комплексу інтима — медіа, втрату здатності судинної стінки диференціюватися на шари, наявність атеросклеротичних бляшок у просвіті судин. Товщина комплексу інтима — медіа в правій загальній сонній артерії становила ( $1,55 \pm 0,21$ ) мм, у лівій загальній сонній артерії — ( $1,56 \pm 0,39$ ) мм. Практично в усіх хворих обох груп відзначено атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, переважно гетерогенної структури (у 72 % випадках). Суттєвих відмінностей щодо товщини комплексу інтима — медіа та характеру атеросклеротичних бляшок між групами не встановлено, але в основній групі явища стенозу були більш вираженими. Стеноз діаметра судини до 30 % спостерігали у 3 хворих основної групи та у 6 — контрольної, стеноз від 30 до 70 % — відповідно у 21 та 4, від 70 до 99 % — у 8 хворих основної групи, у пацієнтів контрольної групи таких змін не виявлено. Таким чином, ризик розвитку інсульту у хворих з МС значно вищий.

Дослідження стану вуглеводного обміну у хворих основної групи, які мали МС, виявило достовірно вищий рівень глюкози натще ( $6,9 \pm 0,2$ ) ммоль/л),

ніж у контрольній групі ( $5,1 \pm 0,2$ ) ммоль/л), а також на 60-й та 120-й хвилині. Індекс НОМА відповідно був вищим у хворих з ознаками МС ( $3,9 \pm 0,1$ ), ніж у пацієнтів контрольної групи ( $1,9 \pm 0,1$ ).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження визначено основні особливості клінічного перебігу ГПМК у хворих з МС порівняно з мозковими інсультами у хворих без ознак МС — більш швидке прогресування неврологічних порушень, розвиток когнітивної недостатності, поєднання з ураженням серця, нирок. ГПМК передують хронічна ішемія мозку, зумовлена мікроангіопатією — ураженням дрібних мозкових артерій. Тривалий малосимптомний перебіг артеріальної гіпертензії призводить до ураження глибоких структур головного мозку та невідповідності між відсутністю гострих епізодів порушення мозкового кровообігу і численними ішемічними вогнищами, які виявляють під час комп'ютерної томографії і МРТ. Патологічні процеси, які розвиваються в судинах та мозковій тканині при тривалій артеріальній гіпертензії, виявляються лейкоареозом — дифузними симетричними дрібновогнищевими перивентрикулярними змінами білої речовини. Лейкоареоз і лакунарний інфаркт виявляли переважно у хворих з МС. Таке безсимптомне захворювання тривалістю 7—10 років передувало розвитку інсульту на відміну від хворих без ознак МС. Стійке тривале неконтрольоване підвищення АТ, нічні та ранкові підйоми АТ, прогресуюче пору-

шення вуглеводного обміну у хворих з МС, найімовірніше, спричинило розвиток ГПМК.

Отримані дані свідчать, що МС можна розглядати як предиктор несприятливих наслідків ішемічного інсульту через більш швидкий розвиток ознак атеросклерозу у хворих з МС порівняно з хворими, які перенесли ГПМК, але не мали ознак МС. Тривалий час церебральні зміни не виявляються при звичайному огляді, але можна стверджувати, що цей період значно коротший, ніж у хворих з церебральною дисциркуляцією, які мали менші відхилення від норми показників артеріального тиску, вмісту глюкози в крові, ліпідограми, реологічних властивостей крові та маси тіла. Це дає підставу для розробки основних напрямів профілактики та лікування хворих з МС. Комплекс профілактичних і лікувальних заходів при МС має включати модифікацію способу життя і, насамперед, нормалізацію маси тіла (зміна режиму харчування, обмеження вживання окремих продуктів, оптимальна фізична активність), а також медикаментозне лікування ожиріння, порушень вуглеводного обміну, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, депресії. Лікування ГПМК на тлі МС має бути спрямоване на запобігання повторним церебральним інсультам і включати корекцію артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, контроль рівня цукру в крові, лікування супутніх соматичних захворювань і психічних розладів.

## Література

1. Задіонченко В.С. Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска // Кардиология.— 2002.— Т. 42, № 9.— С. 15—19.
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине.— М.: Олма Медиа Групп, 2007.— 320 с.
3. Appel S., Rufenacht T. et al. Lack of interaction between fluvastatin and oral hypoglycemia agents in healthy subjects and in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.*— 1995.— Vol. 76.— P. 29A—32A.
4. Austin M.A., Hokanson J.E., Edwards K.L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— Vol. 81.— P. 7B—12B.
5. Black D., Bakker-Arkema R., Nawrocki J. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor // *Arch. Intern. Med.*— 1998.— Vol. 158.— P. 577—584.
6. Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: A review of possible mechanisms // *Ann. Behav. Med.*— 1995.— Vol. 17.— P. 142—149.
7. Coodnick P.J., Henry J.H., Buki V.M. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus // *J. Clin. Psychiatry.*— 1995.— Vol. 56 (4).— P. 128—136.
8. Coodnick P.J., Kumar A., Henry J.H. et al. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus // *Psychopharmacol. Bull.*— 1997.— Vol. 33 (2).— P. 261—264.
9. Goldschmidt M.G., Barret-Conner E., Edelstein S.L. et al. Dyslipidaemia and ischaemic heart disease mortality among men and women with diabetes // *Circulation.*— 1994.— Vol. 89.— P. 991—997.
10. Manuck S., Olsson G., Hjemdahl P., Rehnqvist N. Does cardiovascular reactivity to mental stress have prognostic value in postinfarction patient? A pilot study // *Psychosom. Med.*— 1992.— Vol. 54.— P. 102—108.
11. Purnell J., Brunzell J. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome // *Curr. Opin. Lipidol.*— 1997.— Vol. 8 (1).— P. 17—22.
12. Rackley C.E. Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease // *Clin. Cardiol.*— 1996.— Vol. 19.— P. 683—689.
13. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— Vol. 81.— P. 66B—69B.
14. Sunita M. et al. Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Pediatrics.*— 2005.— Vol. 115.— P. 1315—1319.

Т.І. НАСОНОВА, Т.В. КОЛОСОВА, Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО, В.Ю. КРЫЛОВА

## Метаболический синдром у больных с острым нарушением мозгового кровообращения

**Цель** — изучить влияние метаболического синдрома (МС) на возникновение и течение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

**Материалы и методы.** Обследовано 102 больных в возрасте от 40 до 68 лет с ОНМК, которые находились на лечении в неврологическом отделении ГКБ № 9 г. Киева. Основную группу составили 88 пациентов с ОНМК и МС, контрольную — 14 больных с ОНМК (кардиоэмболический и атеротромботический инсульт) без избыточной массы тела, сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе. Выполнено клинико-неврологическое обследование. Степень неврологических расстройств оценивали с помощью шкалы NIHSS. Также проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для определения размера ишемического очага, количества кист, размеров боковых желудочков, конвекситальных борозд.

**Результаты.** Определены основные клинико-неврологические синдромы у больных с церебральным инсультом и МС. Установлено, что чаще всего встречаются пирамидный, вестибуло-атактический и психопатологический синдромы. Когнитивные изменения и депрессивные эпизоды имели легкую и умеренную степень тяжести. В большинстве случаев на томограмме, кроме главного очага, наблюдали лейкоареоз и лакунарные инфаркты, что свидетельствовало о бессимптомном ходе дисциркуляторной энцефалопатии у больных с МС. Такое бессимптомное течение на протяжении 7—10 лет предшествовало развитию инсульта в отличие от больных без признаков МС. Обнаружены признаки инсулинорезистентности, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, ожирение. Инсульт у больных с МС часто сочетался с поражением сердца, почек и сопровождался более быстрым прогрессированием неврологических изменений и развитием когнитивного дефицита.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что МС можно рассматривать как предиктор неблагоприятных последствий ишемического инсульта в результате более быстрого развития признаков атеросклероза у больных с МС по сравнению с больными, которые перенесли ОНМК, но не имели признаков МС. Длительное время церебральные изменения не обнаруживают при обычном осмотре, но можно утверждать, что этот период значительно более короткий, чем у больных с церебральной дисциркуляцией, которые имеют меньшие отклонения от нормы показателей артериального давления, уровня глюкозы в крови, липидограммы, реологических свойств крови и массы тела.

**Ключевые слова:** инсульт, метаболический синдром, энцефалопатия.

T.I. NASONOVA, T.V. KOLOSOVA, Yu.I. GOLOVCHENKO, V.Yu. KRYLOVA

## Metabolic syndrome at patients with acute cerebral circulation disorders

**Objective** – to study the metabolic syndrome (MS) influence on appearing and course of acute cerebral circulation disorders (ACCD).

**Methods and subjects.** 102 patients aged from 40 till 68 years with acute stroke have been examined, they were treated in the neurological department of Kyiv hospital #9. The main group comprised 88 patients with ACCD and MS, control group – 14 patients with ACCD (cardioembolic and atherothrombotic strokes) without overweight, diabetes and glucose tolerance disorders. Clinical and neurologic examinations were performed. The degree of neurologic disorders was estimated by means of NIHSS scale. MRI of brain was used to determine ischemic focus size, cysts number, lateral ventricle and convexus groove size.

**Results.** Principal neurological syndromes have been found out in patients with metabolic syndrome. Pyramidal, vestibular–ataxic and psychopathological syndromes prevailed. Cognitive impairments had mild and moderate degree of manifestation. On MRI there were leucoareosis and lacunar infarctions, which often are evidences of asymptomatic course of discirculatory encephalopathy patients with metabolic disorders. Such asymptomatic course during 7–10 years was a stroke predictor comparing with patients without metabolic disorders. Stroke in patients with metabolic disorders often is combined with kidney and heart affection and accompanied by quicker progressing of neurological disorders evolution of cognitive impairments.

**Conclusions.** The achieved data evidence that MS can be a stroke predictor at patients with MS and atherosclerosis manifestations comparing with patients presented with stroke consequences but without MS. Cerebral changes can not be found for a long time under the usual examination. But we can state that this period is much shorter comparing with patients after stroke without MS, normal pressure, less deviation of glucose level in blood, of lipido-gram data, of rheological blood property and of body mass.

**Key words:** stroke, metabolic syndrome, encephalopathy.



Л.Т. МАКСИМЧУК

Івано-Франківський національний медичний  
університет

## Ефективність впливу блокаторів кальцієвих каналів пролонгованої дії на центральну та церебральну гемодинаміку при ішемічному інсульті

**Мета** — поліпшити ефективність і безпечність медикаментозного впливу на стан центральної та церебральної гемодинаміки при ішемічному інсульті.

**Матеріали і методи.** Обстежено 76 хворих у гострий період ішемічного інсульту з артеріальною гіпертензією, 37 з них отримували блокатор кальцієвих каналів пролонгованої дії Тіазак. На 1-шу—2-гу та на 18—19-ту добу інсульту хворим проводили транскраніальну доплерографію (Multigon 500 M) та визначали ступінь порушень неврологічних функцій. За отриманими показниками оцінювали ефективність впливу блокатора кальцієвих каналів на центральну та церебральну гемодинаміку.

**Результати.** Застосування ділтіазему пролонгованої дії не спричинює ускладнень серцевої патології у хворих з ішемічним інсультом та артеріальною гіпертензією. Після лікування цільового рівня артеріального тиску (менше ніж 140/90 мм рт. ст.) досягнуто у 91,7 % пацієнтів. Показники лінійної систолічної швидкості кровотоку та циркуляторного опору переважно знижувалися.

**Висновки.** Застосування ділтіазему пролонгованої дії сприяє достовірному зниженню систолічного та діастолічного артеріального тиску і дає змогу досягти його цільового рівня упродовж 3 тиж перебування в стаціонарі більш ніж у 90 % хворих. Під впливом лікування показники церебральної гемодинаміки наближаються до рівня здорових осіб, максимальний ефект препарату виявлено в осіб з початково високими показниками лінійної систолічної швидкості кровотоку.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія, церебральна гемодинаміка, блокатори кальцієвих каналів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливим чинником розвитку патологічних змін у судинах головного мозку та часто спричиняє найскладніший варіант судинної патології — мозковий інсульт. За статистичними даними, в Україні на АГ хворіють близько 16 млн осіб, а найчастішою причиною смерті хворих на гіпертонічну хворобу (у більш ніж 75 % випадків) стає геморагічний або ішемічний інсульт [1]. У виникненні інсульту при АГ відіграє роль безпосередній вплив високого артеріального тиску (АТ) на судинну стінку, що призводить до розвитку стенозування та обтурації артерій і прискорення розвитку атеросклерозу з утворенням «нестабільних» атеросклеротичних бляшок. Крім того, при персистенції АГ у гострий період інсульту спільність патогенетич-

них механізмів обох захворювань — посилення процесів перекисного окиснення, активація ренін-ангіотензинової і симпатoadреналової систем, порушення реологічних властивостей крові, ендотеліальна дисфункція — зумовлює сповільнене відновлення мозкового кровотоку та неврологічних функцій [5]. Попри очевидність впливу АГ на розвиток мозкових катастроф, АГ належить до групи факторів ризику інсульту, які можна коригувати.

У гострий період ішемічного інсульту не рекомендується антигіпертензивна терапія за винятком випадків дуже високого АТ (систолічний — понад 200 мм рт. ст., діастолічний — понад 120 мм рт. ст.) [9]. У перші дні інсульту внаслідок порушеної авторегуляції мозкового кровотоку не відбувається

адекватного розширення артерій мозку і знижується перфузійний тиск в ішемізованих тканинах, що може призвести до додаткової загибелі клітин у зоні ішемічної пенумбри. Через 5—7 діб з моменту розвитку інсульту зменшується ризик ускладнень антигіпертензивної терапії, і, якщо не спостерігається природного зниження АТ, то показано використання засобів для поступової його оптимізації [7].

Серед антигіпертензивних препаратів першої лінії, рекомендованих Європейським товариством кардіологів (ESC, 2007), важливе місце посідають антагоністи кальцію (АК), що зумовлено їхньою високою клінічною ефективністю та відсутністю побічних ефектів, які обмежують використання засобів інших груп [2, 3]. За даними багатьох досліджень, результатом призначення АК при ішемічному інсульті є поліпшення регіонарного кровотоку, відновлення васкуляризації ішемізованої зони і зниження ступеня гіпоксичного ураження сусідніх ділянок за рахунок зменшення судинного опору та ангіоспазму [8]. Крім того, завдяки антиангінальному й антиаритмічному впливу АК особливо показані при ішемічному інсульті з АГ та серцевою патологією [2, 4].

**Мета дослідження** — поліпшити ефективність та безпечність медикаментозного впливу на стан центральної та церебральної гемодинаміки при ішемічному інсульті.

### Матеріали і методи

Обстежено 76 хворих у гострий період ішемічного інсульту, у яких після розвитку гострого порушення мозкового кровообігу виявлено м'яку або помірну АГ. У дослідження залучали лише хворих, у яких АГ було зафіксовано як самостійне захворювання ще до виникнення інсульту.

На 1-шу—2-гу та на 18—19-ту добу інсульту всім хворим проведено ультразвукову транскраніальну доплерографію [6] на апараті Multigon 500 M та визначено ступінь порушень неврологічних функцій за шкалою Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health, США; Liden та співавт., 1994). У 37 хворих (1-ша група), поряд зі стандартною терапією ішемічного інсульту, як антигіпертензивний засіб застосовували блокатор кальцієвих каналів — дилтіазем пролонгованої дії (Тіазак) по 180 мг на добу всередину, починаючи з 3—4-ї доби і протягом 3 тиж лікування в стаціонарі. У 4 хворих цієї групи реєстрували інфаркт міокарда в анамнезі, у 5 — супутню стенокардію, у 3 — діабетичну нефропатію, у 4 — миготливу аритмію. Контрольну групу (2-га група) становили 39 осіб, які отримували традиційну терапію ішемічного інсульту та антигіпертензивний препарат еналаприл.

### Результати та обговорення

Після проведеного лікування у жодного хворого 1-ї групи не виявлено ознак ускладнення супутньої серцевої патології за даними клінічного огляду,

ЕКГ та ехокардіоскопії; динаміка середнього АТ та частоти серцевих скорочень у всіх хворих була позитивною. Починаючи з 8-ї доби прийому дилтіазему пролонгованої дії, відзначали достовірне зниження рівня АТ. На 18—19-ту добу дослідження рівень систолічного АТ знизився в середньому на 30 мм рт. ст., а діастолічного — на 19 мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Спостерігали недостовірне підвищення частоти серцевих скорочень на 3 за 1 хв. Під впливом терапії пролонгованим дилтіаземом цільового АТ (менше ніж 140/90 мм рт. ст.) досягнуто у 91,7 % пацієнтів 1-ї групи. У контрольній групі таке зниження АТ виявлено у 88,4 % хворих. Таким чином, у осіб з м'якою та помірною АГ Тіазак виявив високий антигіпертензивний ефект та мав позитивний і безпечний вплив на серцеву патологію.

Ішемічні інсульти характеризуються достовірним зниженням лінійної систолічної швидкості кровотоку (ЛСШК) порівняно з показниками здорових осіб у середньомозковій артерії (СМА) та недостовірним її зниженням чи рідше зростанням — у решті досліджуваних судин без розвитку міжпівкульної асиметрії. Серед варіантів порушень церебральної гемодинаміки у 13,1 % хворих виявлено достовірне підвищення ЛСШК в СМА порівняно зі здоровими особами. Зафіксоване вже в перші доби захворювання значне підвищення ЛСШК супроводжувалося повільним регресом неврологічної симптоматики (в частині випадків регресу не було), іноді — рецидивуючим перебігом гострого періоду інсульту. Однак у більшості хворих (68,19 %) спостерігали зниження швидкості кровотоку в басейні ураження як при півкульних, так і при вертебробазиллярних інсультах, у них клінічно переважав тяжкий, рідше — помірний ступінь неврологічного дефіциту та перебіг з повільним регресом симптоматики або без нього. У разі легких інсультів неврологічна симптоматика зберігалася впродовж усього періоду лікування.

У групі хворих, пролікованих із застосуванням дилтіазему, ЛСШК у середньому несуттєво знижувалася. Однак такий ефект дилтіазему можна вважати позитивним у хворих з початково підвищеною швидкістю кровотоку; зниження середнього показника ЛСШК відбувалося переважно за рахунок її зниження у таких осіб (таблиця).

У хворих, в яких до початку лікування ЛСШК відповідала віковій нормі чи була нижчою за показники здорових осіб, дилтіазем не спричиняв зниження швидкості кровотоку або навіть сприяв її підвищенню. Застосування дилтіазему зумовило зростання частки осіб з показниками циркуляторного опору в межах норми: 70,6 % хворих з півкульними та 50 % з вертебробазиллярними інсультами, у 2-й групі — 24 та 40 % відповідно.

### Висновки

Застосування дилтіазему пролонгованої дії для лікування артеріальної гіпертензії у хворих з іше-

## Т а б л и ц я

Частота підвищеної лінійної швидкості мозкового кровотоку при ішемічних інсультах (за показниками лінійної систолічної швидкості кровотоку), %

Показник	Півкульні інсульти		Вертебробазиліарні інсульти	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
До лікування	17,24	20,4	12,5	13,2
Після лікування	3,45	13,8	2,7	8,12

мічними інсультами сприяє достовірному зниженню систолічного та діастолічного артеріального тиску і дає змогу досягти його цільового рівня (менше ніж 140/90 мм рт. ст.) упродовж 3 тиж перебування в стаціонарі більш ніж у 90 % хворих.

Дилтіазем пролонгованої дії безпечний у застосуванні як антигіпертензивний препарат у хворих з

ішемічним інсультом за наявності у них супутньої серцевої патології.

Застосування дилтіазему пролонгованої дії сприяє нормалізації показників церебральної гемодинаміки. Максимальний ефект препарату виявлено в осіб з початково підвищеною величиною лінійної систолічної швидкості кровотоку.

## Література

1. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Міжнар. неврол. журн.— 2006.— № 3 (7).— С. 9—13.
2. Давыдова И.В., Перепельченко Н.А., Клименко Л.В. Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению // Кардиология.— 2009.— № 2.— С. 25—31.
3. Маколкин В.И. Антагонисты кальция — препараты выбора при лечении артериальной гипертензии // Рус. мед. журн.— 2007.— № 2.— С. 19—21.
4. Сысун Л.А., Абдуллаев Р.Я., Ковалева Е.А. Церебральная гемодинамика при ишемическом инсульте по данным транскраниальной доплерографии // Междунар. мед. журн.— 2011.— № 2.— С. 6—9.
5. Цимбалюк В.І., Ярмолюк Є.С. Механізми ендогенного ангиогенезу при ішемічному інсульті // Укр. неврол. журн.— 2011.— № 1.— С. 37—41.
6. Шахнович В.А. Ишемический инсульт. Нейросонология.— М.: Науч.-метод. лит-ра, 2006.— 308 с.
7. Healey J., Wharton S. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation: The diagnosis and management of hypertension by specialists // Can. J. Cardiol.— 2006.— N 22(6).— P. 485—488.
8. Krogias C., Postert T. Semiquantitative analysis of ultrasonic cerebral perfusion imaging // Ultrasound Med. Biol.— 2005.— N 31 (8).— P. 1007—1012.
9. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement // J. Hypertens.— 2006.— N 21.— P. 821—848.

Л.Т. МАКСИМЧУК

## Эффективность влияния блокаторов кальциевых каналов пролонгированного действия на центральную и церебральную гемодинамику при ишемическом инсульте

**Цель** — улучшить эффективность и безопасность медикаментозного влияния на состояние центральной и церебральной гемодинамики при ишемическом инсульте.

**Материалы и методы.** Обследовано 76 больных в острый период ишемического инсульта с артериальной гипертензией, 37 из них получали блокатор кальциевых каналов пролонгированного действия Тиазак. На 1—2-е и 18—19-е сутки инсульта больным проводили транскраниальную доплерографию (Multigon 500 M) и определяли степень нарушений неврологических функций. На основании полученных показателей оценивали эффективность влияния блокатора кальциевых каналов на центральную и церебральную гемодинамику.

**Результаты.** Применение дилтіазема пролонгированного действия не осложняет сердечную патологию у больных с ишемическим инсультом и артериальной гипертензией. После лечения целевого уровня артериального давления (ниже 140/90 мм рт. ст.) достигли у 91,7 % пациентов. Показатели линейной систолической скорости кровотока и циркуляторного сопротивления преимущественно снижались.

**Выводы.** Применение дилтіазема пролонгированного действия способствует достоверному снижению систолического и диастолічного артеріального давления и позволяет достичь его целевого уровня на протяжении 3 нед пребывания в стаціонаре более чем у 90 % больных. Под влиянием лечения показатели церебральной гемодинаміки приближаются к уровню здоровых лиц. Максимальный эффект препарата выявлен у лиц с исходно высокими показателями линейной систолической скорости кровотока.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, артериальная гипертензия, церебральная гемодинамика, блокаторы кальциевых каналов.

L.T. MAKSYMCHUK

## Efficiency of influence of prolonged action calcium channels blockers on central and cerebral hemodynamic at an ischemic stroke

**Objective** – optimization of efficiency and safety of medication influence on a condition of central and cerebral hemodynamic at an ischemic stroke.

**Methods and subjects.** 76 patients in an acute period of an ischemic stroke with an arterial hypertension were examined, 37 of them received blocker calcium channels of the prolonged action Tiazak. On 1–2 and 18–19 days of a stroke transcranial dopplerography (*Multigon 500 M*) and definition of neurologic deficit degree was performed. On the basis of the achieved data the efficiency of influence blocker calcium channels on central and cerebral hemodynamic was estimated.

**Results.** Application of prolonged action diltiazem does not complicate a cardiac pathology at patients with an ischemic stroke and arterial hypertension. After the treatment target level of arterial pressure (below 140/90 mm Hg) was reached at 91.7 % of patients. Indicators of linear speed and circulator resistance mainly went down.

**Conclusions.** Application of prolonged action diltiazem leads to decrease of systolic and diastolic arterial pressure and allows to reach target level of pressure at more than 90 % of patients. Under the influence of treatment indicators of cerebral hemodynamic come nearer to levels of healthy people, the maximum effect of a preparation is revealed at people with initially high indicators of liner systolic blood flow speed.

**Key words:** ischemic stroke, hypertension, cerebral hemodynamic, calcium channel blockers.



Г.А. ИЗЮМОВА, Д.П. ИЗЮМОВ, Р.С. ЯРАШЕВ

Хорезмский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан

## Новое в изучении взаимосвязи нейропсихологических синдромов и психовегетативных расстройств при межполушарной функциональной асимметрии мозга в неотложной неврологии

**Цель** — выявить и изучить взаимосвязь нейропсихологических синдромов и психовегетативных расстройств при межполушарной функциональной асимметрии мозга.

**Материалы и методы.** Высшие психические функции изучены у 78 больных. У 57 был церебральный инсульт полушарной локализации (у 39 — правополушарный, у 18 — левополушарный), у 21 — гипертоническая болезнь без симптомов очагового поражения головного мозга. Применены нейропсихологические тесты для исследования разных видов праксиса, зрительного и слухового гнозиса, разных аспектов функции памяти, речи, оптикопространственной деятельности, нейропсихологический метод синдромного анализа по А.Р. Лурия.

**Результаты.** Для 18 (31,6 %) пациентов с левополушарными поражениями были характерны постоянная напряженность, настороженность, мобилизованность, тяжелое переживание своего состояния и стремление к его компенсации, диффузное снижение памяти, сужение круга интересов, астенизация, слабодушие. При локализации очага в правом полушарии нейропсихологические нарушения выявлены у 39 (68,4 %) больных. Это были пассивность, не критичность, отсутствие мобилизации, сенсогностические феномены. Установлена связь нейропсихологических нарушений с анозогнозией. Особенности психовегетативных расстройств являются превалирование тревожности у 16 (28,1 %) больных с поражением левого полушария и преобладанием вегетативной симпатикотонии, а при поражении правого полушария — превалирование депрессивного фона с элементами конфабуляции у 36 (63,2 %) больных.

**Выводы.** Отмечены достоверные нарушения динамического, конструктивного и идеомоторного праксиса, зрительного и предметного, слухоречевой и зрительной памяти, сенсорной интеграции, которые не имели системного характера. Результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи выявленных нейропсихологических синдромов и психовегетативных расстройств при межполушарной функциональной асимметрии мозга.

**Ключевые слова:** нейропсихология, когнитивные функции.

В настоящее время получены многочисленные данные, позволяющие рассматривать межполушарное взаимодействие и межполушарную асимметрию как разную функциональную специализацию полушарий с ведущей ролью правого полушария, при которой преимущественно поражены визуально-пространственные функции. Дифференцированное изучение нейропсихологических синдромов правого и левого полушарий головного мозга дало

основания для дальнейших исследований в различных аспектах [4, 5, 13, 14]. В связи с этим необходимость использования нейропсихологических методов исследования не вызывает сомнений. Оценка состояния высших мозговых функций значительно облегчает постановку диагноза и выбор адекватной терапии. Именно нейропсихологические методики позволили выявить нарушения слухоречевой памяти и симптомокомплекс пространственных рас-

стройств [4, 7, 12, 18]. Подобная прогностическая значимость и достаточно высокая степень объективизации обусловили использование нейропсихологических методов как одного из важных инструментов при изучении цереброваскулярной патологии в неотложной неврологии.

В основе многочисленных физиологических и патологических реакций организма лежат особенности личности, конституциональные особенности вегетативного реагирования [3, 6, 7]. Взаимосвязь цереброваскулярной патологии, вегетативного паттерна и характерологических особенностей личности изучена недостаточно. Теория системной динамической локализации высших психических функций с учетом вертикальных и горизонтальных связей разных отделов мозга была сформулирована А.Р. Лурия в середине прошлого столетия. Развитие нейровизуализационных методов открыло возможности проведения тонкой топической диагностики очага поражения и изучения работы отделов и структур мозга, связанных с когнитивными процессами [10—12]. В настоящее время является доказанным участие в когнитивных процессах таламуса, базальных ганглиев и гиппокампа [10, 11, 16, 19]. Это позволяет изучить сложную цепь структур мозга, обеспечивающих ту или иную высшую психическую функцию.

**Цель работы** — выявить и изучить взаимосвязь нейропсихологических синдромов и психо-вегетативных расстройств при межполушарной функциональной асимметрии мозга.

### Материалы и методы

С целью выявления и изучения расстройств высших психических функций была разработана специальная исследовательская программа, позволившая оценить их выраженность и специфичность для данного заболевания. При выборе методик учитывали следующие требования: а) возможность количественной оценки нарушений по каждому тесту, позволяющей определить иерархию синдромов, а также оценки динамики выявленных расстройств; б) высокая чувствительность в сочетании с относительной доступностью для данного контингента больных.

В качестве основного применяли нейропсихологический метод синдромного анализа по А.Р. Лурия [11, 12], позволяющий оценить состояние отдельных психических функций и рассмотреть их в комплексном синдромальном подходе с выделением ведущего механизма нарушений.

Высшие психические функции изучены у 78 больных, пролеченных в отделении экстренной терапии и неврологии Хорезмского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Для исследования разных видов праксиса, зрительного и слухового гнозиса, функции памяти, речи, оптико-пространственной дея-

тельности применяли нейропсихологические тесты. Особенностью методики является последовательное использование количественных и качественных критериев оценки выполнения каждого задания. Для изучения динамики показателей мышления и речи использовали тест «направленных ассоциаций». Выполнение всех тестов оценивали в условных баллах. Полученные в результате деления суммарной оценки в баллах на общее количество тестов относительные показатели применяли для оценки и сравнения выраженности нарушений право- или левосторонней локализации.

Все данные больных изучали с помощью анкетирования. Из 78 опрошенных у 57 (73,1 %) был церебральный инсульт полушарной локализации (основная группа), у 21 (26,9 %) — гипертоническая болезнь без симптомов очагового поражения головного мозга (контрольная группа). У 39 (68,4 %) больных основной группы отмечен правополушарный инсульт, у 18 (31,6 %) — левополушарный. Возраст больных — от 37 до 70 лет. Мужчин было 48 (61,5 %), женщин — 30 (38,5 %).

Между изучаемыми группами в профиле межполушарной асимметрии мозга, латерализации инсульта и в соотношении полов достоверных различий не выявлено. Обе группы по гендерному и возрастному составу, тяжести заболевания были сопоставимы и отличались только по профилю латеральной организации мозга. Этиологическими факторами инсульта у 53 (67,9 %) больных была гипертоническая болезнь, у 17 (21,8 %) — сочетание гипертонической болезни и атеросклероза, у 8 (10,3 %) — сахарный диабет.

У 44 (77,2 %) больных мозговой инсульт развился в бассейне средней мозговой артерии, у 11 (19,3 %) — в бассейне передней мозговой артерии, а у 2 (3,5 %) — в вертебробазиллярном бассейне.

Для определения достоверности полученных результатов проведен сравнительный анализ данных и обнаружения в них общих признаков, укладываемых в единый синдром.

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов клинико-динамического и нейропсихологического исследования больных свидетельствовал о своеобразии клинической синдромологии, присущей поражениям как правого, так и левого полушария головного мозга [1, 8, 9, 13]. Для пациентов с левополушарными поражениями характерны постоянная напряженность, настойчивость, мобилизованность, тяжелое переживание своего состояния и стремление к их компенсации. Пассивность, не критичность, отсутствие мобилизации, сенсогностические феномены наблюдали чаще у пациентов с правополушарным поражением. Эмоционально-личностные расстройства обусловлены функциональной специализацией больших полушарий головного мозга и имеют раз-

личия в клинической картине при лево- и правополушарных поражениях. При неврологическом обследовании у 63 (80,8 %) больных выявлена очаговая неврологическая симптоматика, у 15 (19,2 %) — грубая неврологическая симптоматика.

В результате клинико-динамического наблюдения за 78 больными установлена значительная частота и своеобразие нейропсихологических и психовегетативных расстройств.

При локализации очага в правом полушарии нейропсихологические нарушения отмечены у 39 (68,4 %) больных, при левополушарном — у 18 (31,6 %). При левополушарном поражении наблюдали диффузное снижение памяти, сужение круга интересов, астенизацию, слабодушие. Особенностью при правополушарном поражении была обязательная связь нейропсихологических нарушений с анозогнозией. Это было выражением патологически образовавшейся установки активного ухода от адекватного восприятия болезни. Именно отсутствие естественной озабоченности у 34 (59,6 %) больных являлось отличительной чертой этих нарушений. Подобное феноменологическое сходство с «лобным синдромом» послужило основанием для вывода о «псевдомории» больных с правополушарным поражением.

Другой специфический компонент — это конфабуляторные образования, выявленные у 18 (46,2 %) больных. Особенностью этих конфабуляций было продуцирование вымышленных историй с обязательным восприятием своего тела [1, 7, 8].

Вопрос о роли функциональной асимметрии мозга в формировании постинсультных психовегетативных расстройств изучен недостаточно. Нами проведен анализ совокупности психовегетативных расстройств у 78 больных в зависимости от полушарной латерализации патологического очага. Результаты показали, что у всех больных имелись в той или иной степени выраженная депрессия и тревога. При изучении совокупности выявленных психовегетативных показателей обнаружено, что общая выраженность неврологического и функционального дефекта достоверно преобладает у 37 (64,9 %) больных с правополушарным поражением. Индекс Картеля оказался достоверным у

18 (31,6 %) больных с поражением левого полушария и составил 55,8 балла, а с правосторонним поражением — 52,9 балла ( $p < 0,05$ ). У 35 (61,4 %) больных с правополушарным поражением выявлена вегетативная парасимпатикотония. Согласно полученным данным особенностями психовегетативных расстройств являются превалирование тревожности у 16 (28,1 %) больных с поражением левого полушария и преобладанием вегетативной симпатикотонии, а у 36 (63,2 %) больных с поражением правого полушария — депрессивного фона с элементами конфабуляции. Нами установлена следующая закономерность — более длительное восстановление нарушенных функций у 39 (68,4 %) больных с правополушарным поражением, прямо пропорциональное специфичности симптомов, присущих поражениям глубинных структур.

Анализ полученных данных свидетельствует о своеобразии клинической синдромологии при поражениях одного из полушарий головного мозга (таблица).

Взаимосвязь изученных показателей с основными клиническими признаками заболевания, возрастом, уровнем образования изучали с помощью корреляционного анализа (по Пирсону).

Обнаружены статистически достоверные ( $p < 0,01$ ) нарушения динамического, конструктивного и идеомоторного праксиса, зрительного и предметного, слухо-речевой и зрительной памяти, сенсорной интеграции. Их особенностью является несистемность.

Комплексный анализ взаимосвязи и выраженности нейропсихологических и психовегетативных расстройств позволяет определить их характер. Отмеченные расстройства свидетельствуют о наличии и особенностях органического поражения головного мозга, обнаруженного у больных, проживающих в пустынно-степной зоне Приаральского региона [3, 5, 16].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между выявленными нейропсихологическими синдромами и психовегетативными расстройствами при межполушарной функциональной асимметрии мозга. Параметры отдельных субсфер интеграль-

Таблица

**Неврологические нарушения, выявленные у больных с церебральным инсультом в зависимости от локализации очага поражения**

Локализация очага поражения	Общее количество больных	Дисфазия	Синдром Герстмана				Право-левая дезориентация	Апраксия			Агнозия	
			Акалькулия	Аграфия	Пальцевая агнозия	Конструктивная		Билатеральная	Одевания	Анозогнозия	Аутопагнозия	На лица
Правое полушарие	39 (68,4 %)	—	—	—	—	—	15	—	17	35	11	3
Левое полушарие	18 (31,6 %)	6	4	3	4	8	—	2	—	—	—	—

ного показателя качества жизни достоверно отличаются от популяционной нормы.

### Выводы

Отмечены достоверные нарушения динамического, конструктивного и идеомоторного праксиса, зрительного и предметного, слухоречевой и зри-

тельной памяти, сенсорной интеграции, которые не имели системного характера. Результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи выявленных нейропсихологических синдромов и психовегетативных расстройств при межполушарной функциональной асимметрии мозга.

### Литература

- Бехтерев В.М. Мозг: структура, функция, патология, психика.— М., 1994.
- Буклина С.Б. Клинико-нейропсихологические синдромы артериовенозных мальформаций глубинных структур головного мозга: Дис. ...д-ра мед. н.— М., 2001.
- Вассерман Л.Н., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики: Практическое руководство.— СПб, 1997.
- Глозман Ж.М. Количественная оценка в нейропсихологии.— М., 1995.
- Гусев Е.И., Скворцова В.М. Ишемия головного мозга.— М., 2001.— 324 с.
- Доброхотова Т.А. Эмоциональная патология при очаговом поражении головного мозга.— М., 1974.
- Киршеева Н.В., Рябчикова Н.В. Психология личности. Тесты, опросники, методики.— М.: Геликон, 1995.— С. 75—79.
- Корсанова Н.К., Московичюте Л.И. Подкорковые структуры мозга и психические процессы.— М., 1985.
- Крыжоновский Г.Н. Дизрегуляторная патология. Потогенез 2004.— № 1.— С. 21—30.
- Лурия А.Р. Введение в нейропсихологию.— М., 1973.
- Лурия А.Р. Нарушения высших корковых функций при очаговых поражениях головного мозга.— М., 1962.
- Лурия А.Р. Нейропсихология памяти. Ч. II.— М., 1976.
- Мосидзе В.М., Акбардия К.К. Функциональная симметрия и асимметрия полушарий мозга.— Тбилиси, 1973.
- Московичюте Л.И. Асимметрия полушарий мозга на уровне коры и подкорковых образований. Перв. междунаrod. конференция памяти Лурия А.Р. (сб. докладов).— М., 1998.— С. 96—100.
- Тархан А.У., Дорофеева С.А., Кондинский А.Г. Роль мозговой дефицитности, особенности функциональной межполушарной асимметрии головного мозга и алекситимии при невротических расстройствах // Вест. психотер.— 2003.— № 9, 14.— С. 116—130.
- Хомская Е.Д., Батова Н.Я. Мозг и эмоции нейропсихологическое исследование.— М., 1998.— 267 с.
- Hoffmann M., Shmitt F. Cognitive impairment in isolated subcortical stroke // Asta Neurol. Scand.— 2004.— Vol. 109, N 1.— P. 14—24.
- Schmahmann J.D., Sherman J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome // Brain.— 1998.— Vol. 121 (pt. 4).— P. 561—579.
- Vokaer M., Bier J.C., Elinc S. et al. The cerebellum may be directly involved in cognitive functions // Neurol.— 2002.— Vol. 58.— P. 967—970.

Г.А. ІЗЮМОВА, Д.П. ІЗЮМОВ, Р.С. ЯРАШЕВ

## Нове у вивченні взаємозв'язку нейропсихологічних синдромів і психовегетативних розладів при міжпівкульній функціональній асиметрії мозку в невідкладній неврології

**Мета** — виявити й вивчити взаємозв'язок нейропсихологічних синдромів і психовегетативних розладів при міжпівкульній функціональній асиметрії мозку.

**Матеріали і методи.** Вищі психічні функції вивчено в 78 хворих. У 57 був церебральний інсульт півкульної локалізації (у 39 — правопівкульний, у 18 — лівопівкульний), у 21 — гіпертонічна хвороба без симптомів вогнищевого ураження головного мозку. Застосовано нейропсихологічні тести для дослідження різних видів праксису, зорового і слухового гнозису, різних аспектів функції пам'яті, мови, оптикопросторової діяльності, нейропсихологічний метод синдромного аналізу за О.Р. Лурія.

**Результати.** 18 (31,6 %) пацієнтам з лівопівкульними ураженнями були властиві постійна напруженість, настороженість, мобілізованість, важке переживання свого стану і прагнення до його компенсації, дифузне зниження пам'яті, звуження кола інтересів, астенизація, легкодухість. При локалізації вогнища в правій півкулі нейропсихологічні порушення виявлені у 39 (68,4 %) хворих. Це були пасивність, некритичність, відсутність мобілізації, сенсогностичні феномени. Відзначено зв'язок нейропсихологічних порушень з анозогнозією. Особливостями психовегетативних розладів є превалювання тривожності у 16 (28,1 %) хворих з ураженням лівої півкулі й переважанням вегетативної симпатикотонії, а при ураженні правої півкулі — превалювання депресивного фону з елементами конфабуляції у 36 (63,2 %) пацієнтів.

**Висновки.** Встановлено достовірні порушення динамічного, конструктивного й ідеомоторного праксису, зорового і предметного, слухомовленневої та зорової пам'яті, сенсорної інтеграції, які не мали системного характеру. Результати дослідження свідчать про існування тісного взаємозв'язку виявлених нейропсихологічних синдромів і психовегетативних розладів при міжпівкульній функціональній асиметрії мозку.

**Ключові слова:** нейропсихологія, когнітивні функції.

G.A. IZIUMOVA, D.P. IZIUMOV, R.S. YARASHEV

## The novelty in studying of neuropsychological syndromes' and psycho-vegetative disorders of brain correlation under interhemispheric functional asymmetry in emergency neurology

**Objective** – to determine and study the neuropsychological syndromes' and psycho-vegetative disorders of brain correlation under interhemispheric cerebral functional asymmetry.

**Methods and subjects.** Higher psychological function were studied at 78 patients. 57 patients presented with cerebral stroke of hemispheric localization, 21 patients had hypertension without brain disorder manifestations. Among 57 patients 39 ones had right hemispheric stroke, 18 patients had left hemispheric stroke. Neuropsychological tests to study different types of praxis, healthy and hearing gnosis, memory, language functions and opticospatial activity were carried out by means of neuropsychological methods of O. Luria's syndrome analysis.

**Results.** 18 (31.6 %) patients with left hemispheric stroke demonstrated anxiety, tensivity, mobilizing, stress, diffusive memory decline, loss of interests, asthenization. 39 (68.4 %) patients with right hemispheric stroke also had neuropsychological disorders: passivity, mobilization absence, sensognostic phenomena. The correlation of neuropsychological disorders and anosognosia was revealed. Features of psycho-vegetative disorders are anxiety and vegetative sympathicotonia prevalence at 16 (28.1 %) patients with left hemispheric stroke and depression prevalence with elements of confabulation was observed at 36 (63.2 %) patients with right hemispheric stroke.

**Conclusions.** The following disorders were revealed in: dynamic, constructive and ideomotor praxis, healthy and hearing gnosis, memory, language functions and sensor integration which were non-systemic in nature. Investigation results evidence the correlation of neuropsychological syndromes and psycho-vegetative disorders under the interhemispheric cerebral functional asymmetry.

**Key words:** neuropsychology, cognitive functions.



Н.Е. ПОЛИЩУК<sup>1</sup>, В.И. ЩЕГЛОВ<sup>2</sup>,  
Д.В. ЩЕГЛОВ<sup>2</sup>, Д.Г. МАМЕДОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика  
МЗ Украины, Киев

<sup>2</sup>ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной  
нейрорентгенохирургии НАМН Украины», Киев

## Терапевтическая эмболизация ювенильных ангиофибром

**Цель** — улучшить результаты лечения больных с ювенильными ангиофибромами путем разработки новых подходов к лечению с использованием эндоваскулярной методики их эмболизации.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты терапевтической эмболизации ювенильных ангиофибром у 24 больных, которые были прооперированы эндоваскулярно в период с 2002 по 2011 г. Возраст больных — от 10 до 19 лет (средний возраст — 14 лет). Мужчин было 23 (95,8 %). Основным методом исследования для определения показаний к эндоваскулярной эмболизации была селективная ангиография по Сельдингеру. Эмболизацию проводили на фоне системной гепаринизации. После эмболизации больных направляли к оториноларингологу для дальнейшего наблюдения и лечения.

**Результаты.** У 24 больных проведено 25 операций. У одного пациента эффективной эмболизации достигли при повторной операции. В 20 (83,3 %) случаях достигли тотальной деваскуляризации опухоли, в 4 (16,7 %) — субтотальной. Основным показанием для дооперационной эмболизации является уменьшение потери крови во время хирургического удаления опухоли.

**Выводы.** Селективная ангиография подтверждает диагноз ювенильной ангиофибромы и является основным методом диагностики данного вида опухолей. Компьютерная и магнитно-резонансная томография помогает определить тип и распространенность опухоли. Терапевтическая эндоваскулярная эмболизация является необходимым этапом лечения ювенильной ангиофибромы.

**Ключевые слова:** ювенильная ангиофиброма, эндоваскулярная операция, терапевтическая эмболизация.

Доля ювенильных ангиофибром (ЮА) составляет 0,05—0,5 % среди всех опухолей головы и шеи. Чаще всего они встречаются у подростков мужского пола [17, 18]. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составляет 15 лет [13, 14, 18]. По данным гистологического исследования, ЮА чаще всего являются доброкачественными новообразованиями, однако обильные кровотечения из опухоли, распространение в глубинные структуры лицевого черепа и интракраниально, высокая частота рецидивирования обуславливают сложность и нерадикальность как хирургического, так и других видов лечения и значительно утяжеляют клиническое течение данного заболевания.

Нередко ЮА дают о себе знать не сразу, поэтому пациенты обращаются за помощью на последних стадиях заболевания, когда процесс лечения является сложным. Обладая свойством экспансивного роста, ЮА независимо от начального места образо-

вания (свод носоглотки, край крыловидно-нёбной вырезки, медиальная пластинка крыловидного отростка клиновидной кости и т. д.) почти всегда занимают носоглотку и распространяются экстракраниально — на анатомические области лицевого черепа (полость носа, пазухи решетчатой кости, верхнечелюстную пазуху, окологлоточное пространство, клиновидную пазуху, крыловидно-нёбную и подвижную ямки), а также интракраниально [1].

Кровоснабжение ЮА чаще всего осуществляется из внутренней верхнечелюстной артерии. При гистологическом анализе стенки сосудов опухоли обычно наблюдают отсутствие или недостаток гладкомышечных волокон [9, 10, 14]. Частые носовые кровотечения, сопровождаемые прогрессирующей заложенностью носа, являются классическими признаками ЮА. Спонтанный регресс ЮА у отдельных пациентов предполагает существование сложных генетических механизмов их патогенеза

[16]. Обильная васкуляризация ЮА непосредственно связана с сосудистым генезом этих опухолей [7, 9]. Проведено большое количество патоморфологических и гистологических исследований особенностей стенки сосудов этих опухолей, наличие фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF)) [7], однако однозначно не доказано влияние этих особенностей сосудов ЮА на степень агрессивности роста опухоли и на особенности клинических проявлений данного заболевания [3, 9].

Для определения типа ЮА чаще всего используют следующую клинко-анатомическую классификацию [1].

Тип I — опухоль выполняет носоглотку и может распространиться как в полость носа, так и в клиновидную пазуху.

Тип II — соответствует I типу, но опухоль распространяется в крыловидно-нёбную ямку и/или пазухи решетчатой кости.

Тип III — соответствует II типу, но опухоль распространяется в подвисочную ямку и/или глазницу; может проникать в верхнечелюстную пазуху и околоносовое пространство.

Тип IV — опухоль распространяется в кавернозный синус, оптико-хиазмальный регион или гипофизарную ямку [8]. В этом типе выделяют две категории — IVa и IVб. При ЮА IVa категории опухоль проникает в среднюю черепную ямку, но расположена экстрадурально, при IVб — проникает в интрадуральное пространство.

Классические анатомические и локализационные особенности ЮА влияют на выбор метода лечения или комбинации методов. В настоящее время, наряду с хирургическим удалением, радиохирургией и гормональной терапией, применяют эндоваскулярную эмболизацию опухоли [4, 6, 9, 11, 12, 18]. В некоторых ситуациях эмболизация ЮА остается единственным методом лечения [19].

Первый опыт эндоваскулярного лечения опухолей головы и шеи датируется 1904 г., когда R.H. Dawbarn выполнил транскаротидную эмболизацию саркомы лица смесью парафина и бензина [5]. В 1930 г. В. Brooks предпринял первую попытку провести нейро-эндоваскулярную операцию. Он использовал кусок мышцы для лечения каротидно-кавернозного соустья [4]. Это стимулировало исследования по применению эмболизации при повреждениях головы и шеи, которые сложно поддаются радикальному хирургическому удалению.

ЮА представляет собой идеальную ситуацию для эмболизации, но сообщений о таких операциях немного [2, 6, 9, 11, 13—15]. В некоторых статьях обсуждают патологические, клинические и радиологические (включая ангиографические) особенности ЮА [7, 15, 16, 18]. Большинство авторов едины во мнении, что ангиографических данных бывает достаточно для установления предваритель-

ного диагноза и решения вопроса о планировании эндоваскулярного и хирургического лечения.

**Цель работы** — улучшить результаты лечения больных с ювенильными ангиофибромами путем разработки новых подходов к лечению с использованием эндоваскулярной методики их эмболизации.

### Материалы и методы

В ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины» в период 2002—2011 гг. находилось на лечении 27 больных с диагнозом ЮА. У 24 пациентов проведена управляемая эндоваскулярная эмболизация опухоли. Мужчин было 23 (95,8 %), женщин — 1 (4,2 %). Возраст — от 10 до 19 лет (средний возраст — 14 лет).

Большинство больных первично были проконсультированы оториноларингологом и нейрохирургом. В ГУ «НПЦЭНРХ НАМН Украины» все пациенты были обследованы с помощью компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Основным методом исследования для определения показаний к эндоваскулярной эмболизации была селективная ангиография по Сельдингеру (САГ).

Клиническая картина зависела от типа опухоли. Кровотечение имело место у 22 (91,7 %) пациентов, заложенность носа — у 18 (75 %), расстройства зрения — у 3 (12,5 %), отечность мягких тканей — у 1 (4,2 %), боль — у 1 (4,2 %). Интракраниальная инвазия ЮА, по данным инструментальных методов, выявлена у 5 (20,8 %) больных, интраорбитальная — у 8 (33,3 %).

По данным САГ, опухоли обильно заполнялись контрастным веществом, в большинстве случаев четко визуализировались афферентные артерии, расположенные в области параназальных пазух. САГ также позволила оценить афферентный бассейн, интенсивность кровоснабжения опухоли и ее доступность для эмболизации. Следует учитывать также особенности анатомического строения ветвей наружной сонной артерии, которые являются противопоказаниями для проведения эмболизации:

а) глазная артерия отходит от средней оболочечной артерии;

б) наличие коммуникаций между задней ветвью поднимающейся глоточной артерии с позвоночной артерией;

в) наличие соединения между затылочной и позвоночной артериями на уровне задней арки первого шейного позвонка (так называемая *arteria proatlantal*).

При помощи САГ выявлено, что у 18 (75 %) больных в кровоснабжении участвует только наружная сонная артерия (НСА), у 6 — наружная и внутренняя сонная артерия (НСА + ВСА). В 21 (87,5 %) случае кровоснабжение было односторонним, в 3 (12,5 %) — двухсторонним.

САГ и эмболизацию проводили с использованием премедикации за 30 мин до начала процедуры. Местной анестезии обычно было достаточно, в отдельных случаях применяли общую анестезию.

Эмболизацию проводили на фоне системной гепаринизации (5000 МЕ внутривенно однократно перед операцией). После установки направляющего катетера селективно экстракраниально в НСА или ВСА, афферентные сосуды опухоли катетеризовали суперселективно с использованием микрокатетеров: Magic 1,5 F, Baltacci 1,5 F, (Balt, Франция) и Prowler 1,7—1,9 F (Cordis, США). Для эмболизации использовали жидкие эмболизирующие агенты (гистоакрил и эмболин).

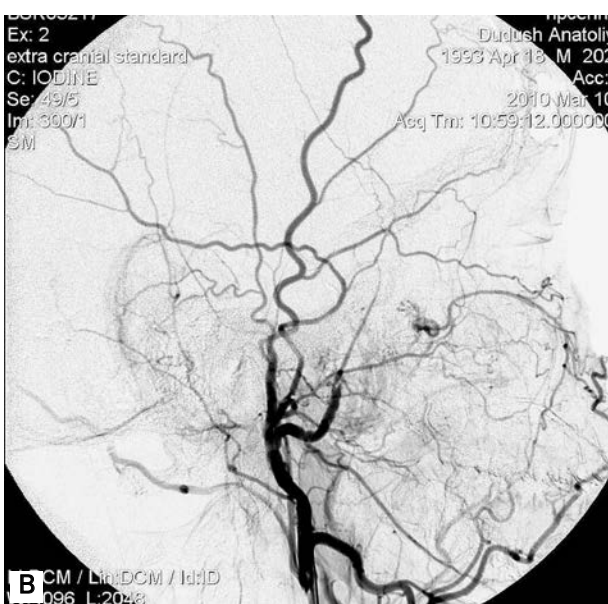
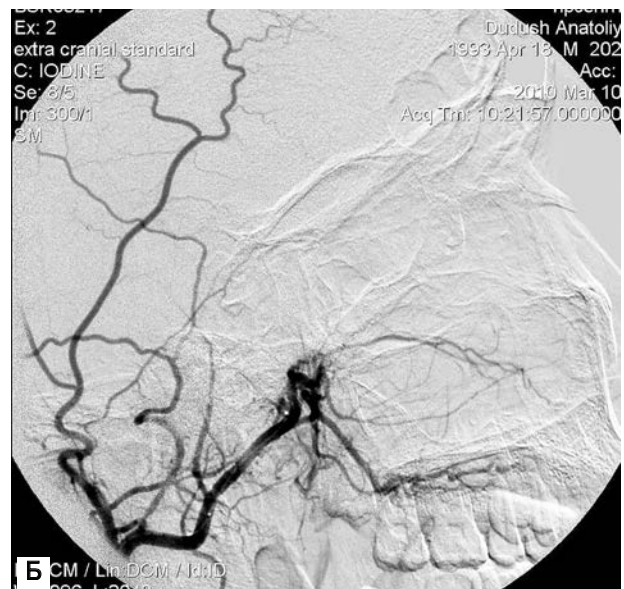
После эмболизации всех больных направляли к оториноларингологу для дальнейшего наблюдения и лечения.

## Результаты и обсуждение

В целом больным с диагнозом ЮА проведено более 60 процедур САГ. Согласно полученным данным в 14 (58 %) случаях в кровоснабжении ЮА участвовала *a. maxillaris interna*, в 6 (25 %) — *a. facialis*, в 2 (8 %) — *a. laryngea ascendis*, в 2 (8 %) — *a. ophtalmicus*, в 2 (8 %) — *a. thyrodea superior*, в 1 (4 %) — *a. auricularis posterior*, в 1 (4 %) — *a. occipitalis*, в 1 (4 %) — *a. cerebralis anterior*.

У 24 больных проведено 25 операций. У одного пациента эффективной эмболизации достигли после повторной операции. В 20 (83,3 %) случаях достигли тотальной деваскуляризации опухоли, в 4 (16,7 %) — субтотальной.

Мы также оценили наличие и частоту осложнений: серьезных (миграция эмболизирующего вещества в интракраниальные сосуды, некроз кожи) и ме-



**Рисунок.** Ювенильная ангиофиброма носоглотки до эмболизации (А), тотальное выключение опухоли из кровообращения (Б, В), визуализация эмболизирующего агента (Г)

нее серьезных (боль, гипертермия, парестезии и онемение кожных покровов) [6]. Ни в одном случае не отмечено серьезных осложнений. Послеоперационные боли в области кровоснабжения эмболизированных артерий имели место у каждого третьего пациента как результат ишемии мягких тканей. При наличии интенсивных болей применяли обезболивающие препараты. Умеренная гипертермия отмечена у 3 пациентов, она сохранялась около 2 суток.

После эмболизации все больные направлены в отделение оториноларингологии для дальнейшего микрохирургического удаления ЮА, которое было проведено у 19 (79,2 %) пациентов. Как известно, микрохирургическое удаление ЮА без предварительной эмболизации сосудов опухоли сопровождается массивной кровопотерей, которая, по данным литературы, составляет в среднем 2500 мл [13].

*Клинический случай.* Мальчик, 16 лет, поступил в клинику с жалобами на заложенность носа и затрудненное дыхание, которые беспокоили его в течение последних 6 мес. Первично проконсультирован в отделении оториноларингологии, поставлен диагноз: ЮА носоглотки с интракраниальным распространением. Во время обследования неврологических нарушений не выявлено. На МРТ — новообразование носоглотки, размером 6,8×5,2×5,6 см с распространением в гайморову пазуху, лабиринт решетчатой кости и левую орбиту. На САГ выявлена патологическая сосудистая сеть в бассейне левой НСА, соответствующая локализации опухоли, афферентные ветви — *a. maxillaris interna* и ее ветви.

Больному проведена управляемая эндоваскулярная эмболизация опухоли, в результате которой патологическая сосудистая сеть выключена из кровотока тотально (рисунок). Осложнений во время эмболизации не было. Больной направлен в отделение оториноларингологии для дальнейшего лечения.

Дооперационную эмболизацию проводят с целью уменьшения потери крови во время хирургического удаления опухоли. По нашим данным, терапевтическая эмболизация ЮА оказалась достаточно эффективной.

В пользу необходимости проведения эндоваскулярной эмболизации ЮА также свидетельствуют минимальное количество возможных осложнений при правильной постановке диагноза и выбранной тактике эндоваскулярной манипуляции (объем эмболизации, вещество для эмболизации, сроки проведения операции, стадия и тип ЮА) и хорошие результаты данной процедуры: эффективной эмболизации (тотальная и субтотальная) достигают в 100 % случаев.

### Выводы

САГ подтверждает диагноз ЮА и является основным методом диагностики данного вида опухолей. КТ и МРТ помогают определить тип и распространенность опухоли. Терапевтическая эндоваскулярная эмболизация является необходимым этапом лечения ЮА, что было доказано в нашем исследовании по результатам проведения таких операций у 24 больных.

### Литература

1. Рзаев Р.М. Совершенствование техники операции при удалении интракраниально распространяющейся ювенильной ангиофибromы носоглотки // Материалы XVII съезда оториноларингологов России (Н. Новгород, 7—9 июня 2006 г.).— СПб, 2006.— 396 с.
2. Biller H.F., Sessions D.G., Ogura J.H. Angiofibroma: a treatment approach // Laryngoscope.— 1974.— Vol. 84.— P. 695—706.
3. Boles R., Dedo H. Nasopharyngeal angiofibroma // Laryngoscope.— 1976.— Vol. 86.— P. 364—372.
4. Brooks B. The treatment of traumatic arterio-venous fistula // South Med. J.— 1930.— Vol. 23.— P. 100—106.
5. Dawbarn R.H. The starvation operation for malignancy in the external carotid area // JAMA.— 1904.— Vol. 17.— P. 792—795.
6. Djindjian R., Cophignon J., Theron J. et al. Embolization by super selective arteriography from the femoral route // Neuroradiology.— 1973.— N 6.— P. 20—26.
7. Hicks J.U., Nelson J.F. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma // Oral Surg.— 1973.— Vol. 35.— P. 807—817.
8. Golzarian J., Sun S., Sharafuddin M.J. Vascular embolotherapy. Vol. 2. Endovascular Management for Head and Neck Tumors.— P. 247—257.
9. Hilal S.K., Michelson J. Therapeutic percutaneous embolization for extra-axial vascular lesions of the head, neck and spine // J. Neurosurg.— 1975.— Vol. 43.— P. 275—287.
10. Hilal S.K., Mount U., Correll J. Therapeutic embolization of vascular malformations of the external carotid circulation: clinical and experimental results. Paper presented at the Ninth Symposium Neuroradiologicum, Goteburg, Sweden, September 1970.
11. Lallemand Y., Gehanno P., Merland J.J. et al. Fibromenaso-pharyngien. Entered at angiographies upper selective et de embolisation // Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.— 1975.— Vol. 92.— P. 127—136.
12. Luessenhop A.J., Spence W.T. Artificial embolization of the cerebral arteries // JAMA.— 1960.— Vol. 172.— P. 1153—1155.
13. Pletcher J.D., Newton T.H., Dedo H.H., Norman D. Preoperative embolization of juvenile angiofibromas of the nasopharynx // Ann. Oto Rhino Laryngol.— 1975.— Vol. 84.— P. 740—746.
14. Roberson G.H., Biller H., Sessions D.G., Ogura J.H. Presurgical internal maxillary artery embolization in juvenile angiofibroma // Laryngoscope.— 1972.— Vol. 82.— P. 1524—1532.
15. Sessions R.B., Wills P.L., Alford B.R. et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Radiographic aspects // Laryngoscope.— 1976.— Vol. 86.— P. 2—18.
16. Sternberg 55: Pathology of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A lesion of a doles centmales // Cancer.— 1954.— N 7.— P. 15—28.
17. Ward P.H., Thompson R., Calcatera T., Kadin M.R. Juvenile angiofibroma: a more rational therapeutic approach based up on clinical and experimental evidence // Laryngoscope.— 1974.— Vol. 84.— P. 2181—2194.
18. Wilson G.H., Hanafee W.N. Angiographic finding sin 16 patients with juvenile nasal angiofibroma // Radiology.— 1969.— Vol. 92.— P. 279—284.
19. Young W.F. Jr. Paragangliomas: clinical overview // Ann. NY Acad. Sci.— 2006.— Vol. 1073.— P. 21—29.

М.Є. ПОЛІЩУК, В.І. ЩЕГЛОВ, Д.В. ЩЕГЛОВ, Д.Г. МАМЕДОВ

**Терапевтична емболізація ювенільних ангіофібром**

**Мета** — поліпшити результати лікування хворих з ювенільною ангіофібромою шляхом розробки нових підходів до лікування з використанням ендovasкулярної методики їх емболізації.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати терапевтичної емболізації ювенільних ангіофібром у 24 хворих, які були прооперовані ендovasкулярно в період з 2002 до 2011 р. Вік хворих — від 10 до 19 років (середній вік — 14 років). Чоловіків було 23 (95,8 %). Основним методом дослідження для визначення показань до ендovasкулярної емболізації була селективна ангіографія за Сельдингером. Емболізацію проводили на тлі системної гепаринізації. Після емболізації хворих направляли до оториноларинголога для подальшого спостереження та лікування.

**Результати.** У 24 хворих проведено 25 операцій. У одного пацієнта ефективною емболізацією було досягнуто при повторній операції. У 20 (83,3 %) випадках досягнуто тотальної деваскуляризації пухлини, у 4 (16,7 %) — субтотальної. Основним показанням для доопераційної емболізації є зменшення втрати крові під час хірургічного видалення пухлини.

**Висновки.** Селективна ангіографія підтверджує діагноз ювенільної ангіофіброми і є основним методом діагностики цього виду пухлин. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія допомагає визначити тип і поширеність пухлини. Терапевтична ендovasкулярна емболізація є необхідним етапом лікування ювенільної ангіофіброми.

**Ключові слова:** ювенільна ангіофіброма, ендovasкулярна операція, терапевтична емболізація.

N.Ye. POLISHCHUK, V.I. SHCHEGLOV, D.V. SHCHEGLOV, D.G. MAMEDOV

**Juvenile angiofibromas therapeutic embolization**

**Objective** – to improve the treatment results of patients with juvenile angiofibromas, based on the development of new approaches to treatment, using modern endovascular techniques.

**Methods and subjects.** The analysis of juvenile angiofibromas therapeutic embolization results was carried out. 24 patients aged 10–19 years (average age – 14 years) with juvenile angiofibromas were endovascular embolized throughout 2002–2011. Male patients comprised 23 (95.8 %). The main investigation method for endovascular embolization administration was a selective angiography by Seldinger. Embolization was performed against the background of systemic heparinization. After the procedure all patients were sent to otorhinolaryngologist for the further observation.

**Results.** 25 surgeries were carried out in 24 patients. In one patient an effective embolization was achieved by re-surgery. The results of endovascular embolization were as follows: 20 (83.3 %) patients demonstrated total devascularization of tumor, subtotal – in 4 (16.7 %). The main indication for pre surgical embolization was blood loss reduction while surgery.

**Conclusions.** Selective angiography confirms the diagnosis of juvenile angiofibroma and it is the main diagnostic methods of this tumor detection. CT and MRI help to determine the type and size of a tumor. The therapeutic embolization is necessary for juvenile angiofibroma treatment.

**Key words:** juvenile angiofibroma, endovascular intervention, therapeutic embolization.



Е.И. СЛЫНЬКО<sup>1</sup>, В.А. ХОНДА<sup>2</sup>, А.Н. ХОНДА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт нейрохирургии  
им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup>Киевский медицинский университет  
Украинской ассоциации народной медицины, Киев

## Кавернозные мальформации спинного мозга и позвоночника: диагностика, лечение

**Цель** — уточнить особенности структуры кавернозных мальформаций, разработать технику их хирургического лечения, провести анализ результатов лечения.

**Материалы и методы.** Изучена динамика развития заболевания у 449 прооперированных больных и 52 пациентов, у которых применяли консервативное лечение. Ретроспективный анализ результатов обследования и лечения проведен в двух группах: у 36 больных с кавернозными мальформациями позвоночника и спинного мозга выполнены открытые оперативные вмешательства, 52 больных пролечены консервативно. Проанализированы клинические проявления, данные радиологических исследований, результаты хирургического, лучевого, медикаментозного лечения больных. Учитывали операционные находки и данные гистологических исследований удаленных участков ткани мальформации.

**Результаты.** Клинические, радиологические и гистологические сопоставления различных видов экстрадуральных и интрадуральных кавернозных мальформаций выявили их единую патологическую суть. Среди спинальных кавернозных мальформаций выделены мальформации, локализованные в спинном мозге, интрадурально-экстрамедулярно, эпидурально и в телах позвонков. Кавернозные мальформации тел позвонков клинически обычно протекают бессимптомно и являются случайной находкой. Распространение кавернозных мальформаций или их первичная локализация в позвоночном канале проявляются признаками радикуло-медулярной компрессии.

**Выводы.** Лечебная тактика определяется наличием и выраженностью спинального компрессионного синдрома. При его отсутствии или начальных проявлениях рекомендуется лучевое лечение. При кавернозных мальформациях (гемангиомах) тел позвонков диаметром более 8 мм или меньших размеров, но с выраженной болью радикулярного характера, радикулопатией показана вертебропластика. Хирургическое вмешательство показано при необходимости устранения радикуло-медулярной компрессии. При интрадуральных экстра- и интрамедулярных кавернозных мальформациях следует проводить открытое хирургическое вмешательство, направленное на удаление мальформации.

**Ключевые слова:** кавернозные мальформации, спинной мозг, позвоночник, диагностика, лечение.

Термином «кавернозные мальформации» объединяют врожденные патологические конгломераты тонкостенных сосудов, встречающиеся в различных органах и тканях. Этот термин имеет ряд синонимов — кавернозная ангиома, гемангиома, криптная артериовенозная мальформация, оккультная сосудистая мальформация [11]. Термином «гемангиома» обычно обозначают кавернозные мальформации, локализованные в коже, мышцах, костях, внутренних органах, тогда как при сосудистых мальформациях нервной системы употребляют термин «кавернозная ангиома» [15]. Однако термин «ангиома» непригоден для обозна-

чения неопухолевого образования, каковым является сосудистая мальформация. В последнее время для обозначения этого вида очаговой сосудистой патологии в литературе все чаще используют термин «кавернозная мальформация», которым пользуемся и мы.

В нейрохирургической литературе кавернозные мальформации различают по локализации и распространенности. Среди внутрочерепных кавернозных мальформаций выделяют две группы, располагающиеся в паренхиме головного мозга, и мальформации, локализующиеся в твердой мозговой оболочке или в области дуральных синусов.

Спинальные кавернозные мальформации также подразделяют на две группы: кавернозные мальформации, локализованные в позвоночнике и эпидуральном пространстве, и кавернозные мальформации, расположенные интрадурально и в спинном мозге, что следует считать оправданным ввиду существенных различий в клинических проявлениях каждой группы [9].

Экстрадуральные кавернозные мальформации обычно обильно васкуляризированы, обнаруживаются ангиографически, сильно кровоточат при хирургическом удалении [7]. Внутримозговые кавернозные мальформации чаще всего ангиографически не визуализируются, хорошо удаляются с небольшой кровопотерей [4]. При гистологическом, иммуногистохимическом и электронномикроскопическом исследованиях оба типа мальформаций оказались идентичными независимо от их локализации [8, 10].

Сосудистые мальформации ЦНС обычно подразделяют на четыре типа: АВМ, венозные мальформации, кавернозные мальформации, капиллярные телеангиэктазии [1]. Кавернозные мальформации — наиболее распространенная в организме очаговая сосудистая аномалия. Однако в нервной системе она встречается реже, чем в других органах и тканях [14]. Кавернозные мальформации головного и спинного мозга обычно не обнаруживаются при ангиографии. Поэтому для их обозначения часто применяют термины «окулярная», «криптная», «ангиографически невидимая мальформация» [16].

В отличие от кавернозных мальформаций спинного мозга, кавернозные мальформации позвонков — одни из наиболее часто встречающихся мальформаций в организме. Их синоним — гемангиомы позвонков. По данным аутопсий кавернозные мальформации позвоночника обнаруживают часто, почти у 12 % людей. В единичных случаях такие мальформации могут встречаться эпидурально или интрадурально-экстремедулярно [16]. Различия в клиническом поведении, радиологических данных и исходах заболевания долгие годы побуждали многих авторов считать эти ангиомы различными нозологическими видами сосудистой патологии [17]. Начиная с 1995 г., появились работы, в которых на основе светооптических, ультраструктурных, иммуногистохимических и иммунологических исследований доказана единая патологическая сущность всех форм кавернозных мальформаций различной локализации [7].

Комплекс лечебных мероприятий при кавернозных мальформациях (гемангиомах) тел позвонков включает вертебропластику, лучевую терапию, трансвазальную эмболизацию и прямые хирургические вмешательства [8]. Учитывая клиническую бессимптомность большинства кавернозных мальформаций тел позвонков, они обычно являются случайной находкой при интраскопических

исследованиях. Появление локальной боли в позвоночнике требует тщательного обследования и, при подтверждении диагноза и стойком болевом синдроме, рекомендуется вертебропластика. Появление неврологической симптоматики многие авторы считают показанием к открытому оперативному лечению [15]. Проведение трансвазальной эмболизации сосудов мальформации может быть использовано как самостоятельный вид лечения, но чаще его комбинируют с лучевым или хирургическим лечением.

Как самостоятельный вид лечения в последнее время предложен метод перкутанной вертебропластики костным цементом. Метод заключается в проведении малоинвазивной пункции и инъекции в тело пораженного позвонка костного цемента, что приводит к выключению сосудистых полостей мальформации. При этом увеличивается биомеханическая стойкость тела позвонка, что предупреждает возникновение вторичных компрессионных переломов пораженного позвонка [6]. Метод эффективен, но сопряжен с опасностью возникновения вторичной компрессии спинного мозга метилметакрилатом или выходом его за пределы позвонка, что требует срочного открытого вмешательства. Сообщается, что вертебропластика приводит к прекращению прогрессирования заболевания у 88 % больных. При наличии признаков незначительной или умеренной компрессии спинного мозга у 80 % больных вертебропластика способствует регрессу неврологической симптоматики [5]. Весьма перспективными методами являются кифопластика и скифопластика [2, 12, 13]. Однако при экспансии позвонка вертебропластику применять нельзя, необходимо открытое оперативное вмешательство.

Наличие эпидуральной кавернозной мальформации, вызывающей медуллярную компрессию, является показанием к хирургическому вмешательству. Однако при неудаляемых мальформациях, в случае послеоперационного рецидива и при общем тяжелом состоянии больных вынужденной альтернативой является лучевое лечение [14]. Исход при хирургическом удалении эпидуральных кавернозных мальформаций в большинстве случаев благоприятный [14].

При интрадуральных экстремедулярных и интрамедулярных кавернозных мальформациях необходимо применение только открытой микрохирургической резекции ангиом [11]. Рекомендуется тотальное их удаление, так как частичное удаление повышает риск рецидивов и повторных кровоизлияний. Результаты микрохирургического тотального удаления обычно благоприятны, однако возможно усугубление неврологического дефицита [9].

**Цель работы** — уточнить особенности структуры кавернозных мальформаций, разработать технику их хирургического лечения, провести анализ результатов лечения.

**Матеріали і методи**

Проведен аналіз результатів обстеження і лікування 449 больних з кавернозними мальформациями позвоночника і спинного мозга, котрим виконані оперативні втручання, і 52 больних, котрих лічили консервативно.

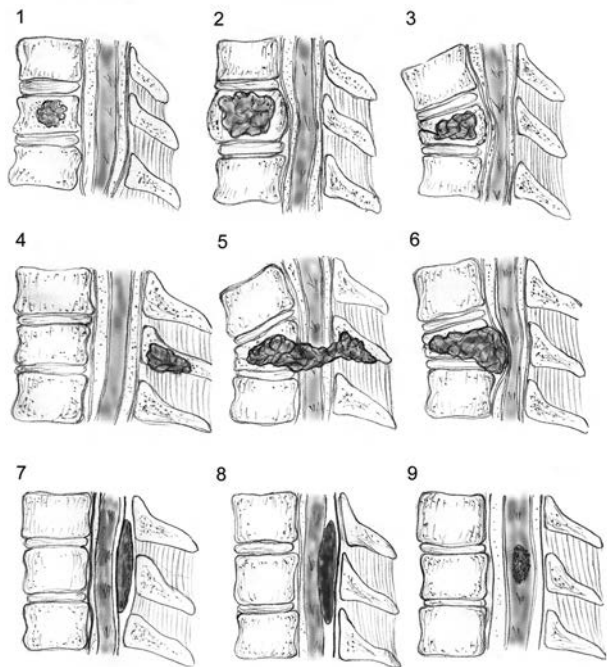
Показаннями для проведення хірургічного лікування були локальний или радикальний болевой синдром, наростаюча компресія спинного мозга і прогресивне неврологічне дефіцит.

Проведен аналіз клінічних проявлень, даних радіологічного дослідження, результатів хірургічного, лучевого, медикаментозного лікування больних. Учитували операційні находки і дані гистологічного дослідження удалених участків ткани мальформации. Гистологічні препарати окрашували гематоксилином і еозином по Ван Гизону.

Результати дослідження препаратів спинальних мальформаций різної локалізації сопоставляли між собою, а також з кавернозними ангиомами головного мозга.

В залежності от локалізації і розповсющенності спинальних кавернозних мальформаций виділені 9 типів: 1) кавернозна мальформация тіла позвонка без його деформации; 2) кавернозна мальформация тіла позвонка з збільшенням його об'єму, викликаючим компресію спинного мозга; 3) кавернозна мальформация тіла позвонка з патологічним компресійним переломом і компресією спинного мозга; 4) кавернозна мальформация, уражаюча задні костні структури позвонка; 5) поєднане ураження тіла і задніх костних структур позвонка; 6) кавернозна мальформация, уражаюча тіло

позвонка з розповсюдженням паравертебрально і епідурально і викликаюча компресію спинного мозга; 7) кавернозна мальформация, локалізуюча ісключительно епідурально; 8) кавернозна мальформация, розположена інтрадурально-екстрамедулярно; 9) кавернозна мальформация інтрамедулярна (рис. 1). Дані про локалізації мальформаций представлені в табл. 1. Описані варіанти розположення мальформаций можна об'єднати в чотири основні



**Рис. 1.** Типи спинальних кавернозних мальформаций (пояснення в тексті)

**Таблиця 1**  
**Розподілення прооперованих больних в залежності от локалізації мальформаций**

Поперечна локалізація уражень	Шейний рівень	Грудний рівень	Поясничний рівень	Всього
<b>Інтраосальні кавернозні мальформации</b>				
Тіло позвонка, без його деформации	14	139	95	248
Тіло позвонка, з збільшенням його об'єму і компресією спинного мозга	—	43	—	43
Тіло позвонка, з його деформацией, патологічним компресійним переломом і здавленням спинного мозга	—	37	11	48
Ураження обмежене задніми костними структурами позвонка	—	5	2	7
Поєднане ураження тіла і задніх костних структур позвонка	—	13	7	20
<b>Епідуральні кавернозні мальформации</b>				
Тіло позвонка з розповсюдженням паравертебрально і епідурально з компресією спинного мозга	3	17	9	29
Ісключительно епідуральна	1	5	5	11
<b>Інтрадуральні кавернозні мальформации</b>				
Інтрадурально-екстрамедулярна	1	5	1	7
Інтрамедулярна	26	8	2	36
Всього	45	272	132	449

группы: локализованные в кости, расположенные эпидурально, интрадуральные экстрамедуллярные, интрамедуллярные. По отношению к твердой мозговой оболочке мы различали экстрадуральные и интрадуральные кавернозные мальформации.

Радиологическая диагностика включала: рентгенографию позвоночника в стандартных и косых проекциях (все больные), компьютерную томографию (КТ) (126 больных), компьютерно-миелографическую томографию (58), магнитно-резонансную томографию (МРТ) (411), селективную ангиографию (51).

## Результаты и обсуждение

### Симптоматика и течение заболевания

Клинические проявления кавернозных мальформаций, локализованных в кости (гемангиомы), заключались в наличии локальных или радикулярных болей, проводниковых чувствительных и двигательных нарушений, расстройствах функции тазовых органов. Кавернозные мальформации тел позвонков дебютировали в основном местной болезненностью, радикулярной болью, характеризовались постепенным, крайне медленным нарастанием неврологической симптоматики соответственно уровню пораженного позвонка. Часто имели место длительные ремиссии.

Эпидуральные кавернозные мальформации характеризовались в основном проводниковыми расстройствами, медленным нарастанием неврологической симптоматики без ремиссий. Встречались локальная боль, радикулопатия. В одном наблюдении заболевание дебютировало остро развившейся параплегией.

Интрадуральные экстрамедуллярные кавернозные мальформации характеризовались медленным прогрессированием проводниковых расстройств. При кровоизлиянии в мальформации встречался апоплектиформный дебют заболевания.

Интрамедуллярные мальформации чаще всего характеризовались течением с острым апоплектиформным началом, вследствие кровоизлияния в ангиому. Клинически они проявлялись проводниковыми нарушениями. Другим вариантом клинического течения были периодические углубления неврологической симптоматики, сменяющиеся периодами стабилизации.

### Радиологическая диагностика

Для диагностики кавернозных мальформаций, локализованных в кости (гемангиомы), высоко информативны обычная рентгенография позвоночника, КТ, МРТ, ангиография. Рентгенологическими признаками кавернозной мальформации тел позвонков являются: вертикальная трабекулярная исчерченность тела позвонка, очаги лизиса и склероза кости позвонка, образование ячеистой структуры кости (симптом «медовых сот», «вельвета»). В та-

ких случаях необходимо было исключить жировую дегенерацию костного мозга в телах позвонков.

При КТ-исследовании пораженные тела позвонков характеризовались ячеистой структурой с образованием склерозированных грубых трабекул (симптом «горошка»).

При МРТ-исследовании кавернозных мальформаций тел позвонков обнаруживался «пятнистый» высокий сигнал в T1- и T2-взвешенном режиме, а также выявлялись области увеличенного кровотока в виде зон пустого МР-сигнала. Часть кавернозной мальформации, имевшая паравертебральное распространение, характеризовалась невысоким сигналом в T1-взвешенном режиме и высоким — в T2-взвешенном режиме.

Спинальная ангиография всегда обнаруживала обильную васкуляризацию кавернозной мальформации, локализованной в кости. В ее питании обычно участвовали 1—2 межреберные артерии.

Для диагностики кавернозных мальформаций эпидуральной локализации информативны такие методы, как КТ, МРТ, селективная спинальная ангиография.

КТ-признаками эпидуральной кавернозной мальформации являются гиперденсивный очаг, локализованный интраканально, отсутствие костных деструкций. При КТ высокого разрешения можно выявить эпидуральную локализацию очага.

МРТ-признаками эпидуральной кавернозной мальформации являются округлой или овальной формы очаги, располагающиеся эпидурально. МР-сигнал от кавернозной мальформации выглядит гомогенным гиперинтенсивным в T1- и T2-взвешенном режиме. При усилении магневистом кавернозная мальформация интенсивно контрастируется в виде негомогенного паттерна в T1-взвешенном режиме.

При проведении спинальной селективной ангиографии обнаруживают ограниченную сосудистая тень в проекции позвоночного канала. Отдельные сосуды в мальформации не дифференцируются. Кровоток в мальформации — медленный, ее тень обнаруживается на поздних фазах ангиографии. В кровоснабжении ангиомы участвуют ветви межреберных сегментарных артерий.

Для диагностики кавернозных мальформаций интрадуральной экстрамедуллярной локализации информативным методом оказалась только МРТ, которая позволяла выявить наличие подбололочного очага овальной или округлой формы, с негомогенной структурой. Очаг проявляется интенсивным МР-сигналом в T1- и T2-взвешенных режимах. Кавернозная мальформация интенсивно накапливает контраст. При этом ангиографически такая мальформация не выявляется.

Для диагностики кавернозных мальформаций интрамедуллярной локализации информативным методом является МРТ, при которой обнаружива-

ется интрамедуллярный неомогенный очаг интенсивного МР-сигнала в T1- и T2-взвешенных режимах. Область гиперинтенсивного сигнала окружена зоной низкого МР-сигнала, которая хорошо выявляется в T2-взвешенном режиме и обусловлена окружающим отеком. Интрамедуллярный очаг хорошо накапливает контраст. Спинной мозг на уровне поражения утолщен. МРТ-изменения с наибольшей вероятностью отражают трансформацию гемоглобина при повторяющихся геморрагиях в каверному. При остром дебюте заболевания, вследствие кровоизлияния в каверному, в течение 1—3 дней в T1-взвешенном режиме очаг был изоинтенсивным или слегка гиперинтенсивным по сравнению с белым веществом мозга. В T2-взвешенном режиме очаг выглядел гипоинтенсивным. В течение последующих 4—14 дней очаг был гиперинтенсивным в T1-взвешенном режиме и гипоинтенсивным — в T2-взвешенном режиме. Спустя 3—4 нед очаг был гипоинтенсивным в T1- и T2-взвешенных режимах. Продукты повторных незначительных кровоизлияний выглядели изоинтенсивными или незначительно гипоинтенсивными в T1-взвешенном режиме и гипоинтенсивными — в T2-режиме. Селективная спинальная ангиография ни в одном случае не выявила контрастирования сосудов интрамедуллярной мальформации.



Рис. 2. МРТ-исследование. Гемангиома тела L1

### Лечение кавернозных мальформаций и его результаты

У 52 больных случайно обнаруженные при рентгенологическом обследовании бессимптомные кавернозные мальформации тел позвонков (гемангиомы) диаметром менее 8 мм оставались под наблюдением. При гемангиомах диаметром более 8 мм проводили пункционную вертебропластику с целью предупреждения патологических переломов. Вертебропластика также была показана при гемангиомах тел позвонков меньших размеров, если они проявлялись выраженной радиалгией. Незначительная экспансия тела позвонка вследствие гемангиом, не вызывающая компрессии спинного мозга и проявляющаяся болью радикулярного характера, радикулопатией, также являлась показанием к вертебропластике (рис. 2—4).

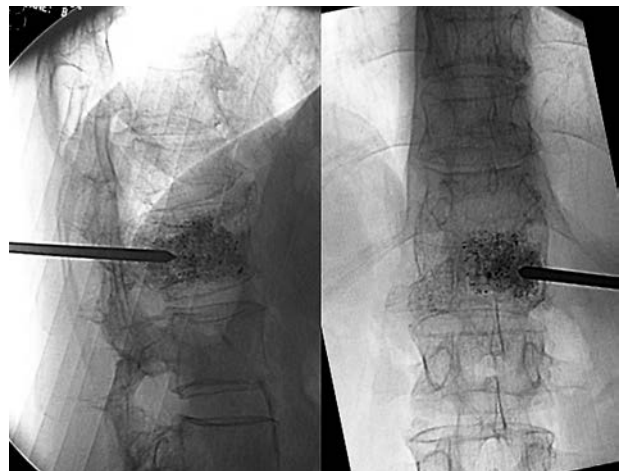


Рис. 3. Рентгенография позвоночника в процессе выполнения вертебропластики тела L1



Рис. 4. Тот же случай после выполнения пункционной вертебропластики

Хирургическое лечение методом пункционной вертебропластики проведено у 413 больных. При значительной экспансии тела позвонка вследствие гемангиом, расположенных эпидурально, с компрессией спинного мозга и корешков, или экспансии гемангиом паравертебрально (рис. 5) требовались открытые нейрохирургические вмешательства с удалением пораженного тела, замещением его имплантатами, фиксацией позвоночника.

Обнаружение эпидуральных, интрадуральных экстремедуллярных и интрамедуллярных кавернозных мальформаций, которые проявлялись проводниковой неврологической симптоматикой и вызывали компрессию спинного мозга, являлось показанием к открытому хирургическому вмешательству (36 больных).

При хирургических вмешательствах применяли различные доступы в зависимости от локализации



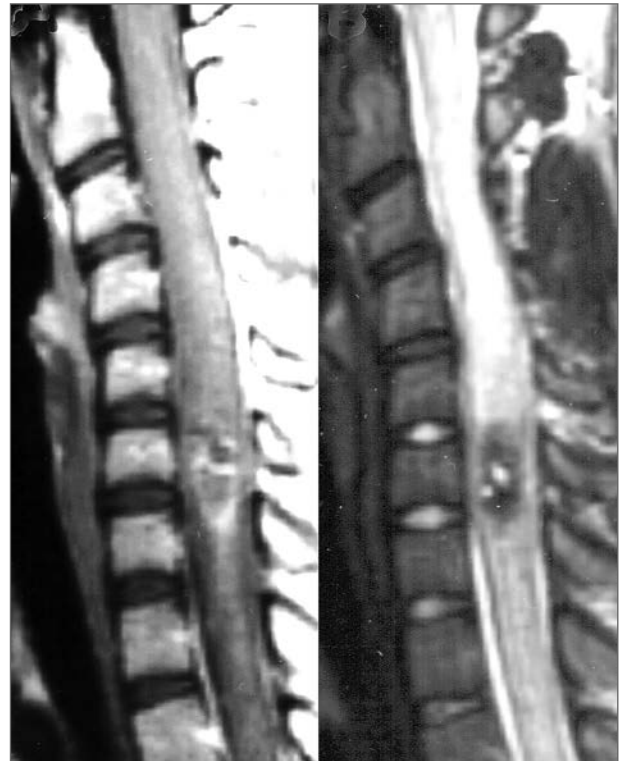
**Рис. 5.** МРТ больного с гемангиомой Th2 с экспансией тела и распространением мальформации в позвоночный канал



**Рис. 6.** Эпидуральная кавернозная мальформация. МРТ-исследование

кавернозных мальформаций. Обычно выполняли одномоментные оперативные вмешательства. Заднебоковые, боковые и переднебоковые доступы применяли при поражении тел позвонков и паравертебральном распространении мальформации. После удаления кавернозной мальформации тел позвонков проводили пластическое замещение удаленного участка тела костным цементом и металлическими конструкциями. При необходимости вмешательство заканчивали стабилизацией соответствующего отдела позвоночника. Обычно использовали заднюю систему инструментации пластинами трансартрикулярно в шейном и верхнегрудном отделе позвоночника и транспедикулярной фиксации — в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника. В случае неполного удаления кавернозных мальформаций, локализованных в теле позвонка и паравертебрально, больным рекомендовали лучевую терапию.

Задние и заднебоковые доступы применяли при эпидуральном и интрадуральном расположении кавернозных мальформаций (рис. 6). На этапе удаления интрадуральных кавернозных мальформаций использовали микрохирургическую технику, обеспечивающую максимальную сохранность окружающих структур — спинного мозга и оболочки. Интрамедуллярные мальформации удаляли с обязательным использованием хирургического микроскопа (рис. 7, 8). Иногда, вследствие кровоизлияния в интрамедуллярную кавернозную мальформацию, ее приходилось дифференцировать с интрамедул-



**Рис. 7.** Интрамедуллярная кавернозная мальформация на уровне тела С6

лярной опухоли. Различные этапы превращения гемосидерина после кровоизлияния в интрамедуллярную мальформацию приведены на рис. 9, 10.

Результаты хирургического лечения 449 больных с кавернозными мальформациями во многом зависели от предоперационного неврологического состояния больных. В табл. 2 представлены данные о регрессе неврологических нарушений у больных в послеоперационный период. Наиболее благоприятные результаты обнаружены у больных с интраспинальным расположением мальформаций.

**Данные гистологического исследования**

Изучали гистологические препараты удаленных участков ткани мальформаций, окрашенные гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Особое внимание уделяли оценке размера и типа сосудов, составляющих мальформацию, строению сосудистой стенки, наличию в ней гладкомышечных клеток и эластических волокон, строению межсо-

судистой паренхимы, наличию кровоизлияний и отложений гемосидерина в ангиоме.

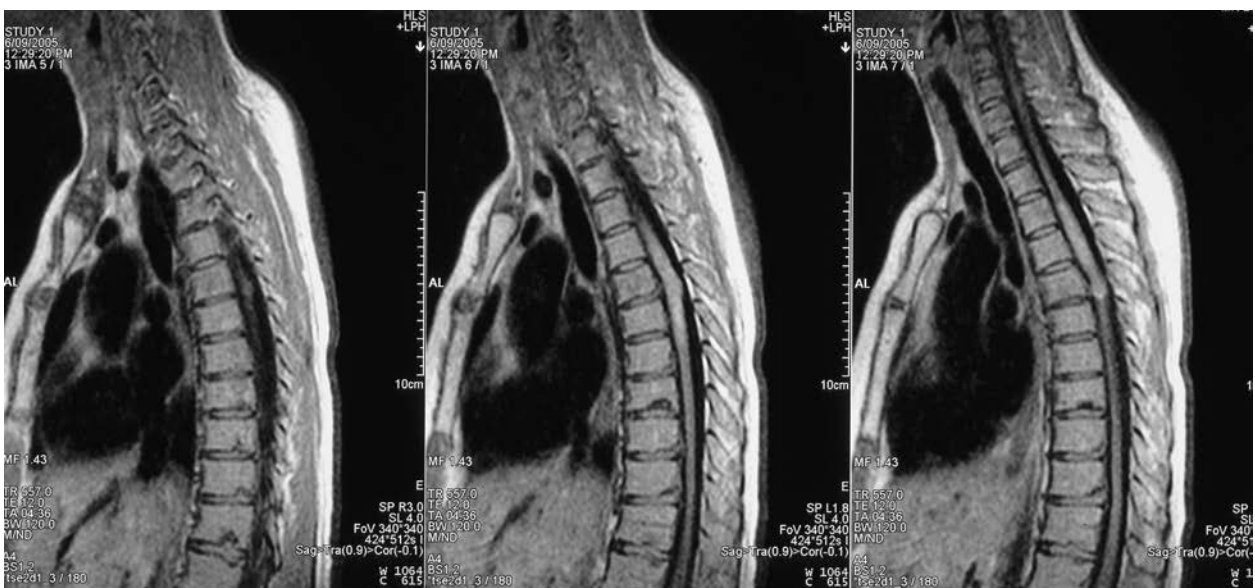
Кавернозные мальформации позвонков (интроспинальные кавернозные мальформации) имели многочисленные тесно расположенные сосудистые каналы или синусоидные полости, местами разделенные фиброзной стромой, жировой тканью или участками склерозированной кости. Каналы варьировали в размере — от капилляров до больших сосудистых каверн. Строение сосудов было упрощенным. Их выстлала расположенные в один ряд мо-



**Рис. 8.** Интраоперационное фото. Виден конгломерат дренирующих мальформацию вен на дорсальной поверхности мозга (указан стрелками)



**Рис. 10.** Тот же случай через 3 нед. Видна динамика превращения метгемоглобина



**Рис. 9.** Этап удаления интрамедуллярной кавернозной мальформации. Острое кровоизлияние в интрамедуллярную кавернозную мальформацию на уровне Th5—Th6

Т а б л и ц а 2

## Результаты хирургического лечения кавернозных мальформаций (неврологические изменения)

Локализация мальформаций	Полное восстановление	Частичное восстановление	Нет изменений	Ухудшение	Смерть	Всего
Интраоссальная	233	127	3	2	1	366
Эпидуральная	31	5	3	1	—	40
Интрадурально-экстрамедуллярная	6	1	—	—	—	7
Интрамедуллярная	31	4	1	—	—	36
Всего	301	137	7	3	1	449

номорфные плоские эндотелиальные клетки. Стенка сосудов была гиализированной. В ней отсутствовали гладкомышечные и эластиновые волокна. Некоторые сосуды выглядели утолщенными вследствие гиалиноза стенок.

Эпидуральные кавернозные мальформации также отличались наличием множественных сосудистых каналов. Мальформации были ограничены, однако капсулы не имели. Сосуды по диаметру варьировали от капилляров до обширных полостей, выстланных одним слоем эндотелиальных клеток. Между сосудами иногда встречались жировая ткань или прослойки соединительной ткани, часто обнаруживались отложения гемосидерина. Отмечен гиалиноз стенок сосудов. В них отсутствовали гладкомышечные волокна. Изредка встречались эластиновые волокна. В некоторых сосудах обнаружены явления тромбоза и фиброза.

Интрадуральные экстрамедуллярные кавернозные мальформации состояли из плотно расположенных сосудистых полостей, неравномерных размеров и формы. Сосудистые полости были выстланы одним слоем эндотелиальных клеток. Стеки полостей характеризовались грубой коллагеновой структурой, иногда обнаруживались явления выраженного фиброза. Некоторые полости содержали кровь и тромбы.

Интрамедуллярные кавернозные мальформации представлены отдельными сосудами или сосудистыми синусоидными, полигональными полостями различного размера, разделенными перегородками. Сосуды и сосудистые полости были выстланы плоским эндотелием. В стенках сосудов и полостей встречались отложения солей кальция. В прилежащие к мальформации участки мозговой ткани сосуды мальформации иногда внедрялись в виде язычков. В каждом сосуде отмечен отчетливый аргирофильный каркас. Мышечные клетки и эластические волокна в стенках сосудов и сосудистых полостей обычно отсутствовали. Нередко наблюдали склероз стенок сосудов. В гиалинизированных стенках сосудов и прилежащих тканях встречались обильные отложения гемосидерина. Типичным для кавернозных ангиом было скопление гемосидерофагов по пери-

ферии образования. В сосудах мальформации часто обнаруживались свежие или реканализованные тромбы. Нередко по периферии мальформации встречались скопления мелких ветвящихся сосудов, структура которых не позволяла однозначно отнести их к артериям, венам или капиллярам. В прилежащем мозговом веществе вокруг мальформации обнаруживался выраженный глиоз.

Проведенные гистологические исследования не выявили принципиальных различий в структуре сосудистых мальформаций различной локализации. Небольшие отличия кавернозных мальформаций, локализующихся в спинном мозге, от экстрадуральных мальформаций состояли в относительно большей частоте кровоизлияний, тромбообразования и отложения гемосидерина.

### Выводы

Вид спинальных кавернозных мальформаций отражает особенности их локализации и распространенности, что определяет лечебную тактику.

Кавернозные мальформации тел позвонков в большинстве случаев клинически протекают бессимптомно и являются случайной находкой.

Распространение кавернозных мальформаций или их первичная локализация в позвоночном канале обуславливают развитие признаков радикуло-медуллярной компрессии.

Лечебная тактика определяется наличием и выраженностью спинального компрессионного синдрома. При его отсутствии и расположении мальформации в теле позвонка (гемангиоме) рекомендуется вертебропластика. Хирургическое вмешательство показано при необходимости устранения радикуло-медуллярной компрессии.

При интрадуральных экстра- и интрамедуллярных кавернозных мальформациях следует выполнять открытое хирургическое вмешательство, направленное на удаление мальформации.

Клинические, радиологические и гистологические сопоставления динамики развития различных видов экстрадуральных и интрадуральных кавернозных мальформаций подтверждают их единую патологическую суть.

## Литература

1. Bakir A., Savas A., Yilmaz E. et al. Spinal intradural-intramedullary cavernous malformation. Case report and literature review // *Pediatr. Neurosurg.*— 2006.— Vol. 42(1).— P. 35—37.
2. Burton A.W., Hamid B. Kyphoplasty and vertebroplasty // *Curr. Pain Headache Rep.*— 2008.— Vol. 12(1).— P. 22—27.
3. Caruso G., Galarza M., Borghesi I. et al. Acute presentation of spinal epidural cavernous angiomas: A case report // *Neurosurgery.*— 2007.— Vol. 60(3).— P. E575—576.
4. Cecchi P.C., Rizzo P., Faccioli F. et al. Intraneural cavernous malformation of the cauda equina // *J. Clin. Neurosci.*— 2007.— Vol. 14(10).— P. 984—986.
5. Guarnieri G., Ambrosanio G., Vassallo P. et al. Vertebroplasty as treatment of aggressive and symptomatic vertebral hemangiomas: up to 4 years of follow-up // *Neuroradiology.*— 2009.— Vol. 51(7).— P. 471—476.
6. Jones J.O., Bruel B.M., Vattam S.R. Management of painful vertebral hemangiomas with kyphoplasty: a report of two cases and a literature review // *Pain Physician.*— 2009.— Vol. 12 (4).— P. E297—303.
7. Murillo-Bonilla L.M., Cantu-Brito C., Arauz-Gongora A. et al. Cavernous angioma. Clinical observations and prognosis of 133 patients // *Rev. Invest. Clin.*— 2003.— Vol. 55(4).— P. 387—393.
8. Nishikawa M., Ohata K., Ishibashi K. et al. The anterolateral partial vertebrectomy approach for ventrally located cervical intramedullary cavernous angiomas // *Neurosurgery.*— 2006.— Vol. 59 (suppl. 1).— P. 58—63.
9. Noudel R., Litre F., Vinchon M. et al. Intradural spinal cord cavernous angioma in children: A case report and literature review // *Childs Nerv. Syst.*— 2008.— Vol. 24 (2).— P. 259—263.
10. Obermann M., Gizewski E.R., Felsberg J., Maschke M. Cavernous malformation with hemorrhage of the conus medullaris and progressive sensory loss // *Clin. Neuropathol.*— 2006.— Vol. 25 (2).— P. 95—97.
11. Park S.B., Jahng T.A., Chung C.K. The clinical outcomes after complete surgical resection of intramedullary cavernous angiomas: changes in motor and sensory symptoms // *Spinal Cord.*— 2009.— Vol. 47 (2).— P. 128—133.
12. Peh W.C., Munk P.L., Rashid F., Gilula L.A. Percutaneous vertebral augmentation: vertebroplasty, kyphoplasty and skyphoplasty // *Radiol. Clin. North Am.*— 2008.— Vol. 46(3).— P. 611—635.
13. Rawat S., Nangia S., Ezhilalan R.B. et al. Variance in the treatment of vertebral haemangiomas // *J. Indian Med. Assoc.*— 2007.— Vol. 105 (1).— P. 42, 44—45, 48.
14. Santoro A., Piccirilli M., Bristol R. et al. Extradural spinal cavernous angiomas: A report of seven cases // *Neurosurg. Rev.*— 2005.— Vol. 28 (4).— P. 313—319.
15. Toldo I., Drigo P., Mammi I. et al. Vertebral and spinal cavernous angiomas associated with familial cerebral cavernous malformation // *Surg. Neurol.*— 2009.— Vol. 71 (2).— P. 167—171.
16. Wada M., Takahashi H., Matsubara S., Hirai S. Occult vascular malformations of the spinal cord: report of four cases not detected by angiography // *Acta Neurol. Scand.*— 2000.— Vol. 101 (2).— P. 140—143.
17. Wakabayashi Y., Isono M., Shimomura T. et al. Neurocutaneous vascular hamartomas mimicking Cobb syndrome. Case report // *J. Neurosurg.*— 2000.— Vol. 93.— P. 133—136.

Є.І. СЛИНЬКО, В.О. ХОНДА, О.М. ХОНДА

## Кавернозні мальформації спинного мозку і хребта: діагностика, лікування

**Мета** — з'ясувати особливості структури кавернозних мальформацій, розробити техніку їх хірургічного лікування, провести аналіз результатів лікування.

**Матеріали і методи.** Вивчено динаміку розвитку захворювання у 449 прооперованих хворих і 52 пацієнтів, у яких застосовували консервативне лікування. Ретроспективний аналіз результатів обстеження і лікування проведено в двох групах хворих: у 36 хворих з кавернозними мальформаціями здійснено відкриті оперативні втручання, 52 хворих проліковані консервативно. Проаналізовано клінічні вияви, дані радіологічних досліджень, результати хірургічного, променевого та консервативного лікування. Враховували операційні знахідки, дані гістологічних досліджень видалених мальформацій.

**Результати.** Клінічні, радіологічні та гістологічні зіставлення різних видів екстрадуральних та інтрадуральних кавернозних мальформацій підтвердили їхню єдину патологічну суть. Серед мальформацій виділено ті, які розміщені в спинному мозку, інтрадурально-екстрамедулярно, епідурально та у тілах хребців. Кавернозні мальформації тіл хребців мають безсимптомний клінічний перебіг і є випадковою знахідкою. Поширення чи первинна локалізація мальформацій у хребтовому каналі виявляються ознаками радикало-медулярної компресії.

**Висновки.** Лікувальна тактика визначається наявністю та вираженістю спінального компресійного синдрому. За його відсутності або початкових проявах рекомендовано проведення променевого лікування. При кавернозних мальформаціях (гемангіомах) тіл хребців діаметром більше 8 мм або менших розмірів, але з вираженим больовим синдромом радикального характеру радикалопатією показана вертебропластика. Хірургічне втручання показано у разі необхідності ліквідації радикало-медулярної компресії. При інтрадуральних екстра- та інтрамедулярних кавернозних мальформаціях слід проводити відкрите хірургічне втручання з метою видалення мальформації.

**Ключові слова:** кавернозні мальформації, спинний мозок, хребет, діагностика, лікування.

Ye.I. SLYNKO, V.A. KHONDA, A.N. KHONDA

## Treatment and diagnostic of spinal cord and spine cavernous malformations

**Objective** – the study of a clinical course, therapeutic modalities, surgical technique and results the current study were undertaken.

**Methods and subjects.** The dynamics of disease development was studied in 449 operated patients and 52 patients after the conservative treatment. Retrospective analysis of treatment results was performed in two groups: 36 patients with cavernous malformations who underwent surgery, 52 patients were treated with conservative therapy. Eighty-eight cases of symptomatic cavernous malformations affecting the spine and spinal cord were retrospectively reviewed. The methods of treatment, histological similarities and differences between cavernous malformations of each location are reviewed.

**Results.** The cases display a spectrum of pathological findings involving the vertebral body, vertebral body with epidural extension, epidural space without bony involvement, intradural extramedullar space, and intramedullar lesions. Lesions of all locations are identical in histology. Cavernous malformations of vertebral bodies are asymptomatic and an occasional godsend. Spread or initial malformations localization is determined by radicular and medullar compression.

**Conclusions.** Clinical management is determined by the presence and intensity of spinal compression syndrome. If there is no such syndrome or there are its initial manifestations the radiation treatment is indicated. We conclude that cavernous malformations represent a single entity regardless of location. In the cavernous malformations (hemangioma) of the vertebral bodies with a diameter exceeding 8 mm or even smaller sizes, but with significant radicular pain character, radiculopathy, the vertebroplasty is recommended. Surgery is administered in case of radicular and medullar compression elimination. Under intradural extramedullar space, and intramedullar cavernous malformations it is necessary of perform open surgical ablation of malformation.

**Key words:** cavernous malformations, spinal cord, spine, diagnostic, treatment.



С.О. ДУБРОВ

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

## Вибір методики відлучення від респіратора після проведення тривалої штучної вентиляції легень у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою

**Мета** — дослідити ефективність та безпечність використання двох методик відлучення від респіратора після проведення тривалої штучної вентиляції легень (ШВЛ) у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ).

**Матеріали і методи.** Проведено порівняльну оцінку тривалості відлучення, ускладнень, застосування седативних препаратів, м'язових релаксантів та наркотичних анальгетиків у пацієнтів з оротрахеальною інтубацією трахеї і трахеостомованих хворих. У дослідження, проведене у період з вересня 2009 до травня 2011 р., увійшло 69 пацієнтів з тяжкою ЧМТ, які перебували на тривалій ШВЛ (понад 120 год) та відповідали критеріям включення в дослідження. Групу тривалої трансларингеальної інтубації становили 33 пацієнти, групу трахеостомованих пацієнтів — 36 осіб.

**Результати.** Виявлено перевагу при відлученні від респіратора у трахеостомованих пацієнтів, яким застосовували методику високочастотної допоміжної вентиляції легень (ВЧ ДВЛ), порівняно з хворими з трансларингеальною інтубацією та використанням адаптивної підтримувальної вентиляції після тривалої респіраторної підтримки у пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Тривалість відлучення у пацієнтів групи трахеостомії (ТСТ) становила  $(58,6 \pm 21,3)$  год, групи оротрахеальної інтубації (ОТІ) —  $(103,5 \pm 49,6)$  год ( $p = 0,037$ ); тривалість проведення аналгоседації в групі ТСТ була майже вдвічі коротшою, ніж у групі ОТІ, та становила 3,7 і 6,2 доби відповідно ( $p = 0,032$ ).

**Висновки.** У пацієнтів з тяжкою ЧМТ, яким планують проведення тривалої ШВЛ, виконання трахеостомії та застосування методики відлучення за допомогою ВЧ ДВЛ є найбільш безпечним та ефективним методом порівняно з тривалою ОТІ і методикою відлучення з адаптивною підтримувальною вентиляцією легень.

**Ключові слова:** тяжка черепно-мозкова травма, тривала штучна вентиляція легень, трахеостомія, адаптивна підтримувальна вентиляція легень, високочастотна допоміжна вентиляція легень, відлучення, оротрахеальна інтубація.

Пацієнти з тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ) часто потребують тривалої респіраторної підтримки. В більшості випадків гостра дихальна недостатність у цієї категорії пацієнтів зумовлена порушенням центральної регуляції дихання. В сучасних умовах респіраторну підтримку забезпечують за допомогою оротрахеальної інтубації або проводять штучну вентиляцію легень (ШВЛ) крізь трахеостомічну трубку після виконання пацієнтам трахеостомії.

Протягом останніх років для забезпечення тривалої ШВЛ назотрахеальну інтубацію трахеї виконують дедалі рідше через велику кількість усклад-

нень. Вона залишається актуальною лише у пацієнтів після реконструктивно-пластичних оперативних втручань на трахеї.

Жоден з існуючих протоколів ведення пацієнтів, які потребують тривалої ШВЛ, не містить чітких рекомендацій щодо переваг або недоліків зазначених вище методів забезпечення ШВЛ (крізь оротрахеальну або трахеостомічну трубку).

Тривала трансларингеальна інтубація порівняно з трахеостомією при проведенні тривалої ШВЛ пов'язана з частим розвитком ускладнень [13]:

- високий ризик розвитку постінтубаційних стенозів гортані та/або трахеї;

- незручності при проведенні санації трахеобронхіального дерева (практично неможливо проводити аспірацію секрету з лівих відділів бронхіального дерева);
- виражений дискомфорт для хворого за наявності ознак свідомості (зазвичай  $\geq 8$  балів за шкалою ком Глазго (ШКГ));
- зниження якості догляду за ротовою порожниною хворого;
- високий ризик незапланованої екстубації;
- високий ризик обтурації просвіту трубки мокротою;
- обмеження рухового режиму хворого, в тому числі проведення кінетичної терапії, особливо поворотів на живіт (prone position);
- високий ризик розвитку синуситів (при назотрахеальній інтубації);
- зростання ризику розвитку вентилятор-асоційованих нозокоміальних інфекційних ускладнень дихальних шляхів та легень.

З огляду на ускладнення трансларингеальної інтубації у пацієнтів, яким проводять тривалу ШВЛ, часто постає питання щодо виконання трахеостомії.

На думку багатьох дослідників, яку ми поділяємо, трахеостомію слід виконувати у випадках, коли пацієнт матиме користь хоча б від однієї з переваг цієї маніпуляції, до яких, крім згаданих вище, належать [3, 5, 6, 8, 10, 11]:

- більший ступінь комфорту для медичного персоналу в процесі догляду за хворим;
- зменшення опору дихальних шляхів при проведенні ШВЛ;
- можливість вербального контакту з хворим (при тимчасовій обтурації дистального отвору трахеостомічної трубки);
- у деяких випадках — можливість застосування перорального харчування;
- скорочення тривалості проведення ШВЛ, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) та загального терміну перебування в лікарні;
- зменшення доз препаратів для аналгоседації.

Таким чином, у сучасній інтенсивній терапії найчастішим показанням до виконання трахеостомії є необхідність тривалої ШВЛ, що є особливо актуальним у пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

Незважаючи на переваги трахеостомії, нині немає однозначної думки щодо вибору метода забезпечення прохідності дихальних шляхів у пацієнтів з тяжкою ЧМТ при проведенні тривалої ШВЛ. Одні автори вказують на суттєві переваги ранньої трахеостомії, такі як зменшення тривалості ШВЛ та часу відлучення від респіатора, менша кількість ускладнень під час перебування у ВІТ, скорочення строків загальної госпіталізації та лікування у ВІТ [2, 6, 7, 11]. Інші автори не виявили переваг щодо терміну проведення ШВЛ і відлучення від респіатора у пацієнтів групи ранньої трахеостомії порівняно з відстроченою трахеостомією та у забезпе-

ченні проведення ШВЛ за допомогою трансларингеальної інтубації [12].

Деякі автори вказують на зменшення потреби у введенні наркотичних анальгетиків та седативних препаратів або взагалі на відсутність необхідності аналгоседації та застосування м'язових релаксантів у хворих, яким виконали трахеостомію [10].

**Мета роботи** — дослідити ефективність та безпечність використання двох методик відлучення від респіатора після проведення тривалої ШВЛ у пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

Порівнювали групи пацієнтів з тяжкою ЧМТ, яким проводили тривалу ШВЛ крізь оротрахеальну трубку із застосуванням методики адаптивної підтримувальної вентиляції (ASV), і трахеостомованих хворих, яким застосовували методику високочастотної допоміжної вентиляції легень (ВЧ ДВЛ). Також вивчали потребу у введенні седативних препаратів, наркотичних анальгетиків та м'язових релаксантів.

Дослідження було проспективним рандомізованим і проводилося на базі відділення інтенсивної терапії клінічної лікарні № 17 м. Києва (центр політравми Правого берега м. Києва) у період з вересня 2009 до травня 2011 р.

### Матеріали і методи

У дослідження ввійшло 69 пацієнтів, госпіталізованих з діагнозом тяжкої ЧМТ або поєднаної травми з домінуванням ЧМТ (оцінка за ШКГ в першу добу після госпіталізації  $\leq 8$  балів). Дані щодо структури ЧМТ наведено в табл. 1.

#### Критерії залучення в дослідження:

- вік  $\geq 18$  років;
- тривалість проведення ШВЛ до початку першої спроби відлучення  $\geq 120$  год;
- відсутність поліорганної недостатності, сепсису, ниркової, печінкової, серцево-судинної недостатності;
- «готовність» до відлучення відповідно до критеріїв початку відлучення при проведенні проби спонтанного дихання (табл. 2) [4, 9].

Усі хворі за умови відповідності критеріям відлучення були рандомізовані на дві групи: виконання оротрахеальної інтубації (ОТІ) і трахеостомії (ТСТ). Рандомізацію проводили методом конвертів.

Методика респіраторної підтримки у пацієнтів груп ТСТ та ОТІ до початку відлучення не відрізнялася. Всім хворим до початку спроб відлучення респіраторну підтримку забезпечували за допомогою респіраторів «Бриз» (Україна) в режимі, контрольованому за об'ємом (CMV) за проективною стратегією вентиляції.

У групу ОТІ ввійшло 33 пацієнти, яким ШВЛ проводили крізь оротрахеальну трубку з моменту госпіталізації до переведення на спонтанне дихання та екстубації. Пацієнтам цієї групи застосовували методику відлучення від респіатора з використан-

Т а б л и ц я 1

## Структура тяжкої черепно-мозкової травми у пацієнтів, залучених у дослідження

Показник	ТСТ, усього/оперовані	ОТІ, усього/оперовані	Разом, усього/оперовані
Забиття головного мозку тяжкого ступеня	12/3	13/3	25/6
Стиснення головного мозку			
Епідуральна гематома	6/6	5/5	11/11
Субдуральна гематома	10/7	9/6	19/13
Внутрішньомозкова гематома	4/1	4/2	8/3
Внутрішньошлуночкова гематома	1/0	0/0	1/0
Вдавлені переломи кісток склепіння черепа	3/3	2/2	5/5

Т а б л и ц я 2

## Критерії для початку проведення спроб відлучення (4, 9)

Показник	Значення
SpO <sub>2</sub> (при FiO <sub>2</sub> ≤ 0,4), %	≥ 92
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 200
Температура тіла, °C	≤ 38,0
Частота дихальних рухів	≤ 30 за 1 хв
Дихальний об'єм, мл/кг	≥ 5
Оцінка за ШКГ (на час відлучення), бали	≥ 12
Стабільна гемодинаміка	Середній артеріальний тиск ≥ 65 мм рт. ст. без застосування симпатоміметиків
Рентгенографія органів грудної клітки	Немає інфільтрації або регрес інфільтратів
Аналогоседація	Немає потреби в аналогоседації
Електролітні порушення	Немає

ням режиму ASV (інтелектуальна вентиляція легень), який забезпечували респіратором Raphael (GE, Швейцарія). При вдаль спробі відлучення із застосуванням зазначеного режиму протягом 24—48 год хворих переводили на режим вентиляції спонтанного дихання тими ж респіраторами терміном 24—48 год, після чого, за умов адекватного дихання, виконували екстубацію та переводили хворого на самостійне дихання з інсуфляцією зволоженого кисню крізь назальну канюлю з потоком кисню від 2 до 6 л/хв протягом 24—48 год, потім хворого переводили на самостійне дихання атмосферним повітрям.

За умов розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії з секрецією великої кількості в'язкого гнійного мокротиння, що вимагало проведення частих фібробронхоскопій, вираженого психомоторного збудження, пов'язаного з реакцією хворого на оротрахеальну інтубацію, що потребувало жорсткої седації протягом більш ніж 3 діб, пацієн-

там виконували планову трахеостомію. Також трахеостомію здійснювали за умови невдалих 3 спроб відлучення і більше, після чого проводили відлучення з використанням методики ВЧ ДВЛ. Таких пацієнтів виключали з дослідження.

У групу ТСТ увійшли 36 хворих, яким у ранні строки (на 2-гу—3-тю добу) проведення ШВЛ виконували трахеостомію. У разі відповідності хворого критеріям «готовності» до відлучення від респіатора (див. табл. 2) пацієнта переводили на ВЧ ДВЛ.

Методика відлучення від респіатора полягала в тому, що за умов відповідності хворого критеріям відлучення, в трахею крізь трахеостомічну трубку проводили пластиковий катетер, в який за допомогою апарата ШВЛ «Бриз» подавали дихальну суміш з фракцією кисню (FiO<sub>2</sub>) 40—55 %. Обов'язковою умовою проведення ВЧ ДВЛ є негерметичність дихального контуру, тобто здута герметизувальна манжета трахеостомічної трубки.

Відлучення проводили поступово, починаючи з сеансів відлучення тривалістю 10—15 хв, після чого пацієнта переводили на 1,5—2,0 год на стандартний режим ШВЛ (CMV) із застосуванням підвищеного тиску в кінці видиху на рівні 5—8 см вод. ст. Поступово, протягом 2—4 діб, збільшували тривалість сеансів ВЧ ДВЛ до 6—8 год з наступним переведенням пацієнта на контрольовану ШВЛ із застосуванням підвищеного тиску в кінці видиху на рівні 5—8 см вод. ст. протягом 15—20 хв, після чого знову виконували ВЧ ДВЛ, з подальшим переведенням хворого на спонтанне дихання з інсуфляцією зволоженого кисню [1].

Більшості пацієнтів (41 пацієнт, або 59,4 %) проводили моніторинг внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) моніторами Codman (США) шляхом постановки паренхіматозного датчика під тверду мозкову оболонку. При неефективному консервативному лікуванні внутрішньочерепної гіпертензії та стійкому (понад 20—30 хв) утримуванні ВЧТ на рівні понад 25 мм рт. ст. виконували широку декомпресійну трепанацію черепа. Цю операцію за даними моніторингу ВЧТ застосовували у 7 пацієнтів (у 4 із групи ТСТ та у 3 із групи ОТІ).

Контроль ефективності обох методик відлучення проводили шляхом візуальної оцінки дихальних рухів та респіраторного комфорту хворого, аускультатції легень, пульсоксиметрії, визначення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та частоти дихання, суб'єктивного комфорту пацієнта (за наявності свідомості). Досліджували газовий склад артеріальної крові газоаналізатором EasyBloodGas (Medica, США) та кислотно-основний стан крові.

У пацієнтів обох груп визначали кількість введених наркотичних анальгетиків, гіпнотиків та м'язових релаксантів до початку відлучення, оцінювали кількість ускладнень, зокрема частоту розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії, рівень летальності, визначали тривалість ШВЛ та відлучення, строки перебування у ВІТ і загальний термін госпіталізації.

Для аналгоседації ми застосовували комбінацію наркотичних анальгетиків (фентаніл 0,005 %) у дозі 25—150 мкг/год методом постійної інфузії за допомогою шприцевої помпи та гіпнотиків — бензодіазепіни (Сибазон 0,5 %) доведено болюсно по 100 мг через кожні 4—8 год або оксибутират натрію 20 % у дозі 4—24 г/добу.

В осіб із психомоторним збудженням та у разі неможливості досягти синхронізації дихання пацієнта з респіратором шляхом підбору режиму вентиляції застосовували аналгоседацію. Якщо і за цих умов не вдавалося досягти синхронізації з респіратором і спостерігали зростання ВЧТ  $\geq 25$  мм рт. ст., то застосовували недеполяризуючі м'язові релаксанти тривалої дії (бромід піпекуронію).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0.

З огляду на параметричний характер вибірки хворих для визначення достовірності показників застосовували t-критерій Стьюдента.

### Результати та обговорення

Середній вік пацієнтів обох груп становив  $(42,7 \pm 9,6)$  року (від 18 до 72 років), загальна тривалість ШВЛ до початку відлучення —  $(226,4 \pm 49,3)$  год (від 120 до 344 год), ступінь порушення свідомості на момент госпіталізації за ШКГ —  $(5,9 \pm 1,6)$  бала (від 4 до 8 балів), на час першої спроби відлучення —  $(13,7 \pm 2,4)$  бала (від 12 до 15 балів), тяжкість загального стану за шкалою APACHE-II (в першу добу госпіталізації) —  $(17,8 \pm 5,1)$  бала (від 9 до 28 балів). За цими показниками між досліджуваними групами статистично значущої різниці не виявили (табл. 3).

Аналіз використання препаратів для аналгоседації (наркотичних анальгетиків та бензодіазепінів), а також м'язових релаксантів при проведенні ШВЛ показав, що у хворих групи ТСТ застосування цих засобів було суттєво меншим, ніж у хворих групи ОТІ (табл. 4).

Загальна тривалість проведення аналгоседації у пацієнтів групи ТСТ була майже вдвічі коротшою, ніж у групі ОТІ, та становила 3,7 і 6,2 доби відповідно ( $p = 0,032$ ).

Отже, пацієнти групи ТСТ при проведенні ШВЛ до початку відлучення від респіратора потребували значно меншої кількості препаратів для аналгоседації та м'язових релаксантів порівняно з хворими групи ОТІ.

Тривалість відлучення у пацієнтів групи ТСТ була меншою ( $p = 0,037$ ) та становила в середньому

Т а б л и ц я 3

#### Демографічна характеристика, показники тяжкості загального стану та рівень порушення свідомості

Показник	ОТІ (n = 33)	ТСТ (n = 36)	p
Вік, років	$41,6 \pm 9,0$	$43,5 \pm 10,7$	0,685
Стать, чоловіки/жінки	27/6	28/8	0,397
Рівень свідомості за ШКГ на момент госпіталізації, бали	$13,8 \pm 1,8$	$13,6 \pm 1,6$	0,796
Рівень свідомості за ШКГ на момент початку відлучення, бали	$6,0 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,5$	0,921
Оцінка за APACHE-II, бали	$17,2 \pm 4,7$	$18,0 \pm 5,2$	0,623
Тривалість ШВЛ до початку відлучення, год	$223,6 \pm 47,7$	$229,2 \pm 50,6$	0,505

Т а б л и ц я 4

#### Застосування наркотичних анальгетиків, гіпнотиків та м'язових релаксантів до початку відлучення

Препарат	ОТІ (n = 33)	ТСТ (n = 36)	p
Фентаніл, мкг/год	$102,7 \pm 37,5$	$58,9 \pm 19,4$	0,034
Сибазон, мг/доба	$346,7 \pm 78,9$	$188,4 \pm 93,0$	0,028
Оксибутират натрію, г/доба	$12,6 \pm 5,7$	$7,8 \pm 4,7$	0,053
Ардуан, мг/доба	$11,2 \pm 6,6$	$4,6 \pm 2,1$	0,017

(58,6 ± 21,3) год (від 36 до 92 год), тоді як у групі ОТІ — (103,5 ± 49,6) год (від 72 до 158 год). У 36,4 % пацієнтів групи ОТІ довелося виконати трахеостомію у відстрочений період та проводити відлучення за методикою ВЧ ДВЛ.

У групі ОТІ у зв'язку з розвитком ускладнень та невдалими 3 спробами відлучення трахеостомію виконали 12 хворим. Цих пацієнтів виключили з дослідження. Рівень летальності у них становив 25,0 %, померло 3 хворих, решту було успішно переведено на спонтанне дихання з використанням методики ВЧ ДВЛ та виписано з лікарні в задовільному стані.

Причинами невдалого відлучення були:

- обтурація трубки мокротинням унаслідок розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії з необхідністю проведення частих реінтубацій — у 6 (18,2 %) пацієнтів;
- виражена реакція на оротрахеальну трубку, яка потребувала проведення глибокої седатії, — у 4 (12,1 %) хворих;
- невдалі 3 спроби відлучення — у 2 (6,1 %) пацієнтів.

Серед хворих групи ТСТ перша спроба відлучення була невдалою у 3 (8,3 %), двоє з яких успішно почали відлучення з 2-ї спроби, один пацієнт помер внаслідок розвитку масивної тромбоемболії легеневої артерії.

Загальна летальність у хворих обох груп, які завершили участь у дослідженні (n = 51), становила 5,9 %. Померло 2 пацієнтів з групи ТСТ (5,5 %) та 1 — з групи ОТІ (6,7 %), статистично значущої різниці щодо летальності між двома групами не було (p = 0,122).

### Висновки

Виконання трахеостомії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ, яким планують проведення тривалої ШВЛ, сприяє зменшенню потреби в аналгоседації та застосуванні м'язових релаксантів.

Тривалість відлучення у трахеостомованих хворих була значно меншою порівняно з пацієнтами групи ОТІ і становила (58,6 ± 21,3) та (103,5 ± 49,6) год відповідно (p = 0,037).

Частота невдалого відлучення після першої спроби була значно меншою у хворих групи ТСТ порівняно з пацієнтами групи ОТІ і становила 8,3 та 36,4 % відповідно.

Суб'єктивне відчуття комфорту при проведенні респіраторної підтримки значно частіше відзначали пацієнти групи ТСТ.

У пацієнтів з тяжкою ЧМТ, яким планують проведення тривалої ШВЛ (понад 5—7 діб), виконання трахеостомії та застосування методики відлучення за допомогою ВЧ ДВЛ є безпечнішим та ефективнішим методом порівняно з тривалою оротрахеальною інтубацією і методикою відлучення з адаптивною підтримувальною вентиляцією легень.

### Література

1. Глумчер Ф.С., Дубров С.О. Спосіб відлучення від респіратора пацієнтів після тривалої штучної вентиляції легень. Патент на корисну модель № 29497. Бюл/№ 23 від 10 січня 2008 р.
2. Armstrong P.A., McCarthy M.C., Peoples J.B. Reduced use of resources by early tracheostomy in ventilator-dependent patients with blunt trauma // *Surgery*.— 1998.— Vol. 124.— P. 763—766.
3. Beckmann U., Gillies D.M. Factors associated with reintubation in intensive care: an analysis of causes and outcomes // *Chest*.— 2001.— Vol. 120.— P. 538—542.
4. Cabello B., Thille A.W., Roche-Campo F. et al. Physiological comparison of three spontaneous breathing trials in difficult-to-wean patients // *Intens. Care Med*.— 2010.— Vol. 36.— P. 1171—1179.
5. Chastre J., Fagon J.-Y. Ventilator-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.— 2002.— Vol. 165, N 7.— P. 867—903.
6. Dubrov S., Glumcher F. Influence of tracheostomy on duration of weaning from mechanical ventilation // *Crit. Care. Med*.— 2009.— Vol. 13, suppl. 1.— P. 6—7.
7. Freeman B.D., Borecki I.B., Coopersmith C.M., Buchman T.G. Relationship between tracheostomy timing and duration of mechanical ventilation in critically ill patients // *Crit. Care Med*.— 2005.— Vol. 33 (11).— P. 2513—2520.
8. MacIntyre N.R. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: A Collective Task Force Facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine // *Chest*.— 2001.— Vol. 120, suppl. 3.— P. 375S—396S.
9. MacIntyre N.R. Respiratory mechanics in the patient who is weaning from the ventilator // *Respir. Care Vol*.— 2005.— Vol. 50.— P. 275—286.
10. Nieszkowska A., Combes A., Luyt C.-E. et al. Impact of tracheostomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients // *Crit. Care Med*.— 2005.— Vol. 33 (11).— P. 2527—2533.
11. Rodriguez J.L., Steinberg S.M., Luchetti F.A. et al. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting // *Surgery*.— 1990.— Vol. 108, N 4.— P. 655—659.
12. Sugerman H.J., Wolfe L., Pasquale M.D. et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy // *J. Trauma*.— 1997.— Vol. 43.— P. 741—747.
13. Whited R.E. A prospective study of laryngotracheal sequelae in long-term intubation // *Laryngoscope*.— 1984.— Vol. 94.— P. 367—377.

С.А. ДУБРОВ

## Выбор методики отлучения от респиратора после проведения длительной искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

**Цель** — исследовать эффективность и безопасность использования двух методик отлучения от респиратора после проведения длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

**Материалы и методы.** Проведена сравнительная оценка продолжительности отлучения, осложнений, использования седативных препаратов, мышечных релаксантов и наркотических анальгетиков у пациентов с оротрахеальной интубацией и трахеостомированных больных. В исследование, проведенное в период с сентября 2009 по май 2011 г., вошло 69 пациентов с тяжелой ЧМТ, находившихся на длительной ИВЛ (более 120 ч) и отвечавших критериям включения в исследование. Группу длительной трансларингеальной интубации составили 33 пациента, группу трахеостомированных пациентов — 36 лиц.

**Результаты.** Установлено преимущество при отлучении от респиратора у трахеостомированных пациентов, у которых использовали методику высокочастотной вспомогательной вентиляции легких (ВЧ ВВЛ), по сравнению с больными с трансларингеальной интубацией и применением режима адаптивной поддерживающей вентиляции после длительной респираторной поддержки у пациентов с тяжелой ЧМТ. Продолжительность отлучения у пациентов группы трахеостомии (ТСТ) составила (58,6 ± 21,3) ч, группы оротрахеальной интубации (ОТИ) — (103,5 ± 49,6) ч ( $p = 0,037$ ), продолжительность проведения аналгоседации в группе ТСТ была почти вдвое короче, чем в группе ОТИ, и составила 3,7 и 6,2 суток соответственно ( $p = 0,032$ ).

**Выводы.** У пациентов с тяжелой ЧМТ, которым планируют проведение длительной ИВЛ, выполнение трахеостомии и применение методики отлучения с помощью ВЧ ВВЛ является более безопасным и эффективным методом по сравнению с длительной ОТИ и методикой отлучения с адаптивной поддерживающей вентиляцией легких.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, длительная искусственная вентиляция легких, трахеостомия, отлучение от респиратора, адаптивная поддерживающая вентиляция легких, высокочастотная вспомогательная вентиляция легких, оротрахеальная интубация.

S.O. DUBROV

## Choice of a weaning method from the respirator after long-term mechanical ventilation in patients with severe head injury

**Objective** – to study the efficacy and safety of two weaning methods from the respirator after prolonged mechanical ventilation in patients with severe traumatic brain injury.

**Methods and subjects.** A comparative analysis of the weaning duration, complications, use of sedatives, muscle relaxants and narcotic analgesics in patients with transalaryngeal intubation and tracheostomed patients was carried out. The study, which took place from September 2009 to May 2011, included 69 patients with severe traumatic brain injury who were on prolonged mechanical ventilation (more than 120 hours) and met the criteria for inclusion in the study. Prolonged transalaryngeal intubation group included 33 patients, group of tracheostomed patients – 36.

**Results.** The results of this study showed an advantage of weaning from the respirator in patients with tracheostomy (TST) vs. with prolonged transalaryngeal intubation after prolonged mechanical ventilation which was carried out by means of high-frequency additional respiratory ventilation (HFV). Duration of weaning patients of TST was 58.6 ± 21.3 hours vs. orotracheal intubation group – 103.5 ± 49.6 hours ( $p = 0.037$ ), duration of analgosedation of group TST was almost twice as short as compared with orotracheal intubation group and was 3.7 and 6.2 days, respectively ( $p = 0.032$ ).

**Conclusions.** In patients with severe traumatic brain injury, which is projected holding long-term mechanical ventilation, tracheostomy and methods of weaning with HFV is safer and more effective compared with prolonged orotracheal intubation and using the method of weaning with adaptive support ventilation.

**Key words:** severe brain trauma, long-term mechanical ventilation, tracheostomy, weaning, adaptive support ventilation, high frequency support ventilation, orotracheal intubation.



С.М. КУЗНЕЦОВА

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарёва  
НАМН Украины», Киев

## ГАМК-производные в системе реабилитации больных инсультом

**Цель** — изучить влияние Ноофена® на функциональное состояние ЦНС у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, с учетом полушарной локализации очага.

**Материалы и методы.** Обследовано 30 больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне, до и после курсового лечения ноотропным препаратом Ноофен®. Обследование включало: клинико-неврологический осмотр, оценку эмоционально-мнестического профиля, ЭЭГ, магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи.

**Результаты.** По результатам комплексного анализа влияния курсового приема Ноофена® на функциональное состояние мозга у больных инсультом в восстановительный период установлены полушарные особенности действия препарата на психоэмоциональную деятельность, биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику. У больных с левополушарным инсультом под влиянием Ноофена® улучшилась кратковременная память, увеличилась интенсивность в диапазоне альфа-ритма в обоих полушариях, улучшилась церебральная гемодинамика в сосудах интактного полушария — внутренней сонной (ВСА), задней мозговой (ЗМА) и обеих позвоночных артериях (ПА). У больных с правополушарным инсультом под влиянием Ноофена® снизился уровень депрессивности, улучшилось самочувствие (по шкале самооценки), увеличилась линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в правой ВСА, ЗМА, ПА и базиллярной артерии. Тип статистически достоверных изменений ЛССК у больных инсультом, обусловленный приемом Ноофена®, свидетельствует о преимущественном влиянии препарата на гемодинамику в сосудах вертебробазиллярного бассейна.

**Выводы.** Положительное влияние Ноофена® у больных, перенесших ишемический инсульт, на психоэмоциональное состояние, биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику позволяет рекомендовать включить данный препарат в систему реабилитации постинсультных больных.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, биоэлектрическая активность головного мозга, пожилой возраст, Ноофен®.

В патогенетических механизмах формирования инсульта как в острый, так и в восстановительный период важную роль играет дисбаланс между возбуждающими и тормозными нейротрансмиттерными системами, что ведет к функциональному растормаживанию нервных структур, вышедших из-под иерархического влияния, и формированию различных постинсультных синдромов [8, 11]. Перспективным направлением в терапии и реабилитации больных инсультом является коррекция нарушения дисбаланса между возбуждающими и тормозными нейротрансмиттерными системами путем активации естественных тормозных процессов [10].

Для устранения нейробиохимического дисбаланса, обусловленного ишемией, применяют препараты производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Действие ГАМК в центральной нервной системе (ЦНС) осуществляется путем ее взаимодействия с ГАМК-рецепторами, тесно связанными с дофаминергическими и другими рецепторами мозга. ГАМК опосредует свое действие через два типа рецепторов — А и Б. ГАМК-А-рецептор — это лигандуправляемый хлорный канал в клеточной мембране нейрона, который осуществляет быстрый ингибиторный ответ. ГАМК-Б-рецептор связан со вторичным информационным G-протеином, локализуется в ЦНС и сосудах головного мозга.

ГАМК-Б-стимуляція зменшує пресинаптичне виділення медіаторів, в том числі глутамата і опосередує поздній інгібіторний постсинаптичний потенціал через кальцевий канал [3].

В стенках мозгових судів, особливо в піальних артеріях, існує система синтезу і деградації ГАМК. Одним із представителів групи препаратів ГАМК є Ноофен® — гідрохлорид β-феніл-γ-аміномасляної кислоти [2, 7]. Цей препарат активно використовують в неврологічній і психіатричній практиці для лікування психо-емоціональних і вестибулярних порушень. Широка область застосування обумовлена багатоконтактним механізмом дії Ноофена®, який, як і бензодіазепінові транквілізатори, опосередує своє вплив на функціональну активність мозку через ГАМК-бензодіазепіновий рецепторний комплекс, тоді як бензодіазепіни діють через ГАМК-А-рецептори, тоді як Ноофен® — через ГАМК-Б-рецептори, що пояснює відносно слабкий анксиолітичний ефект цього препарату. Він переважно діє на такі прояви, як емоціональна лабільність, подразливість, слабодушіє, сльозливість, тобто послаблює або усуває явища психічної і фізичної астенії. Активуючий компонент в спектрі дії Ноофена® особливо чітко проявляється у дітей і похилих осіб (оживлення інтересів, підвищення активності, побудження до ігрової діяльності) [7]. Особливості як транквілізуючого, так і активуючого компонента в дії Ноофена® можуть бути пов'язані з тим, що цей препарат — не тільки похідне ГАМК, як його традиційно розглядають, а в рівній ступені похідне Р-фенілетіламіна — нейроактивного моноаміна, викликає як пряме, так і опосередоване через дофамінергічну систему вплив на мозок [6].

Ноофен® має центральний миорелаксуючий вплив, знижує тиск спастичних м'язів, практично не поступає баклофену, що робить цей препарат особливо цінним в лікуванні хворих, перенеслих інсульт, так як у них в 80 % випадків спостерігають центральні геміпарези, що вимагають призначення препаратів, що знижують м'язовий тиск. На нормальний тиск м'язів Ноофен® діє тільки в дуже високих дозах. Препарат посилює дію різних психотропних засобів (нейролептиків, протисудорожних, протипаркінсонічних препаратів). В експериментальних роботах було показано, що Ноофен® підвищує стійкість до стресу [2]. По даним клінічних досліджень, препарат має позитивний вплив на мнестическі функції, прискорює процеси навчання. У похилих осіб, особливо на фоні дисциркуляторної енцефалопатії [2, 4], Ноофен® ефективно знижує частоту і вираженість симптомів агітації, тре-

воги, страху, психомоторного збудження; у хворих формується адекватне ставлення до себе і оточуючим, підвищується рівень інтересу до життя, покращуються процеси сну.

Таким чином, по своєму механізмі дії і спектру терапевтичної ефективності Ноофен® є ноотропним препаратом з транквілізуючим компонентом, що дозволяє розглядати його як перспективний лікарський засіб в реабілітації хворих, перенеслих інсульт. При розробці системного підходу до корекції різних біохімічних, метаболічних змін в ЦНС необхідно враховувати півшарну локалізацію ішемічного осередку [4].

**Ціль дослідження** — вивчити вплив Ноофена® на функціональний стан ЦНС у хворих похилого віку, перенеслих ішемічний інсульт, з урахуванням півшарної локалізації осередку.

### Матеріали і методи

Обстежено 30 хворих похилого віку, перенеслих ішемічний інсульт в каротидному басейні, до і після курсового лікування ноотропним препаратом Ноофен® в дозі 1 таблетка 3 рази в день протягом 1 міс.

Хворі були розподілені на дві групи в залежності від локалізації ішемічного осередку: 18 хворих з локалізацією в правому і 12 — в лівому каротидному басейні.

До і після курсового лікування проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження:

- клініко-неврологічний огляд;
- оцінка емоціонально-мнестического профілю: тест на запам'ятовування 10 слів, оцінка за геронтологічної шкалою депресивності, шкалою диференційованої самооцінки САМ (самочувство, активність, настрій);
- дослідження біоелектричної активності головного мозку на 21-каналній комп'ютерній електроенцефалографі Nihon kihen (Японія);
- ультразвукове дуплексне сканування судів голови і шиї з допомогою апарату Sonoline Elegra (Siemens);
- магнітно-резонансна томографія головного мозку (для верифікації локалізації і характеру осередку).

### Результати і обговорення

Приймаючи до уваги багаточинний вплив ГАМК-міметиків, було вивчено вплив Ноофена® (ГАМК-Б-агоніста) на психоемоціональну і мнестическу діяльність, церебральну гемодинаміку, біоелектричну активність головного мозку у хворих, перенеслих ішемічний інсульт, з урахуванням півшарної локалізації осередку ураження.

Сравнительний аналіз психоемоціонального стану хворих, перенеслих ішемічний ін-

сульт, после курсового лечения Ноофеном® показал, что у пациентов с локализацией очага в левом полушарии препарат вызывал активизацию кратковременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов). У больных с правополушарной локализацией инсульта под влиянием Ноофена® снизилась депрессивность по геронтологической шкале депрессивности; улучшилось самочувствие по шкале дифференцированной самооценки САН (табл. 1).

Согласно концепции Н.П. Бехтеревой о многоуровневых механизмах устойчивого патологического состояния у больных, перенесших ишемический инсульт [1], система реабилитации этой категории больных предусматривает воздействие на различные звенья регуляции церебральной гемодинамики, метаболизма и электрогенеза мозга. В реабилитационный период у больных с инсультом констатируют изменения церебральной гемодинамики различной степени выраженности, снижение уровня биоэлектрической активности головного мозга, нарушения взаимосвязи церебральной и системной гемодинамики [4].

В результате анализа влияния Ноофена® на биоэлектрическую активность головного мозга у больных с ишемическим инсультом были установлены полушарные особенности влияния препарата на частотно-амплитудные показатели ЭЭГ. Так, у больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии в центральной области интактного полушария отмечено снижение интенсивности в диапазоне  $\theta$ -ритма и увеличение интенсивности  $\delta$ -ритма. В пораженном полушарии в центральной области снижается интенсивность в диапазоне  $\theta$ -ритма и увеличивается интенсивность в диапазоне  $\beta$ -ритма (табл. 2).

Под влиянием Ноофена® у больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии в обоих полушариях отмечено усиление интенсивности в диапазоне  $\alpha$ -ритма: в интактном полушарии — в затылочной области, в пораженном — в височной и затылочной. В затылочной области по-

раженного полушария зафиксировано увеличение интенсивности  $\beta$ -ритма.

Принимая во внимание, что уровень психоэмоциональной деятельности и биоэлектрической активности в значительной степени зависит от мозгового кровообращения, был проведен анализ состояния церебральной гемодинамики у больных, перенесших ишемический инсульт, до и после курсового лечения препаратом Ноофен®. Анализировали линейную систолическую скорость кровотока (ЛССК), которая является интегративным показателем, характеризующим состояние мозгового кровообращения, зависит от диаметра сосуда, реологических свойств крови, насосной функции миокарда, эластотонических свойств сосудистой стенки и характеризует степень изменений церебральной гемодинамики при различных формах сосудистой патологии головного мозга [5].

В результате анализа состояния церебральной гемодинамики установлено, что курсовой приём Ноофена® вызывает повышение ЛССК в отдельных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов. У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии статистически достоверно повышается ЛССК в правых внутренней сонной (ВСА), задней мозговой (ЗМА), позвоночной (ПА) артериях и базилярной артерии (БА). У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии Ноофен® повышает ЛССК в правой ВСА, ЗМА и обеих ПА (табл. 3, рисунок).

Таким образом, в результате комплексного анализа влияния курсового приема Ноофена® на функциональное состояние мозга у больных с инсультом в восстановительный период зарегистрированы полушарные особенности действия препарата на психоэмоциональную деятельность, биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику. У больных с левополушарным инсультом под влиянием препарата улучшается кратковременная память, церебральная гемодинамика в сосудах интактного полушария (ВСА, ЗМА) и

Таблица 1

**Динамика показателей психоэмоциональных и мнестических функций под влиянием курса лечения Ноофеном® у больных, перенесших ишемический инсульт**

Тест	Очаг в левом полушарии		Очаг в правом полушарии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Запоминание 10 слов, %	80,0 ± 2,0	91,0 ± 1,0*	79,2 ± 4,8	81,4 ± 4,8
Шкала дифференцированной самооценки САН, баллы				
Самочувствие	4,1 ± 1,1	4,5 ± 0,9	3,8 ± 0,1	4,5 ± 0,2*
Активность	4,2 ± 1,1	5,5 ± 0,2	5,1 ± 0,3	4,9 ± 0,4
Настроение	4,6 ± 1,2	5,4 ± 0,3	4,3 ± 0,6	4,6 ± 0,7
Геронтологическая шкала депрессивности, баллы	12,5 ± 4,5	11,5 ± 3,7	14,4 ± 2	11,4 ± 2,2*

\* Различия с показателями до лечения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

## Т а б л и ц я 2

## Динаміка інтенсивності основних ритмів ЕЕГ после курсового приєма Ноофену® у больних, перенесших ішемічний інсульт

Область мозга	Ритм	Інтактне полушаріє				Пораженне полушаріє			
		Очаг в правому полушаріі		Очаг в лівому полушаріі		Очаг в правому полушаріі		Очаг в лівому полушаріі	
		До лічення	Після лічення	До лічення	Після лічення	До лічення	Після лічення	До лічення	Після лічення
Центр	δ	19,3 ± 0,5	25,3 ± 0,8*	26,6 ± 2,3	26,2 ± 1,9	21,9 ± 1,2	22,4 ± 2,8	24,4 ± 2,1	22,4 ± 2,8
	θ	15,0 ± 0,6	12,7 ± 0,4*	14,1 ± 0,4	14,8 ± 0,7	14,5 ± 0,4	11,8 ± 0,3*	12,2 ± 0,6	11,9 ± 0,8
	α	22,1 ± 1,3	21,4 ± 1,4	18,4 ± 1	18,7 ± 0,9	22,2 ± 1,4	20,2 ± 0,9	16,8 ± 0,6	16,8 ± 0,6
	β	24,1 ± 1,1	22,4 ± 0,7	21,6 ± 1,1	22,1 ± 1,0	22,0 ± 1,0	22,5 ± 1,0	23,2 ± 0,9	24,3 ± 0,7
	γ	19,5 ± 1,4	19,4 ± 1,3	19,5 ± 1,4	18,6 ± 1,1	19,4 ± 1,3	19,9 ± 0,9	23,4 ± 1,8	24,6 ± 1,4
	δ	19,8 ± 1,4	23,0 ± 2,1	22,3 ± 1,9	22,6 ± 2,2	20,4 ± 1,1	21,4 ± 1,4	23,6 ± 1,9	22,9 ± 2,0
Висо́чя	θ	13,3 ± 0,5	12,4 ± 0,9	12,5 ± 0,7	11,2 ± 0,9	13,0 ± 1,0	11,9 ± 1,4	14,2 ± 1,1	13,9 ± 1,4
	α	23,3 ± 1,4	22,8 ± 2,3	20,5 ± 1,2	20,3 ± 1,5	22,9 ± 1,0	21,9 ± 1,8	19,3 ± 0,5	21,9 ± 0,4*
	β	24,8 ± 0,9	23,4 ± 1,5	24,4 ± 0,9	24,8 ± 0,9	23,6 ± 1,2	25,1 ± 1,0	22,3 ± 1,1	22,8 ± 1,6
	γ	18,8 ± 1,4	18,4 ± 1,1	20,3 ± 0,8	19,8 ± 1,4	20,1 ± 0,9	20,9 ± 1,8	20,4 ± 1,4	19,4 ± 1,1
	δ	21,3 ± 1,4	22,8 ± 2,4	24,9 ± 1,8	23,4 ± 2,7	24,7 ± 1,7	25,1 ± 2,4	26,0 ± 1,8	24,6 ± 1,8
	θ	12,3 ± 0,9	12,2 ± 0,8	12,6 ± 0,8	13,3 ± 0,7	13,4 ± 0,9	13,2 ± 0,5	13,3 ± 1,0	12,4 ± 1,4
Затылочна	α	25,7 ± 1,8	24,7 ± 2,6	20,9 ± 0,4	23,2 ± 0,6*	22,6 ± 1,4	22,5 ± 1,9	20,7 ± 0,5	23 ± 0,4*
	β	24,2 ± 0,9	22,7 ± 1,3	22,8 ± 1,1	22,9 ± 1,2	21,5 ± 0,4	24,9 ± 0,3*	20,4 ± 0,6	23,7 ± 0,7*
	γ	16,5 ± 1,1	17,6 ± 1,2	18,8 ± 0,8	18,3 ± 1,5	17,9 ± 2,0	17,3 ± 1,4	19,7 ± 1,6	20,6 ± 1,8

\* Розличчя с показателями до лічення статистически достовірны ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3  
Динамика ЛССК у больных, перенесших ишемический инсульт, после курсового приема Ноофена®

Сосуд	Полушарие	Очаг в правом полушарии		Очаг в левом полушарии	
		ЛССК до лечения, см/с	Сдвиг	ЛССК до лечения, см/с	Сдвиг
ВСА	Гомолатеральное	56,5 ± 1,2	8,7 ± 0,2*	60,6 ± 0,6	-3,5 ± 0,2
	Гетеролатеральное	62 ± 0,7	-1,6 ± 0,4	60,5 ± 0,6	5,6 ± 0,2*
ЗМА	Гомолатеральное	60,5 ± 1,5	4,3 ± 0,4	57,2 ± 1,5	-2,1 ± 0,5
	Гетеролатеральное	64,8 ± 0,3	-1,2 ± 0,2	65,1 ± 0,9	2,1 ± 0,3
ЗМА	Гомолатеральное	44,9 ± 0,9	6,5 ± 0,6*	45,3 ± 1	0,9 ± 0,5
	Гетеролатеральное	48 ± 0,1	3,8 ± 0,1	44,8 ± 0,3	5,2 ± 0,5*
ПА	Гомолатеральное	33,4 ± 0,3	5,4 ± 0,6*	32 ± 0,7	4,8 ± 0,1*
	Гетеролатеральное	36,9 ± 1,2	3,8 ± 0,2	30,7 ± 0,7	8,8 ± 0,2*
БА		38,1 ± 0,1	7,5 ± 0,4*	39,2 ± 0,7	2,3 ± 0,1

\* Различия с показателями до лечения статистически достоверны (p < 0,05).

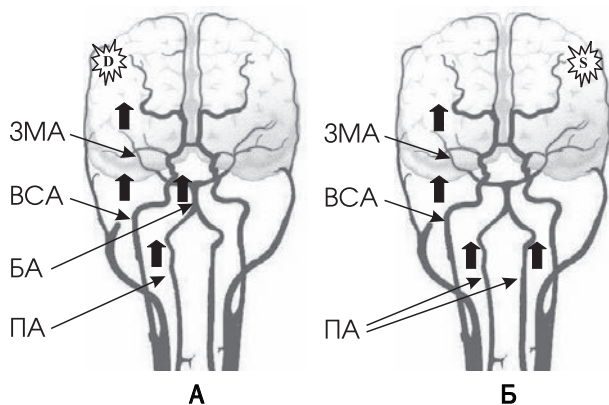


Рисунок. Динамика показателей ЛССК у больных, перенесших ишемический инсульт, после курсового лечения Ноофеном® при локализации ишемического очага в правом (А) и левом (Б) полушарии

в обеих ПА. У больных с правополушарным инсультом под влиянием Ноофена® снижается уровень депрессивности, улучшается самочувствие (по шкале самооценки САН), повышается ЛССК в правой ВСА, ЗМА, ПА и БА. Тип статистически достоверных изменений ЛССК у больных инсультом, обусловленный приемом Ноофена®, свидетельствует о преимущественном влиянии препарата на гемодинамику в вертебробазилярном бассейне.

У больных как с правополушарной, так и с левополушарной локализацией ишемического очага курсовое лечение Ноофеном® вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга. У больных с правополушарным инсультом препарат снижает в отдельных областях пораженного и интактного полушарий интенсивность в диа-

пазоне  $\theta$ -ритма и увеличивает интенсивность  $\delta$ -ритма в интактном полушарии на фоне увеличения интенсивности  $\beta$ -ритма в пораженном полушарии. У больных с левополушарным инсультом в интактном и пораженном полушариях увеличивается интенсивность в диапазоне  $\alpha$ -ритма, а в пораженном — еще и в диапазоне  $\beta$ -ритма.

### Выводы

У больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием Ноофена® происходит изменение показателей эмоционально-мнестической деятельности, церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга. Тип этих изменений имеет полушарные особенности.

У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии Ноофен® снижает уровень депрессии, улучшает общее самочувствие, увеличивает интенсивность в диапазоне  $\beta$ -ритма в пораженном полушарии на фоне снижения интенсивности в диапазоне  $\theta$ -ритма в обоих полушариях, улучшает церебральную гемодинамику в сосудах пораженного полушария (ВСА, ЗМА, ПА и БА).

У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии под влиянием Ноофена® улучшалась кратковременная память, увеличивалась интенсивность в диапазоне  $\alpha$ -ритма в обоих полушариях и ЛССК в правой ВСА, ЗМА и обеих ПА.

Положительное влияние Ноофена® у больных, перенесших ишемический инсульт, на психоэмоциональное состояние, биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику позволяет рекомендовать включить данный препарат в систему реабилитации постинсультных больных.

## Литература

1. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека.— Л.: Наука, 1988.— 262 с.
2. Бурчинський С.Г. Перспективи застосування нейротропних засобів як стрес- та геропротекторів: препарат Ноофен // Ліки.— 2004.— № 3—4.— С. 7—12.
3. Громов Л.О. Фармакологічний профіль дії ГАМК-ергічних препаратів в ряду психотропних засобів // Вісн. фармакології та фармації.— 2001.— № 11.— С. 12—14.
4. Кузнецов В.В. Полушарные особенности реорганизации метаболизма, морфологии мозга и церебральной гемодинамики у мужчин и женщин пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, в восстановительный период: Дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2006.— 301 с.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Этюды современной ультразвуковой диагностики // Укр. медицина.— 2001.— Вып. 2.— 180 с.
6. Лукач О.И. Влияние ноотропных (Ноофен), вазоактивных (нафтидрофурил, томерзол) и антигемотоксических препаратов на функциональное состояние ЦНС у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт: Дис. ...канд. мед. наук.— К., 2005.— 204 с.
7. Монастырский Ю.И., Серкова В.К., Кузьминова Н.В., Домбровская Ю.В. Опыт применения «Ноофена» в лечении больных нейродилаторной дистонией // Укр. тер. журн.— 2007.— № 4.— С. 84—87.
8. Основы ранней реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения / Под ред. В.И. Скворцовой.— М.: Литтерра, 2006.— 104 с.
9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 254 с.
10. Geyer J.D., Gomez C.R. Stroke. A practical approach.— Lippincott Williams&Wilkins, 2009.— 361 p.
11. Liebeskind D.S. Therapeutic strategies in cerebral ischemia.— Atlas Medical Publishing Ltd., 2011.— 152 p.

С.М. КУЗНЕЦОВА

## ГАМК-похідні в системі реабілітації хворих на інсульт

**Мета** — вивчити вплив Ноофену® на функціональний стан ЦНС у хворих похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт, з урахуванням півкульної локалізації вогнища.

**Матеріали і методи.** Обстежено 30 хворих похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт у каротидному басейні, до і після курсового лікування ноотропним препаратом Ноофен®. Обстеження включало: клініко-неврологічний огляд, оцінку емоційно-мнестичного профілю, ЕЕГ, магнітно-резонансну томографію та ультразвукове дуплексне сканування судин голови і шиї.

**Результати.** За результатами комплексного аналізу впливу курсового прийому Ноофену® на функціональний стан мозку у хворих з інсультом у відновний період встановлено півкульні особливості дії препарату на психо-емоційну діяльність, біоелектричну активність головного мозку і церебральну гемодинаміку. У хворих з лівопівкульним інсультом під впливом Ноофену® поліпшилася короточасна пам'ять, збільшилася інтенсивність у діапазоні альфа-ритму в обох півкулях, поліпшилася церебральна гемодинаміка в судинах інтактної півкулі — внутрішній сонній (ВСА), задній мозковій (ЗМА) та обох хребтових артеріях (ХА). У хворих з правопівкульним інсультом під впливом Ноофену® знизився рівень депресивності, поліпшилося самопочуття (за шкалою самооцінки), збільшилася лінійна систолічна швидкість кровотоку (ЛСШК) у правій ВСА, ЗМА, ХА і базилярній артерії. Тип статистично достовірних змін ЛСШК у хворих з інсультом, зумовлений прийомом Ноофену®, свідчить про переважний вплив препарату на гемодинаміку в судинах вертебробазиллярного басейну.

**Висновки.** Позитивний вплив Ноофену® у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, на психоемоційний стан, біоелектричну активність головного мозку і церебральну гемодинаміку дає підстави рекомендувати включити цей препарат у систему реабілітації постінсультних хворих.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, біоелектрична активність головного мозку, похилий вік, Ноофен®.

S.M. KUZNETSOVA

## GABA-derivatives in the system of ischemic stroke patients' rehabilitation

**Objective** – to study the Noofen® impact on brain functional state in elderly patients after ischemic stroke taking into account hemispheric focal localization.

**Methods and subjects.** 30 patients after the stroke in the carotid basin were examined. The examination was carried out before and after the Noofen® therapy. The examination included: clinical and neurological examination, psychoemotional state assessment, ECG, MRI and ultrasound duplex scanning of the head and neck vessels.

**Results.** According to the complex analysis of Noofen® course impact on brain functional state of patients there was observed the main hemispheric medication's impact on psychoemotional state, bioelectrical brain activity and cerebral hemodynamic. In patients with left hemispheric stroke Noofen® increased intensity of alfa-rhythm in both hemispheres and beta-rhythm in injured one, improved the short termed memory and cerebral hemodynamic in vessels of intact hemisphere – internal carotid, posterior cerebral artery and both spinal cord arteries. In patients with right hemispheric stroke there was decreasing of beta-rhythm and increasing of beta-rhythm in injured hemisphere, elevation of the depression level, improving of general state, increasing of linear systolic blood circulation speed in the right internal carotid, posterior cerebral artery, both spinal cord arteries and basilar artery. These results evidence the positive impact of the medication on hemodynamic in vertebral and basilar basin.

**Conclusions.** Positive Noofen® impact on psychoemotional state, bioelectrical brain activity structure and cerebral hemodynamic makes it possible to recommend this medication to apply in the system of ischemic stroke patients' rehabilitation.

**Key words:** ischemic stroke, bioelectrical brain activity, elderly, Noofen®. □

## Вшанування ветеранів кафедри неврології

Вже літо бабине засріблилося в скронях,  
Та спомин ніжно світиться в очах.  
Ти все життя ніс серце на долонях,  
Щоб молоді освітлювати шлях.

Учителю, прийми уклін доземний  
За щире серце і любов святу,  
За людяність і чесний труд щоденний,  
За відданість, а ще за доброту.

*Надія Красоткіна*

**Р**ідна Alma mater. Слова усім відомі. Але в кожного вони викликають свої спогади, переживання, емоції. Найчастіше — це перші невпевнені кроки у незвіданий світ медицини, безкінечні латинські терміни, неосяжні глибини підручників, радість спілкування з одногрупниками, помилки і незабутні перемоги... І викладачі, спогади про яких зринають час від часу у пам'яті, бо зерно їхніх знань і особистого прикладу неодмінно проростає в учнях; слова, сказані ними, відкарбовуються у пам'яті, щоб спливати мимоволі навіть через десятки років.

Ми не часто зустрічаємося зі своїми колишніми вчителями, але День учителя — це чудовий привід висловити слова щирої вдячності і глибокої поваги до своїх наставників. Це можливість відчувати вічний зв'язок поколінь і безцінність педагогічної праці, значущість якої можна усвідомити лише з роками. Саме цим керувалися співробітники кафедри неврології Національного медичного університету під керівництвом професора Л.І. Соколової, коли вирішили запросити на суботню передсвяткову зустріч усіх колишніх колег. За більш як столітній період існування кафедри, яка була організована у 1903 році, на ній працювало чимало талановитих особистостей. На жаль, багатьох уже немає серед живих, хтось не зміг приєднатися до кола колег за станом здоров'я. Тому такою щемливою була радість спілкування з тими, хто відгукнувся на запитини.

Завідувач кафедри професор Л.І. Соколова щиро привітала присутніх з Днем учителя, висловила слова пошани та вдячності ветеранам і розповіла про сучасну діяльність Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, його інфраструктуру, науковий і навчальний потенціал, досяг-

нення останніх років. Лариса Іванівна підкреслила, що ці надбання стали можливими завдяки спільним зусиллям і натхненній праці співробітників та керівництва університету за 170 років його існування.

Доцент Т.І. Ілляш представила архівні матеріали про звершення і результати кропіткої праці співробітників кафедри у різні роки. Непростою і часто тернистою була життєва та професійна нива наших попередників... Особливу повагу викликає масштабність і звитяга завідувачів кафедри М.М. Лапінського, В.В. Селецького, Б.М. Маньковського, М.Б. Маньковського, Г.Д. Бобровської, О.А. Яроша, С.М. Віничука, які заклали підвалини київської неврологічної школи, зробили значний внесок у розвиток вітчизняної та європейської науки, заронили у серця багатьох поколінь студентів любов до неврології.

Університетське сьогодення висвітлив у своєму виступі асистент кафедри А.О. Волосовець. У словах молодих колег, багато з яких уперше зустрілися з колишніми працівниками, звучали неприхована радість від можливості доторкнутися до живої історії, гордість від усвідомлення важливості роботи лікаря-педагога.

Леся Андріївна Шуринок, яка у 80-літньому віці продовжує активну лікарську діяльність, розповіла про свою роботу під керівництвом Б.М. Маньковського. Від імені ветеранів вона подякувала молодим колегам за організацію цієї зустрічі, за їхню теплоту та увагу, побажала успіхів. Своїми думками і почуттями мав можливість поділитися кожний із присутніх. І молоді викладачі усвідомили, наскільки відповідальною є професія вчителя, в силах якого — впливати на життєвий вибір і подальшу долю своїх учнів.

Після завершення врочистостей нинішні працівники кафедри завітали за запрошенням до тих ветеранів, які не змогли прийти на зустріч, і привітали їх з Днем учителя.

Сподіваємося, що такі заходи стануть доброю традицією, і щорічно на кафедрі неврології збиратимуться всі ті, хто плідно працював на ній,

завдяки кому стали можливими її сучасні досягнення.

Проведена зустріч — це вже також історія. І кожен з учасників збереже у своєму серці теплий спогад про неї і фото на згадку, глибоку вдячність нинішніх викладачів кафедри неврології НМУ своїм учителям і попередникам.

*Підготувала Т.А. Довбонос*

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

### **Дорогим ветеранам: медикам, викладачам, науковцям**



Сто сімдесят Alma Mater,  
В радісний цей ювілей  
Маємо честь запросити  
Всіх ветеранів й гостей.

Шану Вам нашу віддати,  
Вдячність за працю й науку,  
Міцно потиснути руку,  
Тих, хто не з нами, згадати.

Юним в душі, посивілим  
Сердечне спасибі сказати,  
Мудрим, поважним та щирим  
Щастя на вік побажати.

Тож піднімаємо келих  
За дорогих ветеранів.  
Пісня присвячена велить  
Жити сто років надалі.

П.П. Уніч

## Раннє підвищення температури тіла, пов'язане з несприятливим наслідком після інсульту (дані PAIS-дослідження)

den Hertog H.M., van der Worp H.B., van Gemert H.M.A. et al. An early rise in body temperature is related to unfavorable outcome after stroke: data from the PAIS study // J. Neurology.— 2011.— Vol. 258.— P. 302—307.

Температура тіла вище за 37,5 °С спостерігається у чверті пацієнтів протягом перших 6 год та у третини хворих — через 24 год від появи перших симптомів інсульту. Це підвищення температури тіла може бути наслідком прямого пошкодження головного мозку (системної запальної відповіді) при інсульті або результатом приєднання інфекції. В багатьох дослідженнях продемонстровано взаємозв'язок між підвищенням температури тіла та несприятливими наслідками після інсульту, однак часовий інтервал існування цього зв'язку досі залишається невизначеним. У 2009 р. в журналі «Lancet Neurology» Н. den Hertog та співавт. опублікували результати мультицентрового рандомізованого плацебоконтрольованого клінічного дослідження PAIS (Paracetamol in Stroke). Його метою було оцінити ефективність високодозової терапії парацетамолом (6 г/добу), який призначали в перші 12 год від появи симптомів інсульту хворим з температурою тіла 36—39 °С та у наступні три доби. Однак взаємозв'язок між клінічними наслідками інсульту і тривалістю періоду підвищення температури автори не проаналізували.

У цій статті вчені оцінили взаємозв'язок між температурою тіла протягом перших 12 год від появи симптомів інсульту і зміною температури тіла на момент госпіталізації та через 24 год, з одного боку, та функціональним наслідком і смертю — з

другого у 1332 пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу (88 % пацієнтів з ішемічним інсультом, середній бал на момент госпіталізації за шкалою NIHSS — 6). На момент госпіталізації середня температура тіла становила 36,9 °С, через 24 год — 37,1 °С. Температуру тіла вище за 37,5 °С зафіксовано у 160 (12 %) пацієнтів на момент госпіталізації та у 298 (22 %) — через 24 год. 660 (50 %) пацієнтів приймали парацетамол, унаслідок чого спостерігали зниження середньої температури тіла на 0,26 °С через 24 год після госпіталізації, хоча загальний вплив цього препарату на клінічний наслідок статистично не доведено.

Отримані результати продемонстрували відсутність взаємозв'язку між температурою тіла на момент госпіталізації та несприятливими наслідками інсульту (скориговане відношення шансів (ВШ) — 1,06; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,85—1,32) і смертю (скориговане ВШ — 1,23; 95 % ДІ — 0,95—1,60). Однак підвищення температури тіла в перші 24 год після інсульту позитивно корелювало з несприятливими клінічними наслідками (скориговане ВШ — 1,30; 95 % ДІ — 1,05—1,63) і смертю (скориговане ВШ — 1,51; 95 % ДІ — 1,15—1,98). Причому раннє підвищення температури тіла порівняно з високою температурою тіла на момент госпіталізації є більш значущим фактором ризику несприятливого клінічного наслідку в пацієнтів з гострим інсультом.

## Артеріальне подовження («збитковість») не є причиною спонтанної дисекції цервікальних артерій

Dittrich R., Nassenstein I., Harms S. et al. Arterial elongation («redundancy») is not a feature of spontaneous cervical artery dissection // J. Neurology.— 2011.— Vol. 258.— P. 250—254.

Спонтанна дисекція цервікальних артерій (сДЦА) на сьогодні є важливим етіологічним чинником розвитку ішемічного інсульту в молодих пацієнтів та осіб середнього віку. До ймовірних патогенетичних чинників відносять фіброзно-м'язову дисплазію, захворювання сполучної тканини, а також збиткову подовженість цервікальних артерій, що може бути причиною появи перегинів, витків та петель судин. У спостереженні за типом випадок — контроль автори спростували зазначену гіпотезу, порівнявши довжину цервікальних артерій у 40 пацієнтів з гострим

ішемічним інсультом у результаті сДЦА та у 40 хворих з порушенням мозкового кровообігу іншої етіології. Вимірювання довжини обох внутрішніх сонних артерій (ВСА) та обох хребтових артерій (ХА) проводили на підставі тримірних магнітно-резонансних ангиограм з використанням спеціальної системи підрахунку довжини коаксіальних ліній цих судин. Виявилося, що середня довжина артерій у пацієнтів із сДЦА (ліва ВСА — 169,62 мм, права ВСА — 170,05 мм, ліва ХА — 233,56 мм, права ХА — 224,57 мм) порівняно з пацієнтами без сДЦА (ліва

BCA — 171,07 мм, права BCA — 171,88 мм, ліва ХА — 232,54 мм, права ХА — 222,08 мм) достовірно не відрізнялася. Дослідники зробили висновок,

що артеріальне подовження не можна розглядати як клінічний індикатор або фактор ризику в пацієнтів з підозрою на розвиток сДЦА.

## Чи може призначення вітаміну D<sub>3</sub> запобігти втраті кісткової маси у хворих із розсіяним склерозом? Плацебоконтрольоване дослідження

Steffensen L.H., Jørgensen L., Straume B. et al. Can vitamin D<sub>3</sub> supplementation prevent bone loss in persons with MS? A placebo-controlled trial // *J. Neurology*.— 2011.— Vol. 258.— P. 1624—1631.

Дослідження останніх років з вивчення вторинного остеопорозу при розсіяному склерозі продемонстрували, що гіповітаміноз D (зниження рівня сироваткового 25-гідроксिवітаміну D < 75 нмоль/л) є ймовірним етіологічним та патогенетичним чинником розвитку ламкості кісток у таких хворих.

У цьому дослідженні група вчених з Норвегії провела подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження з метою визначення ефективності застосування 20 тис. МО вітаміну D<sub>3</sub> або плацебо один раз на тиждень та 500 мг кальцію на добу протягом 96 тиж для запобігання втраті кісткової маси у пацієнтів віком від 18 до 50 років з клінічно підтвердженим розсіяним склерозом згідно з критеріями McDonald та неврологічним дефіцитом за шкалою EDSS ≤ 4,5 бала. Вивчали вплив зазначених препаратів на відсотковий склад мінеральної густини кісткової тканини (МГКТ) у стегні та хребті за допомогою двоенергетичної рентгенівської аб-

сорбціометрії. У дослідження залучено 71 пацієнта, завершили його 68.

Середній рівень 25-гідроксिवітаміну D [25(OH)D] в основній групі збільшився від 55 нмоль/л на початку дослідження до 123 нмоль/л на 96-му тижні. Однак на момент завершення дослідження відсотковий склад МГКТ не відрізнявся між групами. Так, у групі плацебо показник МГКТ у стегні знизився на 1,4 % (95 % ДІ -2,3...-0,4, SD = 2,7, p = 0,006), в основній групі – на 0,7 % (95 % ДІ -1,6...+0,2; SD = 2,7, p = 0,118). Після коригування результатів з поправкою на вік та рівень сироваткового 25(OH)D результати не змінилися. Отже, додаткове застосування тижневої дози 20 тис. МО вітаміну D<sub>3</sub> не запобігало втраті кісткової маси в цій невеликій популяції пацієнтів. У майбутньому планується проведення великих досліджень, в яких буде оцінено вплив вітаміну D<sub>3</sub> на міцність кісток у людей із розсіяним склерозом.

## Метеочутливість у пацієнтів, хворих на мігрень

Hoffmann J., Lo H., Neeb L., Martus P., Reuter U. Weather sensitivity in migraineurs // *J. Neurology*.— 2011.— Vol. 258.— P. 596—602.

Зв'язок між погодними умовами та нападами мігренозного болю досі залишається маловивченим. Протягом останнього десятиріччя було проведено низку досліджень, присвячених цій проблемі, однак отримані результати мають суперечливий характер. Це можна пояснити тим, що погодні умови складаються з декількох компонентів, таких як атмосферний тиск, вологість, абсолютна температура, а також із щоденних змін цих параметрів і змін протягом доби. Кожен із цих чинників потрібно проаналізувати окремо щодо мігрені з урахуванням періоду доби як потенційного об'єднуючого чинника.

J. Hoffmann та співавт. ретроспективно проаналізували щоденники головного болю 20 пацієнтів віком від 18 до 65 років із клінічно підтвердженим діагнозом мігрені з ауурою або без неї та провели

кореляційний аналіз 4-годинних інтервалів за добу залежно від атмосферного тиску, температури і відносної вологості повітря у Берліні (Німеччина) протягом 12 міс. Інтенсивність головного болю оцінювали за градаціями від 0 (відсутність скарг) до 5 балів (найбільша вираженість).

Результати дослідження продемонстрували, що напади мігрені найчастіше розпочиналися о 4-й годині ранку та досягали найбільшої інтенсивності у період між 4-ю та 8-ю годинами ранку, найменш вираженими були опівночі. Кількість мігренозних атак переважала у січні, найменшу кількість зареєстровано у серпні, однак ці дані були статистично не підтверджені. Не виявлено і зв'язку між днем тижня (у тому числі вихідними) та вираженістю нападів мігрені. Лише у 6 пацієнтів існувала тісна асоціація між метеорологічними варіантами та

частотою мігренозних атак, у решти сила цього зв'язку була значно слабшою. Початок нападу, а також інтенсивність головного болю позитивно корелювали з низькою температурою повітря та підвищеною відносно норми вологістю повітря.

Це дослідження мало певні обмеження та недоліки. По-перше, великий масив інформації, який підлягав статистичній обробці, а саме вираженість головного болю та зміна погодних параметрів; по-друге, різна метеочутливість пацієнтів з мігренозними нападами, відносно мала вибірка

хворих; по-третє, не проаналізовано ауру та симптоми продромального періоду, які нерідко передують появі типових головних болів. Невирішеним залишається питання щодо патофізіології взаємозв'язку між погодними умовами та мігренозними нападами. Автори висловили припущення, що певні зміни погодних параметрів супроводжуються активацією трійчастого нерва, що призводить до виникнення головного болю типової локалізації. Можливо, це можна пояснити генетичною схильністю.

## **Втоми, денна сонливість та фізична активність пацієнтів із розсіяним склерозом**

Merkelbach S., Schulz H., Kölmel H.W. et al. Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis // J. Neurology.— 2011.— Vol. 258.— P. 74—79.

Диференціювання втоми та денної сонливості у хворих із розсіяним склерозом (РС) часто ускладнюється через неточне розуміння цих термінів самим хворим, відсутність інструментальної оцінки (лише врахування суб'єктивних скарг хворого), дослідження в наукових роботах лише одного з показників.

У цій статті автори наводять результати аналізу взаємозв'язку між втомою, денною сонливістю та фізичною активністю у 80 пацієнтів з ремітуючим та вторинно-прогресуючим перебігом РС, які отримували інтерферон-1 $\beta$ . Критерії вилучення — прийом пацієнтами антидепресантів або лікування кортикостероїдами протягом останніх 3 міс. Для оцінки втоми застосовували шкалу тяжкості втоми (FSS), надмірної денної сонливості — шкалу сонливості Епворта (ESS), клінічного статусу пацієнтів — розширену шкалу ступеня інвалідності (EDSS). Активність протягом дня та під час сну вночі вимірювали за допомогою зап'ясткової актиграфії протягом одного тижня.

Результати крос-секційного мультицентрового клінічного дослідження продемонстрували статистично достовірну кореляцію при оцінці втоми та загальної сонливості в загальному ( $r = 0,42$ ). Однак при детальнішому аналізі окремих показників виявлено, що ці показники корелюють між собою лише в стані спокою без зовнішніх стимулів та подразників і відрізняються від відповідних показників у ситуаціях, коли зовнішні чинники впливають на рівень активації. Вираженість втоми за шкалою FSS позитивно корелювала з віком пацієнтів ( $r = 0,40$ ), тяжкістю РС (EDSS,  $r = 0,38$ ) і тривалістю захворювання ( $r = 0,25$ ); для сонливості такого зв'язку не виявлено. Добова фізична активність достовірно зменшувалася зі збільшенням кількості балів за шкалою EDSS, однак не корелювала ні з втомою, ні з сонливістю, що потребує проведення додаткових досліджень для пояснення таких результатів.

*Підготувала К.В. Антоненко*

## 5-й об'єднаний конгрес Європейського та Американського комітетів з лікування та дослідження розсіяного склерозу ECTRIMS—ACTRIMS

В Амстердамі 19—22 жовтня цього року відбувся об'єднаний Конгрес Європейського та Американського комітетів з лікування та дослідження розсіяного склерозу (РС) за участю понад 7 тис. делегатів. Перший день конгресу був присвячений переважно навчальним курсам. Вивчалися питання симптоматичної та модифікувальної терапії РС, дослідження біомаркерів у цереброспінальній рідині, новітні технології нейроімунології, МРТ й нові методи нейровізуалізації в діагностиці цього захворювання, генетичні аспекти, взаємозв'язок нейрозапалення, нейродегенерації та поновлення тканини. Наголошувалося, що вивчення цих питань, а особливо розкриття генетичних аспектів РС, дасть можливість краще здійснювати селективну терапію захворювання.

Вступна лекція, прочитана доктором L. Каррос (Швейцарія), була присвячена клінічним випробуванням за наявності РС — досягненням, сучасним і майбутнім проблемам. Варто зазначити, що весь конгрес пройшов під гаслом доказової медицини: було представлено результати завершених випробувань, тих, що тривають зараз, і тих, які лише плануються.

Наступного дня відбувалися паралельні засідання з різних проблем. На першому обговорювали, як визначити, чи «відповідає» пацієнт на лікування. Друге було присвячене клітинній інфільтрації в мозку, пошуку нових шляхів імунomodуляції за наявності РС. Цікавим виявилось засідання, на якому йшлося про проведення оптичної когерентної томографії у хворих на РС. Колектив авторів зі США й Німеччини показав, що товщина шару нервальної волокон сітківки корелює зі ступенем мозкової атрофії у хворих на РС.

У другій половині дня продовжилися засідання в паралельних секціях. Обговорювали функціональну реорганізацію, пластичність нервової системи й реабілітацію при РС. Було показано, що зниження фізичної активності негативно впливає на цитокіновий спектр, зокрема знижує синтез фактора росту. На засіданні з питань нових біомаркерів РС йшлося про можливості використання відомої палелі генів ризику РС для клінічної практики. Окремі

секції було присвячено дитячому РС, ролі мітохондрій у патогенезі РС, діагностичним критеріям РС і значенню МРТ для діагностики РС. На останньому засіданні представили результати обстеження гематоенцефалічного бар'єру у вогнищах демієлінізації на апараті МРТ 7 Тл (M.I. Gaitan, США).

21 жовтня розглядали питання пошкодження сірої речовини за умови РС, значення В-клітин у патогенезі цього захворювання, зіставлення різних функціональних шкал і визначення їхньої інформативності для діагностики прогресування захворювання. Важливим і цікавим було засідання з новими даними щодо чинників ризику й епідеміології РС. Йшлося про підвищення вмісту вітаміну D й асоціацію з вогнищами на МРТ: рівень вітаміну D зворотно корелював із явищами запалення на МРТ у хворих з ремітуючим РС і клінічно ізольованим синдромом, але висновки щодо значення вітаміну D мають бути ретельно виваженими, а дані потребують подальшого уточнення (E. Mowry і співавт., США). Колективом авторів з Канади, Німеччини та Норвегії доведено, що в курців РС розвивається частіше, ніж в осіб без цієї звички. Інфікованість вірусом Епштейна—Барр і наявність інфекційного мононуклеозу в анамнезі підвищують ризик розвитку РС (T. Riise і співавт.). K. Munger (США) сформулював такі чинники ризику РС: HLA-DRB1\*15 +++, вірус Епштейна—Барр, куріння, низький рівень вітаміну D. Щодо впливу вагітності на перебіг РС показано, що кількість загострень зменшується під час вагітності, але збільшується в перші три місяці після пологів (група вчених Італійського неврологічного товариства на чолі з G. Comi та M.P. Amato).

Секція, присвячена хронічній цереброспінальній венозній недостатності, не знайшла остаточної відповіді на питання, чи слід вважати цю недостатність провідною в етіопатогенезі захворювання. Як відомо, згідно з венозною гіпотезою РС P. Zamboni і співавт. (2007, 2009), рефлюкс та інша патологія глибоких церебральних вен спостерігаються у 100 % пацієнтів з РС і в жодній здоровій людини, що було запропоновано як CCSVI критерії. У своєму огляді F. Doepp (Німеччина) зазначив, що суттєвої різниці в патології судин хворих на РС і

здорових того ж віку не виявлено, жодних підтверджень запропонованих критеріїв не знайдено, а отже, немає підстав проводити хворим на РС ангіопластику чи імплантацію стентів.

На засіданні, присвяченому нейродегенерації за умови РС, С. Lukas і співавт. (Швейцарія) доповіли про дослідження об'єму спинного мозку у великій групі пацієнтів з РС. Дослідники спостерігали атрофію шийного відділу спинного мозку за умови ремітуючого і вторинно-прогресуючого, але не первинно-прогресуючого РС. Також було показано зворотну кореляцію бала EDSS і розмірів шийного відділу спинного мозку.

У межах конгресу відбулося декілька сателітних симпозиумів. Перший, організований Європейським фондом Шарко, звернув увагу делегатів на патологію кишечника у хворих на РС. J. Correale (Аргентина) розповів про зв'язок бактеріальних інфекцій із перебігом РС й зазначив, що бактерії ініціюють імунні трансформації. У хворих на РС переважає паразитарна інфекція, водночас у пацієнтів із паразитарною інфекцією реєструють менше загострень, менше вогнищ на МРТ. Аналізуючи механізми цього явища, автор повідомив, що В-клітинна супресія від гельмінтної інвазії слугує причиною супресії проліферації та продукції прозапального цитокіну  $\gamma$ -інтерферону. У хворих з гельмінтозами також реєструють підвищений рівень протизапального інтерлейкіну-10.

J. Guarnaccia (США) зауважив, що у 97 % хворих на РС виявляють хламідії. Лікування антибіотиками — міноцикліном, що проникає через гематоенцефалічний бар'єр, та даптоміцином — дає позитивний результат, знижує кількість вогнищ на МРТ, має нейропротекторний ефект. Корисною є комбінація названих антибіотиків із глатирамером ацетатом або інтерфероном  $\beta$ -1a.

Сателітний симпозиум відомої фармацевтичної корпорації з розробки ліків для РС «Біоген» був присвячений одразу кільком новим препаратам. Наталізумаб продовжують активно призначати па-

цієнтам з тяжкими варіантами перебігу РС. У доповіді P. Soelberg-Sorensen (Данія) було представлено стратифікацію ризику розвитку прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії як ускладнення лікування Наталізумабом із зазначенням таких критеріїв: тривале лікування Наталізумабом, попередня імуносупресія, наявність антитіл до JC вірусу. Після двох років лікування хворих на РС, які мають антитіла до JC вірусу, доцільно припинити лікування Наталізумабом. Другий представлений препарат, який уже використовується в деяких країнах світу, — Фампридин (Фампіра). Цей препарат покращує функцію ходьби хворих з вираженою інвалідизацією та високим балом за шкалою EDSS (4—7).

Ще два симпозиуми були присвячені відомим брендам у лікуванні РС — інтерферонам  $\beta$ -1b і -1a: Бетаферону і Ребіфу. Головна ідея симпозиумів полягала в доведенні можливості й ефективності тривалого застосування цих препаратів без суттєвих побічних ефектів, без впливу на канцерогенез та з покращанням якості життя пацієнтів.

Сателітний симпозиум «Новартіс Фарма» був присвячений першому таблетованому препарату модифікувальної терапії — Фінголімоду, модулятору рецептора сфінгозин-1-фосфату (S1P), який перешкоджає виходу аутореактивних лімфоцитів з лімфовузлів та зменшує, таким чином, проникнення цих лімфоцитів у ЦНС. Крім того, завдяки своїй ліпофільності Фінголімод легко перетинає гематоенцефалічний бар'єр і потрапляє до ЦНС. Взаємодіючи з S1P рецепторами на нервових клітинах, Фінголімод може мати нейропротекторний та відновлювальний ефект.

На ще одному сателітному симпозиумі компанії «Алміралл» обговорювали спастичність у хворих на РС та можливість її корекції за допомогою канабіноїду Сативекс.

Учасники конгресу порушили й чимало інших питань, пов'язаних із РС. Під час закриття форуму було представлено найвищі досягнення в дослідженні й лікуванні РС за останні роки. Наступний конгрес ECTRIMS має відбутися 2012 року у Франції.

*Підготувала професор Л.І. Соколова*

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

## Другий науково-освітній форум «Академія інсульту» (3—4 листопада 2011 року)

«Щорічно від інсульту помирає більше людей, ніж від СНІДу, туберкульозу та малярії разом узятих. Інсульт — не тільки друга глобальна причина смерті, а ще й серйозна причина функціональної неповноправності та втрати незалежності в повсякденному житті», — із цими словами президент Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація боротьби з інсультом» (ВГО «УАБІ») чл.-кор. НАМН України проф. М.Є. Поліщук звернувся до учасників другого науково-освітнього форуму «Академія інсульту» (3—4 листопада 2011 р.).

На відкритому засіданні правління УАБІ слухали доповіді про стан надання медичної допомоги хворим із мозковим інсультом, розвиток наукових досліджень при церебральній патології (голова правління Науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України проф. П.В. Волошин) та розглядали нагальні питання клінічної інсультології (гол. спец. МОЗ України з питань неврології Т.С. Міщенко).

У межах форуму відбулася освітня сесія для фахівців «Школа тромболізу при ішемічному інсульті» та Європейський навчальний курс «Інсульт для лікарів» за участю віце-президента Всесвітньої асоціації боротьби з інсультом, голови неврологічної асоціації Ізраїлю проф. Натана Борнштейна.

Внутрішньовенне введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (альтеплази) в перші три години від моменту появи симптомів у ретельно відібраних пацієнтів — на сьогодні єдиний метод специфічного лікування ішемічного інсульту, користь якого достовірно доведено рандомізованими дослідженнями. Під час «Школи тромболізу» М.В. Гуляєва зупинилася на організаційних питаннях проведення тромболізу, зокрема налагодження роботи зі спеціалістами швидкої медичної допомоги, створення локального протоколу згідно з технічним оснащенням лікарні «Положення про проведення тромболітичної терапії при ішемічному інсульті», навчання та підготовки медичного персоналу. Основним індикатором якості цього лікування слугує час «двері—голка» (від дверей медичного закладу до початку введення тромболітика), що має становити  $\leq 60$  хв. На семінарі було розглянуто базисні питання фізіологічних основ зсідання крові та фібринолізу, ролі інсультних шкал для оцінки вираженості неврологічного дефіциту,

основні результати найбільших клінічних досліджень з вивчення ефективності Актилізе при ішемічному інсульті, нейровізуалізацію та критерії відбору пацієнтів для проведення тромболітичної терапії.

У роботі науково-освітнього форуму «Академія інсульту» взяли участь провідні українські та російські неврологи, спеціалісти з Німеччини та фахівці суміжних спеціальностей. У зірковій лекції «Тактика ведення хворих з внутрішньомозковими крововидами» проф. Л.А. Дзяк представила сучасний погляд на проблему внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) та підходи до консервативного й хірургічного лікування хворих із цією патологією. Згідно із сучасними уявленнями, ВМК — це багатоконпонентний клінічний синдром, що є не миттєвою подією, а процесом, різні етапи якого мають часові і просторові характеристики. Дослідження останніх років змінили концептуальну парадигму стосовно функціонального стану тканини перигематоми після ВМК з ішемічної на метаболічну напівтінь, що характеризується низькими показниками мозкового кровообігу, загального засвоєння тканиною мозку  $O_2$ , фракції екстракції кисню. Найбільш чутливий режим МРТ-нейровізуалізації зони перифокальних змін при ВМК — T2 d-f (FLAIR). Принципи інтенсивної терапії ВМК базуються на трьох основних концепціях — запобігання збільшенню об'єму гематоми, профілактика та лікування вторинних пошкоджень тканин навколо мозку, активація репарації та регенерації, що лежать в основі відновлювальних процесів. У доповіді було висвітлено сучасні підходи до лікування пацієнтів із ВМК: застосування гемостатичної терапії, алгоритм лікування внутрішньочерепної гіпертензії, питання інтенсивного зниження систолічного артеріального тиску до ймовірно безпечного рівня — 140 мм рт. ст. (клас IIa, рівень доказовості B); окреслено показання до хірургічних втручань.

Акад. А.О. Скоромець у визначній лекції «Ускладнення в гострий період інсульту. Як це впливає на стандарти лікування?» проаналізував частоту й розподіл різних видів інсульту в Санкт-Петербурзі, окреслив перспективи впровадження в повсякденну практику тесту визначення рівня пептиду NR-2 в крові для оцінки характеру мозкового інсульту та його ризику при транзиторній ішемічній атаці. До основних ускладнень госпітального (ста-

ціонарного) етапу ведення хворих з мозковими інсультами належать розвиток інфаркту міокарда, розшарувальна гематома аорти, тромбоемболія у внутрішні органи (легеневу артерію, ниркову артерію, печінкові вени), пневмонія, пролежні, уросепсис і летальний наслідок. Лікувальна тактика має бути спрямована на корекцію порушень ковтання, дихання, гемодинамічних розладів, профілактику пролежнів, гіпостатичної пневмонії, тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоемболії легеневої артерії, контроль за станом сечового міхура та профілактику ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту.

Під час роботи «Академії інсульту» було проведено низку шкіл об'єктивної неврології — «Шкала тяжкості інсульту NIHSS», «Порушення ковтання в неврологічній практиці. Діагностичні прийоми. Шкала GUSS», «Медико-соціальна експертиза при інсульті», «Чи можливо спрогнозувати виникнення інсульту? Шкала ABCD2», школу профілактики інсульту «Шкала оцінки порушень інтелекту. Успішна діагностика когнітивних розладів», дві школи реабілітації після інсульту — «Когнітивна та рухова реабілітація. Що впливає на досягнення результату?», «Бобат-терапія в програмах фізичної реабілітації при інсульті». Ці заходи були спрямовані на ознайомлення практичних лікарів з основними неврологічними шкалами з метою стандартизованої оцінки клінічних даних, об'єктивізації результатів повноцінного огляду за короткий проміжок часу, уточнення діагнозу, вибору тактики лікування. Для запобігання виникненню вторинних ускладнень дисфагії важливо обстежувати кожного пацієнта з гострим інсультом на наявність порушення ковтання, а за умови його виявлення — провести подальшу повну оцінку. Монреальська шкала когнітивного оцінювання (MoCA) вважається більш чутливою щодо виявлення когнітивних порушень, ніж Коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE) у пацієнтів з підозрою на судинні когнітивні порушення.

Під час роботи клубу фахівців із тромболізу представники різних регіонів України та м. Байрот

(Німеччина) розповідали про локальні протоколи в різних медичних закладах, ділилися досвідом роботи з метою оптимізації маршруту пацієнта-кандидата на тромболізис.

Проф. Н. Борнштейн 5 листопада прочитав чотири лекції, присвячені проведенню тромболізу при гострому ішемічному інсульті, антикоагулянтній терапії у хворих з кардіальною патологією, застосуванню антитромботичних засобів у вторинній профілактиці інсульту, прогнозуванню ризику інсульту після перенесеної транзиторної ішемічної атаки.

Внутрішньовенне введення альтеплази — найпростіший і найшвидший спосіб розпочати тромболітичну терапію, однак через численні часові організаційні й фізіологічні перешкоди його застосування сьогодні обмежене. Тому тривають пошуки підвищення ефективності проведення цієї терапії. Надії покладаються на сонотромболізис (використання ультразвуку з мікробульбашками чи без). Мікробульбашки — це наповнені газом або повітрям мікросфери, що можуть механічно руйнувати структуру тромбу, а також сприяють збовтуванню й інтенсивнішому перемішуванню рідини, у якій вони перебувають, за рахунок ефектів кавітації та осциляції. Перспективною є також комбінація внутрішньовенного і внутрішньоартеріального введення тромболітика, однак безпечність та ефективність цього поєднання наразі вивчається. Найефективнішим засобом для профілактики інсультів у пацієнтів з миготливою аритмією визнано варфарин (міжнародне нормалізоване відношення 2,0—3,0). Як альтернатива — застосування нових антитромботичних засобів (наприклад, ривароксабан). З метою вторинної профілактики інсульту хворим без миготливої аритмії, які приймали ацетилсаліцилову кислоту до інсульту, має бути призначена комбінація ацетилсаліцилової кислоти та дипіридамолу або клопідогрель. Пацієнти після транзиторної ішемічної атаки мають бути обов'язково госпіталізовані в неврологічний стаціонар для детального обстеження та попередження розвитку інсульту, ризик виникнення якого розраховується за шкалою ABCD2.

*Підготували К.В. Антоненко,  
д. мед. н., доцент Т.М. Черенько*

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

## Пленум «Інноваційні технології діагностики, лікування, реабілітації та профілактики нервово-психічних розладів»

**5–6** жовтня 2011 року в м. Яремче Івано-Франківської області відбувся пленум науково-практичного товариства неврологів, психіатрів і наркологів України на тему «Інноваційні технології діагностики, лікування, реабілітації та профілактики нервово-психічних розладів». Організаторами пленуму були Національна академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я, Науково-практичне товариство неврологів, психіатрів і наркологів України, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології, Івано-Франківський національний медичний університет, Управління охорони здоров'я Івано-Франківської облдержадміністрації.

На пленумі розглядалися питання щодо стану та якості надання медичної допомоги хворим на неврологічні, психічні та наркологічні розлади, пріоритетні напрями розвитку психіатричної науки в Україні на 2012—2014 рр., актуальні питання захворювань периферичної нервової системи, когнітивних порушень при цереброваскулярних захворюваннях, профілактики мозкового інсульту, демієлінізуючих та нейродегенеративних розладів нервової системи, наслідків черепно-мозкової травми, епілепсії та епілептичних синдромів.

З цікавими доповідями на пленумі виступили: головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Неврологія» МОЗ України проф. Т.С. Міщенко, головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Психіатрія» МОЗ України проф. Н.О. Марута, головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Наркологія» МОЗ України проф. О.І. Мінко, голова проблемної комісії «Психіатрія» та «Наркологія» НАМН та МОЗ України проф. О.К. Напреенко, провідні українські спеціалісти в галузі неврології, професори Л.А. Дзяк (Дніпропетровськ), І.А. Григорова (Харків), О.Г. Морозова (Харків), О.А. Козьолкін (Запоріжжя), Л.І. Соколова (Київ), В.М. Пашковський (Чернівці), М.І. Пітик (Івано-Франківськ), М.Г. Кушнір (Сімферополь), Н.М. Бучакчийська (Запоріжжя).

Проф. Н.О. Марута відзначила, що психічне здоров'я та психічне благополуччя населення країни є найважливішими складовими високого рівня якості життя. Саме високий рівень психічного здо-

ров'я населення є важливим чинником соціальної єдності, продуктивності праці, суспільного спокою, що сприяє зростанню добробуту людей та економічному розвитку суспільства. Тому поліпшення психічного здоров'я, профілактика психічних порушень, лікування, реабілітація осіб з проблемами психічного здоров'я та догляд за ними є пріоритетними завданнями психіатричної допомоги в Україні. Аналіз захворюваності населення нашої країни на розлади психіки та поведінки свідчить про щорічні коливання цього показника протягом останнього десятиріччя із тенденцією до поступового зниження. Так, у 2000 р. цей показник становив 260,7 на 100 тис. населення, а на кінець 2009 р. — 232,4, тобто мало місце зниження на 12,2 %.

Важливою проблемою психіатричної служби є прогресивне зростання показника інвалідності внаслідок психічних та поведінкових розладів (на 18,7 %), що свідчить про недостатню ефективність соціально-реабілітаційних заходів у системі надання психіатричної допомоги. Водночас структура психіатричної служби залишається спрямованою на надання стаціонарної допомоги у найбільш стигматизованих та віддалених від мікросоціуму умовах.

Особливу увагу учасників пленуму привернуло питання про якість та оптимізацію надання допомоги хворим на мозковий інсульт. З цікавою доповіддю на цю тему виступила проф. Т.С. Міщенко, яка відзначила, що неврологічні захворювання в Україні належать до найпоширеніших захворювань і розповсюдженість їх останніми роками значно збільшилася. У 2010 р. в Україні офіційно зареєстровано 4 913 890 осіб із різними формами неврологічних захворювань. Перше місце серед них посідають цереброваскулярні захворювання, поширеність яких станом на 01.01.2010 р. дорівнювала 185 686 хворих. У структурі захворюваності на цереброваскулярну патологію найбільш вагома частка належить мозковим інсультам (МІ). Поширеність гострих порушень мозкового кровообігу в Україні досягла порогу епідемії. Щорічно від 100 до 120 тис. осіб вперше захворюють на МІ, 35,5 % усіх МІ виникли у людей працездатного віку. Внаслідок МІ щорічно помирають до 40 тис. осіб і 20 тис. втрачають працездатність. Високі показники смертності від МІ в Україні здебільшого зумовлені

недосконалістю системи надання допомоги хворим з цією патологією. Одним із шляхів розв'язання проблеми є створення спеціалізованих інсультних відділень зі спеціально підготовленим персоналом, оснащених сучасним обладнанням. Такі відділення потрібно відкрити в усіх містах та районних центрах, вони мають стати доступними цілодобово для населення.

Важливою причиною смертності та інвалідизації внаслідок інсульту є недостатня обізнаність населення щодо симптомів інсульту та необхідності термінової допомоги: при появі перших симптомів інсульту в багатьох випадках хворі або їхні родичі вчасно не звертаються до лікаря. Це свідчить про необхідність поліпшення санітарно-освітньої роботи серед населення. Працівники швидкої медичної допомоги затримують першочергову госпіталізацію хворих до стаціонару, а частина хворих взагалі залишається вдома без належної допомоги. Дуже малий відсоток пацієнтів госпіталізують до стаціонарів у межах «терапевтичного вікна». Тому тромболітичну терапію проводять рідко.

Особливу увагу неврологи приділяють демієлінізуючим захворюванням, а саме розсіяному склерозу (РС). Це зумовлено високими показниками захворюваності на РС. Згідно із статистичними даними, у світі нараховується близько 3 млн хворих на РС, в Україні — понад 19 тис. На секційному засіданні «Демієлінізуючі та нейродегенеративні розлади нервової системи» виступила з доповіддю на тему «Нові підходи в лікуванні розсіяного склерозу» проф., д. мед. н. Л.І. Соколова. Вона наголосила, що сучасна стратегія лікування РС передбачає вплив на провідні патогенетичні механізми цього захворювання — запалення, демієлінізацію, аксональну дегенерацію. Серед препаратів другої лінії терапії РС, ефективність яких доведено у великих плацебоконтрольованих дослідженнях, необхідно відзначити перший пероральний препарат Гіленія з інноваційним механізмом дії — зворотним утриманням лімфоцитів у лімфатичних вузлах. У межах масштабної клінічної програми з вивчення РС, яка узагальнила досвід застосування препарату в дослідженнях II та III фази, у 3 тис. пацієнтів виявлено, що цей засіб добре переноситься хворими та безпечний при тривалому використанні. Застосування препарату Гіленія у дозі 0,5 на добу в разі ремітуючого РС значно (на 52 %) знижувало кількість рецидивів на рік порівняно з інтерфероном  $\beta$ -1a.

Доповідь д. мед. н. О.А. Мяловицької була присвячена клінічно ізольованому синдрому (КІС) демієлінізації як предиктора розвитку РС. КІС є першим

клінічним епізодом, який дає змогу неврологам запідозрити дебют РС. КІС — це гострий або підгострий неврологічний синдром, що розвивається впродовж 24 год або більше. Виявляється одностороннім ретробульбарним невритом, гострим поперечним мієлітом, ураженням стовбура мозку. Пацієнти з клінічними виявами КІС мають високий ризик подальшого прогресування захворювання та швидкого наростання неврологічного дефіциту. Згідно з останніми даними, приблизно у 80 % хворих на РС на початковій стадії захворювання спостерігали клінічно ізольований запальний процес у головному та спинному мозку. У зв'язку з цим своєчасна діагностика КІС, можливість оцінки фактора ризику подальшого прогресування захворювання є важливими проблемами сучасної клінічної неврології. Доповідач відзначила, що у 50—70 % випадків КІС вже під час першого обстеження за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) визначаються множинні субклінічні вогнища демієлінізації. Виявлення на МРТ 9 та більше вогнищ є несприятливою прогностичною ознакою розвитку РС.

У доповіді завідувача Київського міського центру РС к. мед. н. Т.О. Кобись на тему «Клініко-інструментальні методи діагностики активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз» наголошено на важливості визначення маркерів активності патологічного процесу у хворих на РС, якими є: клінічні (виявляються загостреннями РС); параклінічні вогнища на МРТ, які накопичують контраст; збільшення кількості нових T2-вогнищ та розмірів T1-вогнищ («чорних дірок»). Важливим для визначення маркерів активності патологічного процесу у хворих на РС є застосування магнітно-резонансної спектроскопії. Цей метод дає змогу отримувати дані щодо біохімічних процесів об'єму тканини мозку, які лежать в основі патофізіології РС, неінвазивно досліджувати хімічний склад, білу та сіру речовину головного мозку, активні та неактивні вогнища. Вдосконалення та впровадження нових методів нейровізуалізації, розробка нових діагностичних критеріїв РС зумовили можливість його раннього виявлення, що значно поліпшило якість діагностики активності демієлінізуючого процесу та прогнозування трансформації клінічно ізольованого синдрому у вірогідний РС.

Учасники пленуму мали можливість ознайомитися з найновішими публікаціями, присвяченими діагностиці та лікуванню захворювань нервової системи, суміжних патологій, а також з новими фармацевтичними препаратами.

*Підготувала д. мед. н., доцент О.А. Мяловицька*

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



## Пам'яті видатного вченого, лікаря, педагога, вчителя — Євгенії Леонідівни Мачерет

9 вересня 2011 року передчасно пішла з життя Євгенія Леонідівна Мачерет — член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, премії імені В.К. Семинського, академік Академії наук вищої школи, кавалер ордена княгині Ольги III ступеня, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії (1978—2010) Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, засновниця нового напрямку в медицині України — рефлексотерапії і лазеротерапії, нетрадиційних методів лікування, першої кафедри рефлексотерапії в Україні, наукової школи, товариства рефлексотерапевтів, яке вона очолювала. Євгенія Леонідівна підготувала тисячі лікарів-рефлексотерапевтів, які працюють у практичній охороні здоров'я та ефективно використовують нетрадиційні методи лікування.

Професор Мачерет — непересічний учитель, педагог, наставник, вихователь. Вона авторка підручників, навчальних посібників (зокрема іноземною мовою), наукових статей з рефлексотерапії і лазеротерапії, інших нетрадиційних методів лікування та застосування їх у різних медичних галузях (неврологія, терапія, педіатрія, кардіологія тощо).

Євгенія Леонідівна опублікувала понад 1000 наукових праць, з них 38 підручників, монографій, отримала 45 авторських свідоцтв на патенти СРСР, України і зарубіжних країн, 195 посвідчень на раціоналізаторські пропозиції. Була науковим керівником та консультантом 66 дисертаційних робіт, зокрема 13 докторських. Сьогодні її учні працюють на теренах України та за кордоном.

Є.Л. Мачерет була головним спеціалістом МОЗ України. Організувала службу рефлексотерапії в Україні, була одним з організаторів проведення наукових з'їздів, симпозіумів, конференцій з міжнародною участю. Неодноразово Євгенія Леонідівна

представляла радянську та українську науку на форумах за кордоном, виступала з доповідями у США, Китаї, Литві, Італії, Польщі, Іспанії, Франції.

Професор Мачерет була обрана президентом Європейської асоціації з лазеротерапії, віце-президентом Всесвітньої асоціації з акупунктури, президентом Української асоціації акупунктури і лазеротерапії, членом редакційних колегій багатьох медичних журналів.

Українська асоціація акупунктури і лазеротерапії є асоційованим членом Всесвітньої асоціації акупунктури Ichmart. У 2007 р. на II міжнародному з'їзді, присвяченому 30-річчю служби рефлексотерапії в Україні, президент Всесвітньої асоціації акупунктури Ichmart відзначив високі наукові та практичні досягнення в галузі рефлексотерапії Української асоціації акупунктури і лазеротерапії.

Разом зі своїми учнями та послідовниками Євгенія Леонідівна проводила багато наукових досліджень з проблем експериментальної та клінічної неврології, судинної патології центральної та периферійної нервової системи, черепно-мозкової травми, запальних процесів головного і спинного мозку.

Під керівництвом Є.Л. Мачерет розроблено низькоінтенсивні лазерні апарати, які впроваджені в серійне виробництво на заводі «Сатурн».

Євгенія Леонідівна однією з перших у СРСР та Україні ввела в медичну практику метод ехоенцефалографії.

*Ректорат і співробітники Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, неврологічна спільнота України, учні глибоко сумують з приводу смерті талановитого педагога та організатора охорони здоров'я, лікаря від Бога професора Є.Л. Мачерет.*

*Світлі спогади про Євгенію Леонідівну назавжди збережемо у своїй пам'яті!*

**Шановні читачі!**

Якщо ви бажаєте отримувати «Український неврологічний журнал» у 2012 році, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- 1) у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 173, передплатний індекс 96474; вартість одного номера — 21 гривня 76 копійок);
- 2) у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. У призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату та заповнену анкету читача надішліть на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а  
 Редакція «Українського неврологічного журналу».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.



Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
Код:				Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:				Контролер:				Бухгалтер:				Касир:															

Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
Код:				Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:				Контролер:				Бухгалтер:				Касир:															

Заява на переказ готівки

Квитанція

# Український неврологічний журнал

## Анкета читача

Прізвище, ім'я, по батькові \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Спеціальність \_\_\_\_\_

Спеціалізація \_\_\_\_\_

Науковий ступінь та звання \_\_\_\_\_

Категорія \_\_\_\_\_

Місце роботи \_\_\_\_\_

Посада \_\_\_\_\_

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Домашня адреса \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Службовий телефон \_\_\_\_\_

Домашній телефон \_\_\_\_\_

Адреса електронної пошти (e-mail) \_\_\_\_\_

Чи зацікавлені ви у публікуванні своїх статей  
в «Українському неврологічному журналі»? \_\_\_\_\_

Підпис \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**Заповнену анкету відправте поштою на адресу:  
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а  
Редакція «Українського неврологічного журналу»**



## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому 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 ілюстрації повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, [табл. 1](#), [рис. 2](#).

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті подають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторського оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

**Статті надсилати на адресу:**

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

**E-mail: vitapol@i.com.ua.**