

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 4 (25)
2012

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку
наукових фахових видань України

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

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2012

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. І. Боброва (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

І. З. Самосюк (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

В. В. Кузнецов (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. М. Дзюба (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Т. І. Негрич (Львів)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

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

Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 2-ВР від 09.11.2012 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 1480 від 26.08.2003 р.
Ум. друк. арк. 14,88
Замовлення № 0412N
Наклад – 2100 прим.
Формат 60 × 84/8
Папір крейдований, друк офсетний
Підписано до друку 20.12.2012 р.

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

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

E-mail: vitapol@i.com.ua

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

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

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

Передплатний індекс 96474

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

9 Транзиторная глобальная амнезия

Т.В. МИРОНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО, М.П. СМІРНОВА, І.Ю. ЖУКОВА

Transient global amnesia

T.V. MYRONENKO, M.O. MYRONENKO, M.P. SMIRNOVA, I.Yu. ZHUKOVA

ЛЕКЦІЇ

16 Клиническая и нейровизуализационная диагностика деменций

Т.Н. СЛОБОДИН

Clinical and neuroimaging dementias diagnostics

T.N. SLOBODYN

27 Епілепсія та епілептичні синдроми

В.С. МЕЛЬНИК

Epilepsy and epileptic syndromes

V.S. MELNYK

ОГЛЯДИ

33 Гематоенцефалічний бар'єр та сучасні можливості управління ним в експерименті

В.С. ЛИЧКО, В.О. МАЛАХОВ

The blood-brain barrier and modern aspects of its management at experiment

V.S. LYCHKO, V.O. MALAKHOV

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

39 Ренин-ангіотензиновая система при остром инсульте

О.Е. ДУБЕНКО, С.Л. КОСТЮКОВСКИЙ, И.И. ПОДУШКА

Renin-angiotensin system in acute stroke

O.Ye. DUBENKO, S.L. KOSTIUKOVSKIY, I.I. PODUSHKA

46 Аналіз 12-місячного спостереження за пізнавальним процесом пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт

О.Р. ПУЛИК

Analysis of twelve-month monitoring of cognitive functioning in patients after stroke

O.R. PULYK

53 Особливості біохімічних змін при демієлінізуювальних та судинних захворюваннях головного мозку в осіб, опромінених унаслідок Чорнобильської катастрофи

А.В. КУБАШКО, Л.М. ОВСЯННИКОВА, С.М. АЛІОХІНА,

С.А. ЧУМАК, О.В. НОСАЧ, К.М. ЛОГАНОВСКИЙ, А.А. ЧУМАК

Features of biochemical changes in the demyelinating and vascular brain diseases in irradiated individuals as result of the Chernobyl catastrophe

A.V. KUBASHKO, L.M. OVSIANNIKOVA, S.M. ALIOKHINA,

S.A. CHUMAK, O.V. NOSACH, K.M. LOGANOVSKIY, A.A. CHUMAK

62 Вплив метаболічного синдрому та його окремих компонентів на тяжкість депресивних розладів і когнітивних порушень у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією

О.О. КОПЧАК

Investigation of the influence of metabolic syndrome and its components

on the severity of depressive disorders and cognitive impairment

in patients with chronic insufficiency of cerebral circulation

O.O. KOPCHAK

68 Скорость прогрессирования болезни Паркинсона в зависимости от стороны появления (доминантная, субдоминантная) первых двигательных симптомов

Е.А. ТРУФАНОВ

The rate of Parkinson disease progression

according to the side of motor onset (dominant, subdominant)

Ye.A. TRUFANOV

74 Разрывы мешотчатых церебральных аневризм после успешной эндоваскулярной окклюзии

Д.В. ЩЕГЛОВ

Saccular cerebral aneurysm ruptures after successful endovascular occlusion
D.V. SHCHEGLOV

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

80 Дифференцированное эндоваскулярное и микрохирургическое лечение спинальных сосудистых мальформаций

Е.И. СЛЫНЬКО, В.А. ХОНДА, А.Н. ХОНДА

Differentiated endovascular and microsurgical treatment of spinal vascular malformations
Ye.I. SLYNKO, V.A. KHONDA, A.N. KHONDA

91 Электрофизиологические особенности функционального состояния мышц в норме и при патологии

И.С. ЗОЗУЛЯ, А.В. БРЕДИХИН, К.А. БРЕДИХИН, О.А. ЧЕХА, А.И. ЗОЗУЛЯ

Electrophysiological features of functional muscles state in normal state and in case of pathology
I.S. ZOZULIA, A.V. BREDIKHIN, K.A. BREDIKHIN, O.A. CHEKHA, A.I. ZOZULIA

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

97 Модифікована модель експериментального ішемічного інсульту в щурів з використанням монофіламентів із силіконовим покриттям

В.І. ЦИМБАЛЮК, Є.С. ЯРМОЛЮК

A modified model of experimental ischemic stroke in rats using silicone-coated monofilaments
V.I. TSYMBALIUK, Ye.S. YARMOLIUK

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

106 Применение холина альфосцерата у пациентов с острым ишемическим инсультом

В.А. ЯВОРСКАЯ, Ю.В. ПЕРШИНА, О.Б. БОНДАРЬ, А.В. ФИЛИППОВ, Е.Н. БЕЛЕВЦОВА

Choline alfoscerate application for patients with acute ischemic stroke
V.A. YAVORSKAYA, Yu.V. PERSHYNA, O.B. BONDAR, A.V. FILIPPOV, Ye.N. BELEVTSOVA

111 Стимулювання нейропластичності — перспективний напрям у терапії ішемічного інсульту

Л.І. СОКОЛОВА, В.С. МЕЛЬНИК, В.Ю. ШАНДЮК, М.М. СЕПІХАНОВА, Г.М. ЛЕТОВАЛЬЦЕВА, О.В. КОСТОВЕЦЬКИЙ

Neuroflexibility stimulation as a perspective method of ischemic stroke therapy
L.I. SOKOLOVA, V.S. MELNYK, V.Yu. SHANDIUK, M.M. SEPYKHANOVA, G.M. LETOVALTSEVA, O.V. KOSTOVETSKII

117 Особенности терапии ишемического инсульта, обусловленного аномалиями церебральных артерий, у лиц молодого возраста

Ю.И. КОЦЕНКО, Е.А. СТАТИНОВА

Features of therapy of ischemic stroke due to anomalies of cerebral arteries at young patients
Yu.I. KOTSENKO, Ye.A. STATINOVA

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

122 16-й Конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS)

Підготували Л.І. СОКОЛОВА, К.В. АНТОНЕНКО

The 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)
Prepared by L.I. SOKOLOVA, K.V. ANTONENKO

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

125 За матеріалами зарубіжних видань

Підготувала К.В. АНТОНЕНКО

By the foreign publications
Prepared by K.V. ANTONENKO

128 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Т.В. МИРОНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО,
М.П. СМІРНОВА, І.Ю. ЖУКОВА

ГУ «Луганский государственный медицинский
университет»

Транзиторная глобальная амнезия

На основании анализа литературных источников авторами обобщены данные об этиологии и патофизиологии транзиторной глобальной амнезии. Определены основные клинические критерии данного заболевания и представлен его диагностический алгоритм. Проведена дифференциация транзиторной глобальной амнезии с другими коморбидными заболеваниями ЦНС. Оценена диагностическая информативность параклинических и нейровизуализационных методов лечения. Патогенетически обосновано лечение и профилактика транзиторной глобальной амнезии.

Ключевые слова: транзиторная глобальная амнезия.

Транзиторная глобальная амнезия представляет собой внезапное развитие преходящих нарушений всех видов памяти с утратой возможности запоминания, ретроградной амнезией и воспроизведением происходящих событий при сохранности сознания.

Транзиторные амнестические состояния описаны Ribot (1882) и Venon (1909). В середине 1950-х Bender, Youtat и Courjon описали своеобразные преходящие нарушения памяти, которые в последующем стали называть транзиторной глобальной амнезией (ТГА). Этот термин впервые был введен Fisher и Adams (1964). Длительность ТГА бывает различной, при этом сознание и высшие познавательные функции никогда не страдают. Большинство авторов транзиторной считают амнезию продолжительностью от нескольких минут до 48 ч, вместе с тем отдельные исследователи даже потерю памяти с полным ее восстановлением в течение месяца предлагают считать преходящей [1, 5, 8, 16].

За почти 50-летний период изучения данного клинического синдрома в мировой литературе описано свыше 3000 его наблюдений. Распространенность ТГА составляет 3—8 случаев на 100 тыс. населения (G. Crowe и соавт. 1984), частота преходящих амнезий после хирургических операций по поводу аневризм передней соединительной артерии приближается к 18 % (M. Alexander и M. Freedman, 1984). Однако полагают,

что ТГА встречается чаще, чем описывается, так как из-за преходящего характера врачи наблюдают ее достаточно редко.

ТГА чаще возникает у лиц среднего и старшего возраста. По данным литературы, эпизоды ТГА преобладают у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 4:1), у мужчин ТГА наблюдается в более молодом возрасте. Имеются единичные описания этого синдрома у детей.

Триггерные факторы, вызывающие ТГА, полиморфны. К ним относят: внезапное погружение в холодную или горячую воду (12 %), физическое напряжение (30 %), эмоциональный или психический стресс (30 %), боль (4 %), медицинские процедуры (коронарография, аортокоронарное шунтирование), половой акт (10 %), проведение функциональных проб при кардиоинтервалографии с задержкой дыхания, пробы Вальсальвы (14 %), наличие мигрени в анамнезе, артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, гиперкоагуляции, эритроцитоза, вызывающих повышение коагуляционного потенциала крови, патологии кардиоваскулярной системы (открытое овальное отверстие, нарушение проводимости, пролапс митрального клапана), нейросифилиса, хронических персистирующих вирусных инфекций [9, 10, 12, 18, 33].

К факторам, провоцирующим развитие эпизодов ТГА, также относят передозировку дигиталиса, Обзидана, опухоли головного мозга, дебют су-

барахноидального кровоизлияния, склеродермию, остановку сердечной деятельности.

Патофизиологические механизмы ТГА сложны, связаны с фокальным вазоспазмом, возможной микроэмболией интракраниальных сосудов и гипоперфузией участков мозга, контролирующей мнестические функции, с последующим развитием в них ишемических, гипоксических изменений, формированием расстройств, застойными явлениями в венах мозга и затруднением венозного оттока из полости черепа. Несомненно, указанные гемодинамические сдвиги приводят к пароксизмальным нарушениям в функциональной системе памяти [14, 17, 21].

По мнению других исследователей, ТГА является естественной моделью поражения гиппокампальных CA-1-нейронов, которые играют важную роль в процессе консолидации памяти. При этом сектор CA1 аммонова рога гиппокампа имеет селективную уязвимость к метаболическому и оксидативному стрессу, вызванному гипоксией, избытком глутамата, избыточным поступлением ионов кальция, ишемией нейрональной ткани (рис. 1).

Длительный эмоциональный и поведенческий стресс усиливает длительную депрессию в нейронах CA1, при этом нарушаются процессы памяти и запускается каскад глутамат-индуцированных изменений. При таких условиях развивается нарушение функционирования путей памяти и возни-

кает эпизод транзиторной ишемической атаки (ТИА) [13, 22, 32].

Патоморфологический паттерн ТГА представлен комплексом функциональных и морфоструктурных изменений, обусловленных воздействием гипоксии, парциальной ишемией мезотемпоральных проводящих путей и непосредственно самого гиппокампа, развитием очаговой ишемии зрительного бугра или медиальных паравентрикулярных ядер гипоталамуса (рис. 2).

Чаще всего преходящие мнестические расстройства связывают с развивающимися в результате вазоспазма или микроэмболии цереброваскулярными нарушениями в различных сосудистых бассейнах. Это подтверждается результатами исследования мозгового кровотока радионуклидными методами, выявляющими наличие зон гипоперфузии или гиперперфузии мозга, а также данными ультразвуковой доплерографии и церебральной ангиографии. Так, у 45 % больных определяются разной степени выраженности стенозы тех или иных мозговых сосудов, чаще — вертебробазиллярной системы (задняя мозговая артерия). Исходя из сосудистой теории развития ТГА, изучали факторы риска возникновения преходящих мнестических нарушений, при этом установлена связь между развитием эпизодов ТГА и повышением артериального давления, дислипидемией, гиперкоагуляцией, эритроцитозом. При ТГА реже, чем при



Рис. 1. Патофизиологическая основа ТГА (по [23])

Схематическая модель, иллюстрирующая клеточные механизмы и патофизиологические каскады на уровне нейронов поля CA1 аммонова рога при поражении гиппокампа на фоне ТГА

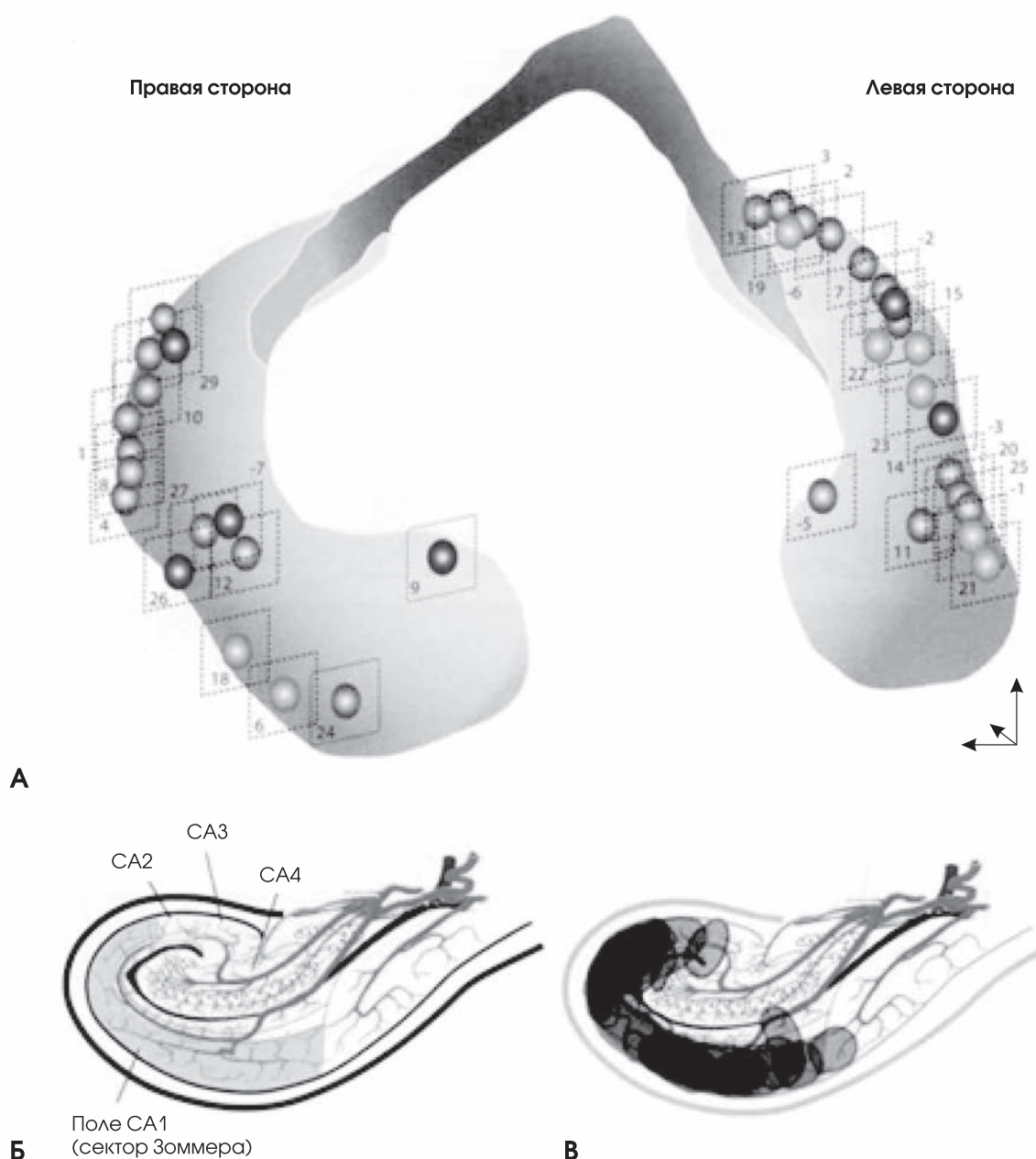


Рис. 2. Модель гиппокампа, иллюстрирующая распределение очагов поражения на магнитно-резонансной томограмме у пациентов с ТГА (по [30]): А — зоны вербальной и невербальной памяти; Б — кальциевые каналы в гиппокампе; В — скопление нейромедиаторов

ТИА, встречаются сахарный диабет, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, но чаще — артериальная гипертензия и мигрень [3, 7, 20, 25].

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-X) ТГА отнесена к преходящим транзиторным церебральным приступам (атакам) и родственным синдромам (G45) [2].

Клиническая картина ТГА включает внезапное нарушение всех видов памяти (слуховой, зрительной, вкусовой, обонятельной) при полной сохранности сознания. Больные перестают усваивать новую информацию, не могут повторить предложенную фразу, не способны образовывать новые впе-

чатления, появляется ретроградная амнезия на период от нескольких часов до нескольких лет, в связи с тяжелыми расстройствами памяти возникает амнестическая дезориентировка во времени, месте, иногда — нарушения узнавания окружающего. Больные обычно растеряны, беспокойны, осознают появившуюся у них проблему с запоминанием, постоянно задают одни и те же вопросы, тут же забывая ответы на них, при этом критическое отношение к своему состоянию у них сохраняется. В большинстве наблюдений перечисленные расстройства возникают внезапно, без каких-либо предвестников, однако у 1/3 пациентов они

развиваются в экстремальных условиях при эмоциональном и физическом перенапряжении, сильных болевых раздражениях, при погружении в холодную воду и на глубину, описаны случаи ТГА после полового акта [4, 19, 24].

Как правило, расстройства памяти при ТГА доминируют среди клинических проявлений церебрального поражения и не сопровождаются изменениями неврологического статуса. Вместе с тем, отдельные авторы описывают различную очаговую неврологическую симптоматику не только на период развернутых мнестических расстройств, но и вне их. В 10 % наблюдений у больных с ТГА выявляют и другие признаки церебрального поражения. По данным ряда исследователей, это слуховые и зрительные обманы восприятия (галлюцинации, агнозии), умеренные речевые нарушения, расстройства праксиса, двигательные автоматизмы, которые регрессируют по мере восстановления мнестических функций [6, 26, 30].

По мнению Halpan, Hodges, 2009, к обязательным клиническим критериям ТГА относятся нарушения всех видов памяти (слуховой, зрительной, вкусовой, обонятельной) при полной сохранности сознания, ретроградная амнезия, амнестическая дезориентация в месте и времени, всегда критическое отношение пациентов к своему заболеванию, отсутствие эпилепсии, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в анамнезе и очаговых неврологических дефицитарных расстройств.

Сопутствующими клиническими критериями заболевания являются ограниченная во времени ретроградная, антеградная амнезия, легкая вегетативная дисфункция (цефалгия, артериальная гипертензия) и легкие субклинические нейропсихологические нарушения (тревога, фобии, ипохондрия).

Дифференциальную диагностику ТГА обычно проводят с рядом заболеваний, такими как ТИА в бассейне задней мозговой артерии, мозговым инфарктом в бассейне передней ворсинчатой артерии, височной или лимбической эпилепсией, острым периодом ЧМТ, лимбическим или герпетическим энцефалитом, интоксикациями ЦНС гипнотиками, бензодиазепинами, опиоидами, антидепрессантами, психическими нарушениями (диссоциативные эпизоды, психогенные фуги), антихолинергическим и серотонинергическим синдромом, с другими видами амнезии (функциональная, биографическая), гипогликемическими состояниями.

Дифференциация ТГА и мозгового инсульта базируется на отсутствии характерных для мозгового инсульта типичных изменений на магнитно-резонансной томограмме (МРТ), наличии нормальной толщины комплекса интима — медиа в общих сонных артериях и отсутствии атеросклеротических бляшек, низких МРТ-коррелятах поражения мелких сосудов мозга.

Сочетание эпизодов ТГА и мигрени наблюдается у 3,6—29 % больных, наличие при этих клинических состояниях общих провоцирующих факторов предполагает их возможную этиопатогенетическую связь. Мнестические расстройства также могут предшествовать развитию головных болей, входя в структуру мигренозной ауры, появляться на высоте болевого пароксизма или во время мигренозного статуса, хотя возможно возникновение пароксизмов амнезии вне связи с приступами мигрени. Полагают, что ведущую роль в сочетании развитии ТГА и мигрени играют нарушения церебрального кровотока спастического характера в зонах смежного кровоснабжения с фокальной ишемией в глубинных отделах височной доли. В то же время развитие мнестических расстройств у лиц молодого возраста заставляет отказать от васкулярной тромбоэмболической теории их происхождения и обуславливает необходимость поиска новых, возможно нейрональных патогенетических механизмов их развития, мнестической дисфункции, отличных от таковых при ТИА и мозговых инсультах.

Эпизоды ТГА могут возникать также в дебюте субарахноидальных кровоизлияний и после удаления аневризм сосудов головного мозга, что связывают с артериальным вазоспазмом, приводящим к дисциркуляторным нарушениям, а также с кровоизлияниями в вещество головного мозга.

Имеются сообщения о возможности развития ТГА при опухолях мозга различной локализации, нейросифилисе, острой соматической патологии (нарушения атриовентрикулярной проводимости, остановка сердечной деятельности, пролапс митрального клапана, тяжелые формы сахарного диабета, склеродермия, некоторые вирусные заболевания и др.). В единичных наблюдениях отмечена семейная предрасположенность к ТГА.

Имеются наблюдения переходящих мнестических нарушений в результате передозировки препаратов дигиталиса, после операции аортокоронарного шунтирования, на фоне приема антиаритмического препарата (пропранолола), а также во время проведения церебральной и коронарной ангиографии, что связывают с вазоспазмом и ишемией отдельных участков мозга [11, 31].

Кратковременный, переходящий характер мнестических нарушений, возможность сочетания их с височными пароксизмами делают обоснованным предположение о возможном эпилептическом генезе эпизодов ТГА. Однако пока его нельзя считать неоспоримо доказанным, так как эпизоды мнестических расстройств, как правило, однократные, повторяются, продолжаются несколько часов и даже суток, не сочетаются в большинстве наблюдений с другими эпилептическими феноменами и не сопровождаются соответствующими изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

ТГА и транзиторная эпилептическая амнезия обычно характеризуются наличием в анамнезе засвидетельствованных рецидивирующих эпизодов транзиторной амнезии. При этом сохранены другие когнитивные функции (кроме памяти) во время типичных эпизодов, имеются доказательства диагноза эпилепсии и эпилептиформные аномалии на ЭЭГ. Наряду с эпизодом амнезии имеют место другие клинические составляющие эпилептического приступа (причмокивание губами, обонятельные галлюцинации) и выражен отчетливый терапевтический эффект на антиконвульсанты [15, 23].

ТГА следует дифференцировать с парциальными пароксизмами височной и лимбической эпилепсии — дисмнестическими припадками. В отличие от ТГА парциальные пароксизмы возникают в молодом возрасте, продолжаются несколько минут, проявляются более или менее значительными нарушениями памяти не только в виде амнезий (собственно дисмнестический пароксизм), но и в виде насильственных воспоминаний событий прежней жизни, состояний «уже виденного», «никогда не виденного», «уже слышанного», «никогда не слышанного», «уже пережитого», «никогда не пережитого» и т. д. При этой форме эпилепсии источник пароксизмальной активности располагается в гиппокампе; пароксизмам обычно соответствуют фоновый тетраритм ЭЭГ с частотой 5—7 Гц и амплитудой до 60 мкВ, пароксизмальная активность в виде отдельных острых и медленных волн и комплексы острая-медленная волна в передневисочных и задневисочных отведениях. Известны также амнестические эпилептические припадки с невозможностью запомнить происходящее, несмотря на сохранение сознания, при фокальных пароксизмах, возникающих в результате нейронных разрядов в коре лобной доли.

Развитие ТГА иногда как единственного, изолированного синдрома церебральной патологии дает основание для обсуждения вопроса о локализации поражения мозга при ТГА. Предполагают, что морфологическим субстратом нарушений памяти являются изменения в лимбической системе. Описано развитие ТГА при очаговом поражении зрительного бугра, одностороннем или двустороннем поражении гиппокампа, медиальных ядер перегородки, паравентрикулярных ядер передних отделов гипоталамуса и медиальных связей переднего мозга. Однако компьютерная томография у 51,1 % больных с ТГА не выявляет морфологической патологии, в 39 % наблюдений визуализируются атрофия и инфаркты мозга различной локализации, в единичных наблюдениях — липомы, кисты (арахноидальные и прозрачной перегородки), кальцификаты и внутримозговые опухоли. Возможность развития ТГА при отсутствии макроскопически выявляемого повреждения церебральных структур указывает на необходимость поиска биохимического субстрата мнестических нарушений [28, 29].

Диагностика ТГА основывается, в первую очередь, на клинических данных и результатах нейропсихологического обследования. В то же время использование дополнительных методов обследования позволяет уточнить причины развития мнестических нарушений, их динамику, эффективность проводимой терапии [27].

Нейрофизиологическое обследование (ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы Р300) позволяет, с одной стороны, исключить у большинства пациентов эпилептическую природу нарушений, с другой — доказать их обратимый функциональный характер, сохранность основных параметров ЭЭГ и вызванных потенциалов. Наиболее информативными показателями ЭЭГ при ТГА являются нарастание активности β -1 и снижение β -2, а также снижение мощности α -диапазона ЭЭГ в передних отделах полушарий большого мозга. Наиболее информативный диагностический признак ТГА при исследовании когнитивных вызванных потенциалов — снижение амплитуды пика Р300 при относительной сохранности его формы и латентного периода [14, 24].

УЗИ экстра- и интракраниальных сосудов позволяет выявить сосудистые нарушения как возможную первопричину развития преходящих мнестических расстройств и определить тактику терапии.

По данным УЗДГ, у пациентов с ТГА диагностируются стенозы магистральных артерий головы в 45 % наблюдений, преимущественно в вертебробазилярном бассейне, венозная дисциркуляция в 51 % случаев, измененная линейная скорость кровотока [7, 8].

Ангиографию при ТГА можно рекомендовать только в случае наличия других симптомов неврологического дефицита и сомнительных данных неинвазивных методов обследования.

По возможности, комплексное исследование больных с ТГА должно включать компьютерную и магнитно-резонансную томографию, так как эти методы позволяют выявить структурные изменения головного мозга (опухоль, кисты, очаги ишемии и др.), которые не исключаются как причина развития мнестических расстройств.

Кратковременные амнезии с внезапным началом и полным восстановлением памяти развиваются у больных с сотрясением головного мозга. Амнезия может быть полной у больных, перенесших мозговую кому или сопор (чаще — при поражении левого полушария), и частичной (больной может воспроизвести часть событий) — после оглушения (чаще — при поражении правого полушария). Помимо конградной амнезии, при сотрясении головного мозга возможно развитие антеро-, ретроградной и смешанной амнезии. Антероградная амнезия касается событий, происшедших вокруг больного после того, как он вышел из состояния нарушенного сознания, ретроградная — его воспоминаний о

себе и событиях, происходивших до момента включения сознания вследствие ЧМТ.

Большинство исследователей считают ТГА благоприятным редко повторяющимся клиническим синдромом. Однако отдельные авторы указывают на возможность развития повторных пароксизмальных нарушений памяти у 5,6—14,0 % больных с интервалом в 3—4 года. Поскольку цереброваскулярная патология является ведущим этиологическим фактором развития ТГА, то полагают, что эпизоды преходящих мнестических расстройств могут быть предвестниками мозгового инсульта, приводить к развитию сосудистой деменции в результате прогрессирующего атеросклеротического поражения церебральных сосудов. Однако показано, что только у 3,6 % больных, перенесших ТГА, имеются другие варианты ТИА, и только в 1,8 % случаях развиваются кровоизлияния в мозг с летальным исходом. В большинстве наблюдений в последующие 1—5 лет сосудистая патология мозга не возникает [1, 3, 11, 20].

По данным литературы, у 10,7 % больных в течение года после 1-го эпизода ТГА развились ишемические инсульты в вертебробазиллярной системе с благоприятным исходом. При анализе факторов риска их возникновения, значимыми оказались пожилой возраст и преимущественно женский пол пациентов, наличие артериальной гипертензии и инфаркта миокарда в анамнезе, выраженность атеросклеротических изменений при ультразвуковой доплерографии, повышение агрегации тромбоцитов и концентрации внутриклеточного кальция. Вероятность развития мозгового инсульта не зависит от числа перенесенных эпизодов ТГА, выраженности структурных изменений мозга, выявляемых при МРТ, титра аутоантител к нейроспецифическим белкам. У 14,5 % больных в первые 1—2 года после возникновения мнестических расстройств развились повторные эпизоды ТГА, в 5,33 % случаях регистрировали кратковременные парциальные мнестические нарушения (на имена, фамилии, номера телефонов, сценическую роль и др.), что расценивали как ТИА; в 29,3 % наблюдений имело место нарастание клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. Около 40 % пациентов считали себя практически здоровыми [23, 29].

В диагностике ТГА информативна позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Нередко, по данным ПЭТ, регистрируют изменение кровотока в медиальных отделах височной доли, крайне редко визуализируются точечные очаги поражения гиппокампа, снижение или отсутствие активации в структурах височной доли во время кодирования или воспроизведения зрительной информации. По данным МРТ, в 85 % наблюдений визуализируются гиперинтенсивные очаги в латеральных отделах гиппокампа.

По данным МРТ-исследования головного мозга отмечено, что селективно страдают области головного мозга, соответствующие сектору СА1 (сектор Зоммера), аммоновы рога гиппокампа, при этом величина очагов поражения составляет 1—5 мм. В режиме T2 очаги поражения мозговой ткани визуализируются как очаги отеочной конфигурации уже через 48 ч [29].

Для получения большей информативности результатов МРТ головного мозга предпочтительно выполнять на сканере с 3 Тл. Временное окно для проведения нейровизуализации предпочтительно выбрать через 24—72 ч после дебюта заболевания с использованием толщины среза 2—3 мм.

Для коррекции мнестических расстройств в настоящее время используют различные комбинированные средства, оказывающие благоприятное влияние на микроциркуляцию, гемореологические свойства крови, метаболизм головного мозга.

Особое место среди средств коррекции мнестических нарушений занимают так называемые нейропептиды памяти (адренокортикотропный гормон и его фрагменты, вазопрессин и его структурные аналоги, соматотропный гормон и др.), относящиеся к группе нейрогуморальных регуляторов. Показана эффективность вазопрессина в лечении амнестических синдромов, вызванных недостаточностью кровообращения преимущественно в вертебробазиллярной системе, при неврастении и начальных проявлениях церебрального ангиоатеросклероза. Имеются данные об эффективности Семакса (синтетического фрагмента адренокортикотропного гормона, лишённого гормональной активности) в коррекции нарушений высших психических функций, в том числе памяти.

Исход ТГА в целом благоприятный, в большинстве случаев эти эпизоды проходят бесследно, у части пострадавших возможны рецидивы через 3—4 года. В 10 % наблюдений после ТГА регистрируют мозговые инсульты преимущественно в вертебробазиллярном бассейне. У ряда пациентов нарастает когнитивный дефицит наряду с другими неврологическими проявлениями хронической ишемии мозга. Приведенные данные обосновывают целесообразность соблюдения мер профилактики прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения.

Таким образом, ТГА как своеобразный неврологический синдром наблюдается при различных патологических процессах в головном мозге, в том числе при нарушениях общей церебральной гемодинамики. В ее развитии ведущую роль играют не столько нарушения кровообращения в определенном сосудистом бассейне, сколько общие расстройства церебральной гемодинамики с гипоксией и/или ишемией мозговых структур, входящих в круг Папеца. Эти расстройства ведут к нарушению функционирования системы памяти и проявляются одним и тем же клиническим синдромом при ТГА.

Література

1. Зенков Л.Р. Непароксизмальні епілептичні розлади.— М.: МЕДпресс-інформ, 2007.— 219 с.
2. Міжнародна класифікація хвороб (10-й перегляд). Класифікація психічних і поведінкових розладів.— СПб: Оверлейд, 1994.
3. Пятницький Н.Ю. Номиналістичні аспекти клінічної психопатології // Рос. психіатр. журн.— 2002.— № 5.— С. 19—22.
4. Снежевський А.В. Бред. Клінічна психопатологія.— М.: Медицина, 1983.— С. 29—35.
5. Тиганов А.С. Психопатологічні синдроми.— М.: Медицина, 1985.— 171 с.
6. Циркин С.Ю. Аналітична психопатологія.— М.: Фолюм, 2005.— 139 с.
7. Akkawi K., Agosti C., Anzola G. et al. Transient global amnesia a clinical and sonographic study // Eur. Neurol.— 2003.— Vol. 5.— P. 67—71.
8. Akkawi K., Agosti C., Rozzini L. et al. Transient global amnesia and disturbance of venous flow patterns // Lancet.— 2001.— Vol. 357.— P. 957—959.
9. Baeyer W. Situation, Jetztsein, Psychose.— Berlin Springer, 1966.
10. Bartsh I., Alfre K., Deuschl G. Evolution of transient global amnesia // Ann. Neurol.— 2007.— Vol. 62.— P. 475—480.
11. Bender M.B. Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia // G. Hillside Hosp.— 1956.— Vol. 5.— P. 212—215.
12. Benon R. Les ictus amnesiques dans les demences organiques // Ann med. Psychol. 1909.— Vol. 67.— P. 207—219.
13. Caplan L. Transient global amnesia // Amsterdam Elsevier Science Publishers.— 1985.— Vol. 45.— P. 205—218.
14. Dugan T., Nordgren R., O' Leary P. Transient global amnesia associated with bradycardia and temporal lobe spikes // Cortex.— 1981.— Vol. 17.— P. 633—638.
15. Dupre E. Pathologie de l'imagination et de l'motivite.— Paris: Payot, 1925.— 78 p.
16. Fisher C., Adams K. Transient global amnesia // Transactions of the American Neurology Association.— 1958.— Vol. 8.— P. 143—146.
17. Fisser C.M., Adams R.D. Transient global amnesia // Acta Neurol. Scand. Suppl.— 1964.— Vol. 40 (suppl. 9).— P. 1—83.
18. Frederiks J. Transient global amnesia: an amnesic TIA.— Toronto: Hofgreffe and Huber Publ, 1990.— 93 p.
19. Gelder M., Gath D., Mayou R. Oxford textbook of psychiatry.— Oxford ets: Oxford University press, 1993.— 68 p.
20. Guyotat M., Courjon J. Les ictus amnesiques // J. Med. Lyon.— 1956.— Vol. 152.— P. 697—701.
21. Jager I., Slabo K., Griebe M. Selective disruption of hippocampus — mediated recognition memory processes after episodes of transient global amnesia // Neuropsychologia.— 2009.— Vol. 47.— P. 70—76.
22. Kessler J., Markowitsch H.I., Rudolf W.D. Continuing cognitive impairment after isolated transient global amnesia // Int. J. Neurosci.— 2001.— Vol. 106.— P. 159—168.
23. Lee H.G., Kim J.H., Weon G.C. Diffusion — Weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA 1 region of the hippocampus // Neuroradiology.— 2007.— Vol. 48.— P. 481—487.
24. Leman A.L., Boniface S.G., Hodges I.R. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literatures // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1998.— Vol. 64.— P. 435—443.
25. Lewis S.L. Actiology of transiend global amnesia // Lancet.— 1998.— Vol. 352.— P. 397—399.
26. Pearce J.M., Bogousslavsky I. Les ictus amnesiqu's and transient global amnesia // Eur. Neurol.— 2009.— Vol. 62.— P. 188—192.
27. Ribot R. Diseases of memory.— N. Y.: Appleton, 1882.
28. Sander K., Sander D. New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings // Lancet.— Neurol.— 2005.— Vol. 4.— P. 437—444.
29. Sedlaczek O., Hirsch J.G., Grips E. Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia // Neurology.— 2004.— Vol. 62.— P. 2165—2170.
30. Thorsten B., Gunter D. Транзиторна глобальна амнезія: функціональна анатомія і клінічне значення // Lancet.— Neurology.— 2010.— Vol. 9.— P. 205—214.
31. Toledo M., Pujadas F., Grin E. Lack of evidence for arterial ischemia. in transient global amnesia // Stroke.— 2008.— Vol. 39.— P. 476—479.
32. Warren J. D., Chatterton B., Tompson P.D. ASPECT study of the anatomy of transient global amnesia // I. Clin. Neurosci.— 2000.— Vol. 7.— P. 57—59.
33. Westmacott R., Silter F.L., McAndrews M.P. Understanding medial temporal activation in memory tasks: evidence from fMRI of encoding and recognition in a case of transient global amnesia // Hippocampus.— 2008.— Vol. 18.— P. 317—325.

T.V. МИРОНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО, М.П. СМІРНОВА, І.Ю. ЖУКОВА

Транзиторна глобальна амнезія

На підставі аналізу літературних джерел авторами узагальнено дані про етіологію та патофізіологію транзиторної глобальної амнезії. Визначено основні клінічні критерії захворювання і наведено його діагностичний алгоритм. Проведено диференціацію транзиторної глобальної амнезії з іншими коморбідними захворюваннями ЦНС. Оцінено діагностичну інформативність параклінічних і нейровізуалізаційних методів обстеження. Патогенетично обґрунтовано лікування і профілактику транзиторної глобальної амнезії.

Ключові слова: транзиторна глобальна амнезія.

T.V. MYRONENKO, M.O. MYRONENKO, M.P. SMIRNOVA, I.Yu. ZHUKOVA

Transient global amnesia

The article presents the generalized information of the transient global amnesia etiology and pathophysiology compiled from original sources. The key clinical criteria have been defined. The diagnostic algorithm is considered. The transient global amnesia differentiation from other comorbid diseases of central nervous system has been performed. The diagnostic value of paraclinical and neuroimaging examination methods have been assessed. The therapy and prevention of transient global amnesia have been evidenced.

Key words: transient global amnesia.



Т.Н. СЛОБОДИН

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

Клиническая и нейровизуализационная диагностика деменций

Даны практические рекомендации по установлению правильного диагноза при наличии у больного когнитивных нарушений различного характера, а также степени выраженности на основании особенностей клинических и нейровизуализационных проявлений.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная дегенерация, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальная дегенерация, сосудистая деменция.

В продолжение темы детального клинического описания, дифференциальной диагностики различных вариантов деменций и подходов к их лечению, рассмотренной в предыдущем номере «Украинского неврологического журнала» [4], в настоящей публикации сделана попытка систематизации данной патологии, учитывая не только клинические, но и нейровизуализационные критерии, необходимые для установления правильного диагноза. Когда мы впервые встречаемся с пациентом, мы зачастую можем не выявить снижения когнитивных функций, акцентируя внимание на других неврологических жалобах и симптомах. Однако, если больной указывает на нарушение памяти или мы отмечаем это уже во время первой беседы с ним, то мы пытаемся определить причину этого нарушения и его характер. Нарушение внимания, связанное со снижением исполнительных функций (функций лобной коры) или наличием тревожного расстройства, может трактоваться большим как расстройство памяти и приводить его в состояние беспокойства и еще большей тревожности по поводу возможной болезни Альцгеймера (БА), о которой сейчас так много говорят. С другой стороны, даже у больного в возрасте 50 лет нарушения памяти могут быть связаны с проявлениями БА, если имеют место такие предрасполагающие факторы, как семейный анамнез, нарушения кратковременной памяти и патогномичные изменения на магнитно-резонансной томограмме (МРТ).

В приведенных случаях, несмотря на одну и ту же жалобу больного на нарушение памяти, прогноз и тактика лечения будут в корне отличаться. Поэтому первым всегда возникает вопрос: «Какие когнитивные домены задействованы в когнитивном дефиците у данного больного?» В предыдущей статье мы постарались подробно изложить наиболее приемлемые в рутинной практике когнитивные тесты для выявления характера когнитивных нарушений (КН). На первом этапе важно определиться, является ли тип КН амнестическим или неамнестическим. Второй важнейший вопрос чаще всего можно выяснить уже в процессе общения: «Какова степень когнитивного дефицита?» Выделяют три степени когнитивного снижения.

Легкие когнитивные нарушения

- Не оказывают влияния на повседневную активность, однако субъективно осознаются и вызывают беспокойство.
- Выявляются с помощью наиболее чувствительных нейропсихологических тестов.

Умеренные когнитивные расстройства

- Заметны в повседневном общении с больным.
- Вызывают затруднения в наиболее сложных видах профессиональной или социальной деятельности.
- Пациенты сохраняют независимость и самостоятельность.

Тяжелые когнитивные нарушения (деменция)

• Частичная или полная зависимость от постоянной помощи вследствие когнитивных расстройств. В этом случае наиболее адекватным способом распознавания этой стадии КН будут задаваемые пациенту вопросы о том, может ли он самостоятельно купить себе все необходимое и рассчитаться в магазине, подсчитать сдачу. Например, у больных, принимающих большое количество лекарственных препаратов, назначаемых в зависимости от приема пищи, наиболее адекватным будет вопрос о том, какие и когда лекарства он принимает в течение дня. Неспособность ответить на этот вопрос, в большинстве случаев, дает основания заподозрить КН в стадии деменции.

С прогрессированием когнитивных нарушений жалобы больного на их наличие будут уменьшаться, а наибольшее беспокойство они вызывают при легких и зачастую — при умеренных КН. Принципиально важное значение имеет установление додементной стадии или стадии деменции, важным признаком для определения которых является независимость больного в повседневной жизни. При формулировании диагноза после указания нозологической единицы обязательно уточняют степень КН.

Степень снижения когнитивных функций может быть оценена по шкале MMSE:

- 30—29 баллов — без изменений;
- 28—27 баллов — легкие когнитивные нарушения;
- 26—24 балла — умеренное когнитивное расстройство;
- 23—20 баллов — начальная стадия деменции;
- менее 20 баллов — деменция.

Использование шкалы MMSE целесообразно, если мы подозреваем болезнь Альцгеймера на любой стадии. При других видах КН, особенно с преимущественным изменением исполнительных функций, эта шкала оказывается недостаточно чувствительной на додементной стадии и необходимо использовать дополнительные тесты, приведенные в предыдущей статье.

Важным и, как правило, первым шагом на пути установления правильного диагноза считают исключение системных заболеваний и патологии мозга с проявлениями деменции. К ним могут относиться:

- хронические и острые цереброваскулярные заболевания;
- нейродегенеративные заболевания;
- воспалительные заболевания;
- травмы мозга;
- неопластические процессы;
- гидроцефалия;
- метаболические нарушения:
 - гипотиреоз;
 - недостаток витамина B₁₂;

- дефицит тиамина (Вернике — Корсакова);
- дефицит ниацина (пеллагра);
- дефицит витамина E;
- болезнь Аддисона, Кушинга;
- хроническая печеночная энцефалопатия;
- уремия;
- отравление тяжелыми металлами;
- алкоголь.

Кроме того, снижение когнитивных функций — это закономерное проявление естественного старения. Иногда для исключения психических заболеваний как причины когнитивных нарушений приходится обращаться за помощью к психиатру.

Обязательным шагом перед установлением диагноза «**болезнь Альцгеймера**» является исключение гипотиреоза, дефицита витамина B₁₂, сахарного диабета.

К клиническим проявлениям БА относятся:

- нарушение памяти — от забывчивости до резкого снижения памяти на текущие события и события последних лет. В дальнейшем — тотальная амнезия;
- нарушение речи — от элементов амнестической афазии до речевой аспонтанности и логореи;
- оптико-пространственная агнозия — неузнавание знакомых мест;
- нарушение письма (аграфия) и чтения (алексия).

Клинический случай № 1. Пациентка 78 лет предъявляла жалобы на прогрессирующее снижение памяти за последний год. Она обратила внимание на то, что после прочтения газетных или журнальных статей не помнит, о чем читала, мгновенно забывает только что сказанное ей родственниками. Она старалась составлять списки дел, необходимых для выполнения, но теряла эти записи, забывала об оплате коммунальных счетов, испытывала затруднения при расчете в магазине. Обратиться к врачу вынудил недавний случай, когда больная заблудилась, решив навестить сына, живущего недалеко от нее. Из анамнеза известно, что инсультов или эпизодов депрессии у больной никогда не было. В молодости беспокоили головные боли, артериальное давление не повышалось. В прошлом она была служащей, на момент осмотра жила одна, но часто общалась с родственниками, которые ее навещали. Одной из ее родных сестер был установлен диагноз «болезнь Альцгеймера». Заболеваний внутренних органов не выявлено, уровни витамина B₁₂, гормонов щитовидной железы, глюкозы в крови — в пределах нормы. Оценка по шкале MMSE — 22 балла из 30. По гериатрической шкале депрессии (ГШД) — 2 балла из 15, что свидетельствует об отсутствии симптомов депрессии. В неврологическом статусе — без изменений. На МРТ — атрофия коры, преимущественно височных долей, выраженная атрофия гиппокампа (рис. 1).

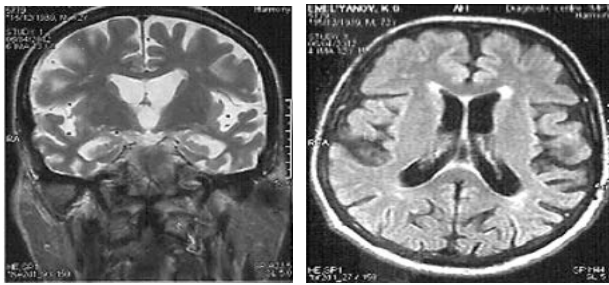


Рис. 1. МРТ больной с болезнью Альцгеймера в стадии деменции

Явное нарушение кратковременной памяти, счета, ориентации, требующее посторонней помощи, данные семейного анамнеза о наличии БА у родной сестры, отсутствие других системных заболеваний и заболеваний головного мозга, а также атрофия гиппокампов по данным МРТ позволяют установить диагноз «болезнь Альцгеймера в стадии деменции».

Вероятность БА усиливается с появлением прогрессирующей афазии, апраксии, агнозии, с нарушением повседневной активности и поведения, при наличии семейного анамнеза в отношении БА, нормальных показателей цереброспинальной жидкости, ЭЭГ (отсутствие медленноволновой активности), на компьютерной томограмме или МРТ головного мозга атрофии гиппокампа с ее прогрессированием в динамике (рис. 2).

Кроме КН, на любой стадии БА могут появляться симптомы паркинсонизма (чаще — акинезия и ригидность), однако они не доминируют в клинической картине, но имеют тенденции к прогрессированию вместе с нарушением памяти и других когнитивных функций. При этом нельзя исключить наличия двух заболеваний — БА и болезни Пар-

кинсона (БП) — у одного больного. В этом случае критерии Британского банка мозга для БП в виде асимметричной акинезии в сочетании с ригидностью (дрожание, как правило, отсутствует), хороший ответ на препараты леводопы будут сочетаться с КН, характерными для БА (чаще всего — сочетание нарушений в амнестическом и неамнестических доменах), а подтверждением сочетания двух нейродегенеративных заболеваний будет атрофия медиобазальных отделов височных долей на МРТ на фоне классической клинической картины БП.

Если при БА синдром паркинсонизма — редкий клинический признак, то БП и деменция с тельцами Леви (ДТЛ) сочетают в себе, в первую очередь, синдром паркинсонизма, к которому в дальнейшем присоединяется когнитивный дефицит. КН при этом отличаются от таких при БА: нарушение исполнительных функций, внимания, планирования, появление зрительных галлюцинаций.

Клинический случай № 2. Мужчина 74 лет пришел на визит с женой, которая указывала на его забывчивость, снижение интересов и активности, потребность во сне по много часов в сутки. На протяжении последних 4 лет иногда ночью больной издавал крики, стоны, размахивал ногами и руками, однажды упал с кровати, о происходящем ночью не помнил утром. За последние несколько месяцев стала заметной замедленность походки, укорочение шагов, сутулость. Результаты тестирования по MMSE — 23 балла. На МРТ — корковая атрофия умеренной выраженности без очаговых изменений. Был назначен донепезил в дозе 10 мг/сут, а также клоназепам по 0,5 мг на ночь, учитывая поведенческие нарушения во время сна. Спустя 4 мес тестирование по MMSE показало улучшение до 25 баллов, однако жена пациента продолжала указывать на его безынициативность, снижение интересов, ухудшение по-

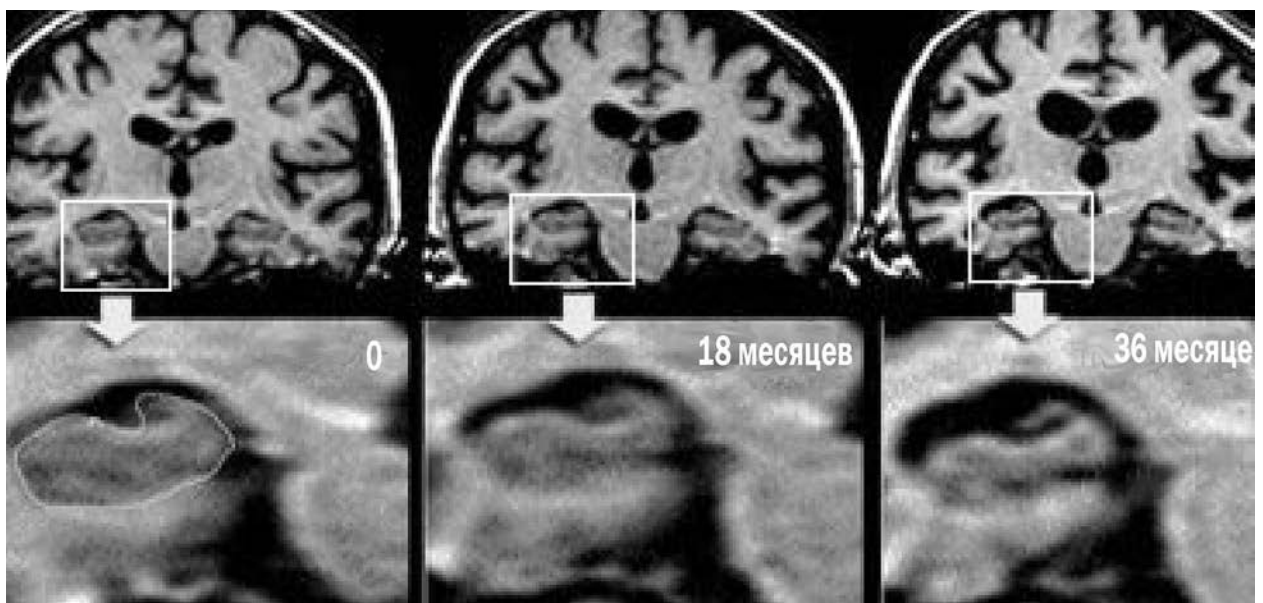


Рис. 2. МРТ больного с риском развития БА через 18 и 36 мес

ходки, дважды случались падения. Была назначена леводопа/карбидопа в дозе 250 мг/25 мг по 1/2 таблетке 3 раза в сутки. На протяжении следующих нескольких месяцев, несмотря на незначительное улучшение походки, у больного появилась тревога, которая уменьшилась на фоне приема сертралина в дозе 25 мг/сут, затем — 50 мг/сут. В дальнейшем он стал еще более апатичным и отстраненным, оценка по MMSE снизилась до 20 баллов, появились зрительные галлюцинации (он видел людей в своей квартире, особенно в ночное время, которые пугали его). Пациент становился беспокойным, а походка в еще большей степени приобретала замедленность, исчезла отмашка руками при ходьбе, усилилась поструральная неустойчивость. В связи с наличием галлюцинаций был назначен кветиапин в дозе 25 мг на ночь с хорошим эффектом. Спустя 2 мес участились падения, при ходьбе появилась необходимость опираться на трость. Оценка по MMSE снизилась до 17 баллов.

Сочетание таких проявлений, как наличие синдрома паркинсонизма в виде акинезии, нарушение равновесия с падениями, поведенческие нарушения во время сна, снижение когнитивных функций, апатия, зрительные галлюцинации, появившиеся на фоне паркинсонизма, общая корковая атрофия на МРТ (рис. 3), позволили установить диагноз «**деменция с тельцами Леви с наличием синдрома паркинсонизма с выраженными поструральными нарушениями, частыми падениями, когнитивными нарушениями в стадии деменции**».

Для ДТЛ, как и для болезни Паркинсона с деменцией (БП-Д) КН проявляются в виде нарушений внимания, зрительно-пространственных, исполнительных функций при относительно сохранной памяти. Дополнительными симптомами являются зрительные галлюцинации, дневная сонливость, когнитивные флуктуации в течение дня, апатия, поведенческие нарушения во время сна. Отличает ДТЛ и БП-Д продолжительность существования паркинсонизма до возникновения деменции: по-

роговое значение — 1 год (БП-Д наиболее вероятно, если деменция развивается более чем через год после признаков паркинсонизма. В случае, если она появляется вскоре после паркинсонических симптомов и не позднее чем через год, то более вероятно ДТЛ. Только 36 % больных с ДТЛ отвечают на терапию леводопой (по сравнению с 70 % больных с БП-Д), при этом возникновение галлюцинаций, а также чувствительности к нейролептикам чаще наблюдают при ДТЛ.

В настоящее время общепризнана концепция быстрой экспансии телец Леви на корковые регионы при ДТЛ, не пропуская предыдущие стадии их распространения, характерные для БП (рис. 4).

Еще одним признаком, отличающим ДТЛ от БП-Д, является сочетание телец Леви с отложением β -амилоида в корковых отделах и стриатуме. Это, возможно, обуславливает клинические особенности при ДТЛ: относительно симметричные проявления паркинсонического синдрома, выраженные нарушения ходьбы и равновесия и отсутствие тремора. На связь между ДТЛ и БП в большей степени, чем отличия между ними, указывает наблюдение, согласно которому больные с БП имеют риск присоединения деменции, если паркинсонические проявления у них не четко асимметричны, рано появляются нарушения ходьбы и равновесия, отсутствует тремор, что подтверждает концепцию континуума, в котором ДТЛ и БП-Д являются его частями, а не отдельными заболеваниями. Однако формулировка диагноза будет различной. В одном случае — деменция с тельцами Леви, в другом — болезнь Паркинсона с деменцией (например, болезнь Паркинсона, акинетико-ригидный вариант, право- или левосторонний гемитип с выраженными нарушениями ходьбы и равновесия, 3-я или 4-я стадия по классификации Хена — Яра, с умеренными когнитивными нарушениями (или КН в стадии деменции).

Если ДТЛ и БП-Д являются α -синуклеинопатиями с общими гистологическими маркерами в виде

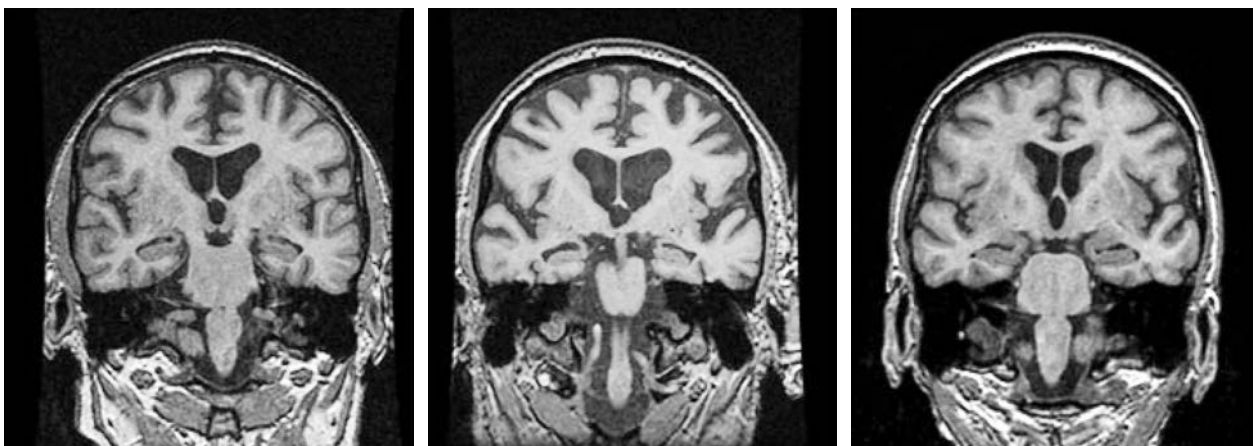
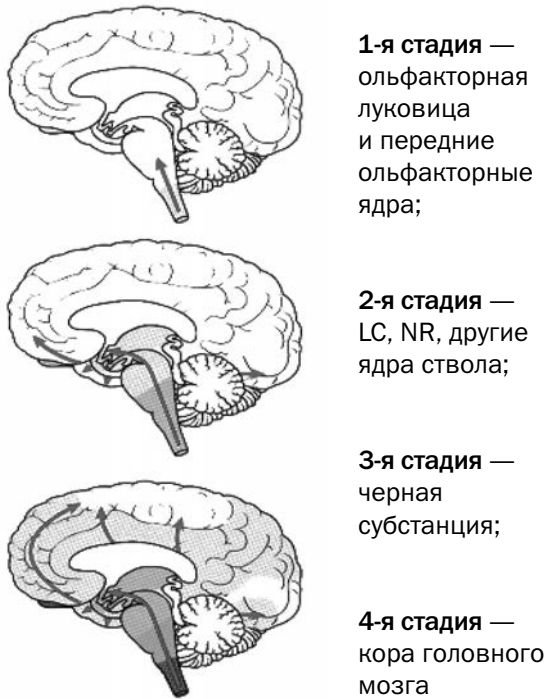


Рис. 3. МРТ больных с деменцией с тельцами Леви (при выраженной общей корковой атрофии объемы гиппокампов практически не изменены)



1-я стадия —
ольфакторная
луковица
и передние
ольфакторные
ядра;

2-я стадия —
LC, NR, другие
ядра ствола;

3-я стадия —
черная
субстанция;

4-я стадия —
кора головного
мозга

Рис. 4. Распространение телец Леви при болезни Паркинсона (Braak, 2003)

телец Леви, то еще один вариант атипичного паркинсонизма, сопровождающийся КН, — прогрессирующий супрануклеарный паралич — относится к τ -патиям (вместе с кортикобазальной дегенерацией, фронтотемпоральной деменцией, БАС-паркинсонизм-деменцией).

Основные клинические проявления **прогрессирующего супрануклеарного паралича (ПСП)**:

- раннее появление постуральной неустойчивости и падения назад;
- ограничение движений глазами (парез взгляда, как правило, вверх, может быть — в стороны или их сочетание);
- синдром паркинсонизма с симметричными проявлениями акинезии, прогрессирующими застываниями;

- ретроколлиз (в отличие от сутулости (антероколлизиса) при БП);
- псевдобульбарный синдром;
- палилалия;
- нарушение исполнительных функций (типичным является нарушение ингибиторного контроля (симптом «оваций» — выполняя команду «хлопнуть в ладоши три раза», больной продолжает хлопать больше трех раз не в силах остановиться).

Патогномоничным МРТ-признаком является уменьшение размеров среднего мозга (рис. 5, 6).

Прогрессирующий надъядерный паралич (болезнь Стила — Ричардсона — Ольшевского) в классификации МКБ-10 относится к разделу экстрапиримидных и других двигательных нарушений (G23.1), поэтому диагноз так и формулируется с указанием функциональных нарушений у данного больного.

Кортикобазальная дегенерация (КБД), как правило, представлена асимметричным паркинсоническим синдромом (как и БП), в отличие от других вариантов атипичного паркинсонизма, для которых характерна симметричность симптоматики. Ключевые клинические особенности КБД отражают избирательную асимметричную атрофию теменных, префронтальных и конвексительных височных областей мозга (рис. 7):

- идеомоторная апраксия вплоть до симптома «свободной руки»;
- апраксия;
- акалькулия;
- прогрессирующая афазия;
- речевая апраксия;
- зрительно-пространственные нарушения;
- нарушение исполнительных функций (все паттерны, особенно нарушение ингибиторного контроля, проявляющееся симптомом «оваций»);
- эмоционально-поведенческие нарушения:
 - депрессия — 75 %;
 - апатия — 40 %;
 - раздражительность, агитация — 20 %;
 - расторможенность — 10 %.

Сочетание апраксии, асимметричного синдрома паркинсонизма, КН, односторонней атрофии



Рис. 5. Атрофия среднего мозга у больного с прогрессирующим надъядерным параличом (симптом «колибри» или «пингвина»)

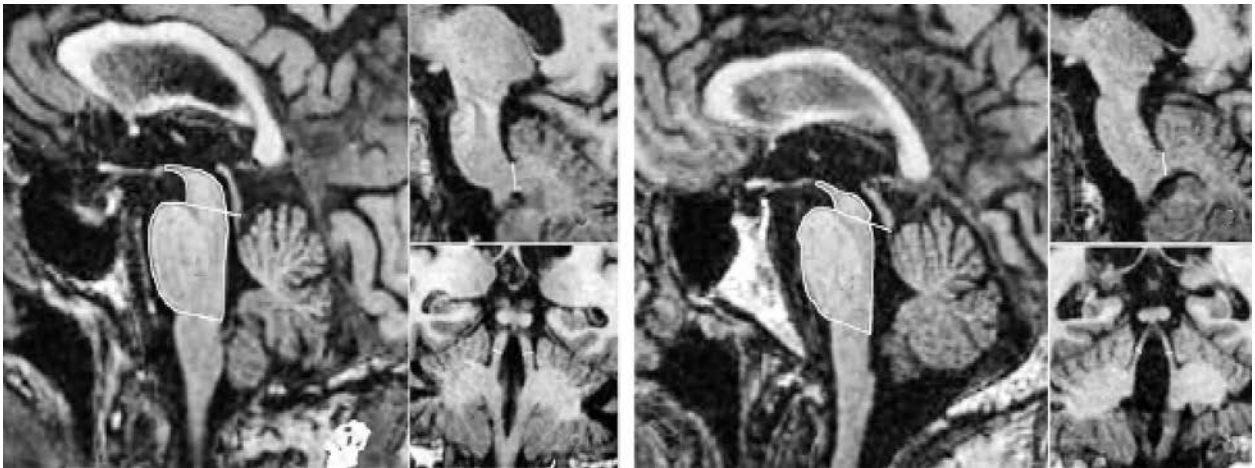


Рис. 6. Сравнение размера среднего мозга в норме и при прогрессирующем супрануклеарном параличе

конвекситальных корковых регионов мозга позволяет установить диагноз «кортикобазальная дегенерация», которая в классификации МКБ-10 относится к дегенеративным болезням базальных ганглиев (G23.9) экстрапирамидных и других двигательных нарушений.

Фронтотемпоральная дегенерация (ФТД). Как и КБД, отличается асимметричным поражением преимущественно лобных (включая орбитофронтальную кору) или височных (в том числе медиальных) областей мозга (рис. 8), оставляя интактными затылочные, что определяет клиническую картину заболевания в виде фронтотемпоральной деменции при атрофии лобных областей, а при височном поражении — в виде семантической деменции или афазии, не связанной с беглостью речи.

В дополнение к описанию клинической картины вариантов ФТД, изложенной в предыдущей статье, обобщенное представление о клинике ФТД заключается в:

- поведенческих нарушениях (расторженность, потеря личностных барьеров, нарушение эмпатии, эмоциональная холодность, апатия, стереотипное поведение, гиперфагия);
- когнитивных нарушениях (речевые расстройства, эхолалия и палилалия, мутизм, нарушение исполнительных функций, относительная сохранность памяти, ориентации, зрительно-пространственных функций);
- наличии синдрома паркинсонизма с ранней постуральной неустойчивостью, отсутствием тремора в состоянии покоя, плохим ответом на препараты леводопы.

Клинический случай № 3. Больной 48 лет, инженер, начал испытывать затруднения, вспоминая имена людей и названия предметов. Продолжая успешно заниматься профессиональной деятельностью, связанной с конструированием сложных систем, начал делать грамматические ошибки. Вскоре совершил необъяснимый поступок — кражу серег в магазине. В дальнейшем его времяпро-

вождением было хождение по улицам в поисках монет, дома он проводил по 6 ч, компульсивно играя в пасьянс на компьютере. При осмотре не от-

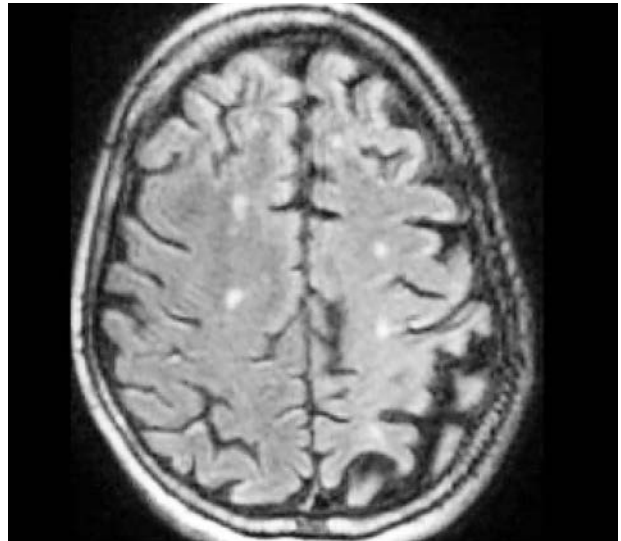


Рис. 7. МРТ больного с кортикобазальной дегенерацией (преимущественно правосторонняя теменная корковая атрофия)

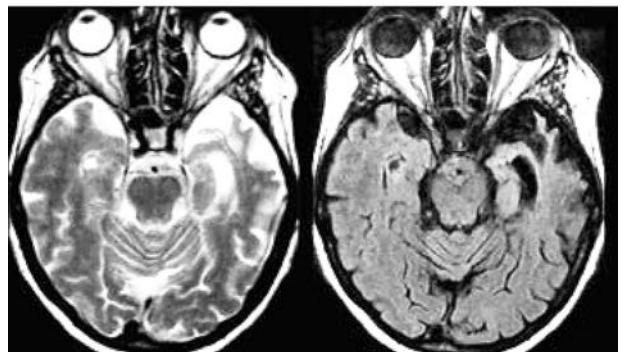


Рис. 8. МРТ больного с фронтотемпоральной дегенерацией с прогрессирующей афазией и атрофией левой височной области

мечено поведенческих нарушений, кроме периодического прерывания обследования и рассказа о том, что у него забрали водительские права. Оценка по MMSE — 24 балла. Трудности с названием предметов, выполнением 3-ступенчатой команды (взять лист бумаги, сложить вдвое, положить на стол). В тесте на беглость речи он смог назвать только 4 животных за минуту, повторить только 4 слова из 9 после пяти попыток, помня все четыре спустя 10 мин. Постепенно больной перестал узнавать лица людей, даже родных. Спустя 4 года после установления диагноза утратилась возможность понимания устной и письменной речи, людей и предметы он называл одним словом «это». Оценка по MMSE снизилась до 1 балла, сохранилась только способность рисовать пятиугольники. Через 5 лет после установления диагноза появилось нарушение глотания, а еще через 6 мес больной ушел из жизни. Нарушение названия предметов, компульсивное поведение — это типичное начало семантической деменции. **Диагноз формулируется как «фронтотемпоральная дегенерация, вариант семантической деменции. Выраженные нарушения самообслуживания».**

При преимущественной атрофии лобных областей с вовлечением орбитофронтальной коры, особенно справа, поведенческие нарушения, противоречащие моральным устоям, появление эмоциональной холодности и отчужденности — доминирующие и наиболее трудно сопоставимые с неврологическим заболеванием симптомы. Больные часто оказываются в психиатрических больницах или оставленными родственниками.

К корковым проявлениям могут присоединиться симптомы бокового амиотрофического склероза с поражением передних мотонейронов, что ограничивает продолжительность жизни после появления этих симптомов до 1 года. *Если при других упоминавшихся вариантах деменций нейродегенеративного характера отмечается холинергический дефицит, а следовательно — целесообразно назначение антихолинэстеразных препаратов в сочетании с **МЕМАНТИНОМ**, то при ФТД холинергическая система не страдает, а антихолинэстеразные препараты способны вызвать только побочные эффекты в виде возбуждения. Вариантом выбора является назначение **МЕМАНТИНА** и препаратов, уменьшающих поведенческие изменения (ингибиторов обратного захвата серотонина — при гиперфагии и компульсивном поведении).*

Деменции нейродегенеративного происхождения часто приходится дифференцировать с сосудистой деменцией, возникающей на фоне цереброваскулярного заболевания. При этом КН характеризуются вовлечением исполнительных функций (нарушение оперативной памяти, когда возникают трудности с удержанием больших объемов информации, быстрым переключением с одного источника информации на другой, затруднение в процессе обучения и получения новых навыков), однако не характерны нарушения памяти на текущие события, не нарушается запоминание и воспроизведение событий жизни. Появляются эмоциональные расстройства в виде депрессии, неврологические — в виде нарушений ходьбы, вестибулярных наруше-

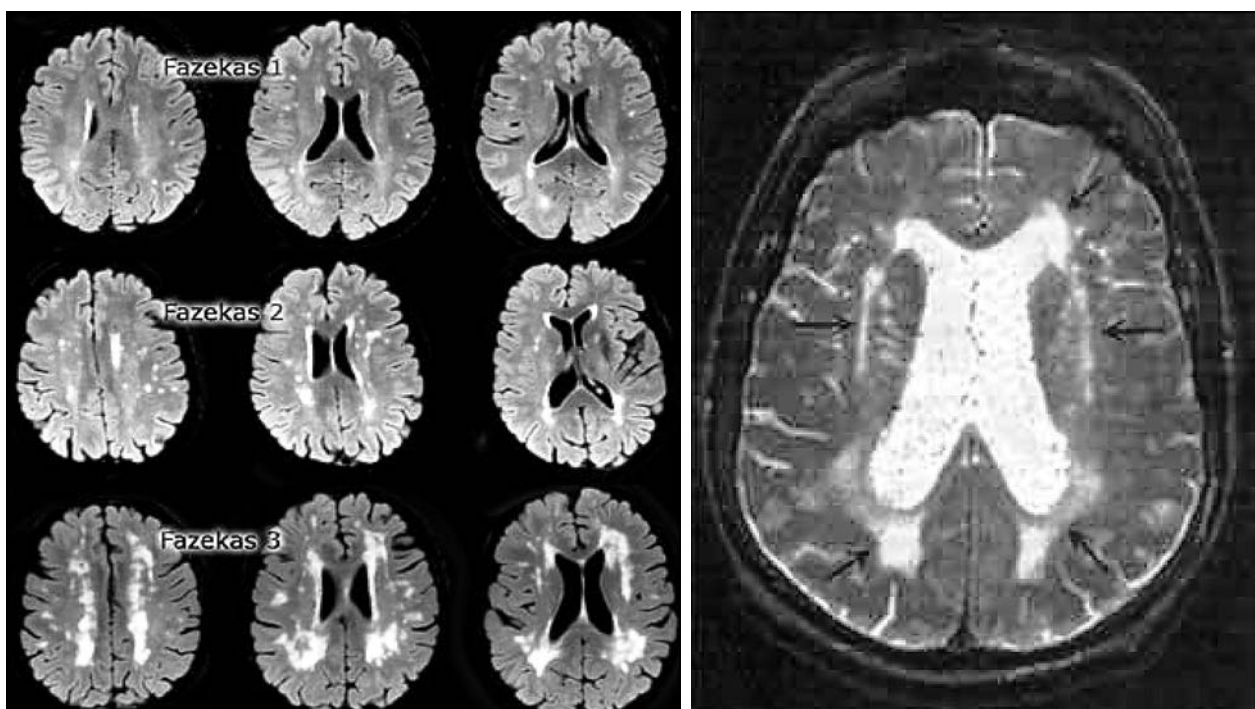


Рис. 9. МРТ больного атеросклеротической энцефалопатией

ний, расстройства мочеиспускания, множественных очагов в подкорковых образованиях на МРТ (рис. 9). **Диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия с наличием умеренных когнитивных нарушений (или сосудистой деменции)»** становится наиболее очевидным. Медленное прогрессирующее течение заболевания с возможной ступенчатостью в присоединении новой симптоматики указывает на появление лакунарных очагов в подкорке, в дополнение формируется атеросклеротическая ангиопатия пенетрирующих артерий в виде очагов лейкоареоза на МРТ (см. рис. 9).

Когнитивными нарушениями могут проявляться и манифестировать острые инфаркты в стратегических для когнитивных функций областях (например, в

гиппокампе, зрительных буграх) (рис. 10) и реализоваться клинически в сосудистую деменцию.

Дисциркуляторную (гипертоническую, атеросклеротическую) энцефалопатию следует дифференцировать с **амилоидной ангиопатией**, формирующейся в результате отложения бета-амилоида в стенках сосудов и на МРТ в режиме T2 проявляющейся множественными гемorragиями на периферии, то есть в областях, удаленных от подкорковых, а в режиме flair — очагами гиперинтенсивности в белом веществе (лейкоареоз) (рис. 11).

Дифференциальная диагностика дисциркуляторной и амилоидной ангиопатии особую важность приобретает при выборе лечебной тактики, когда *ацетилсалициловая кислота* является пер-

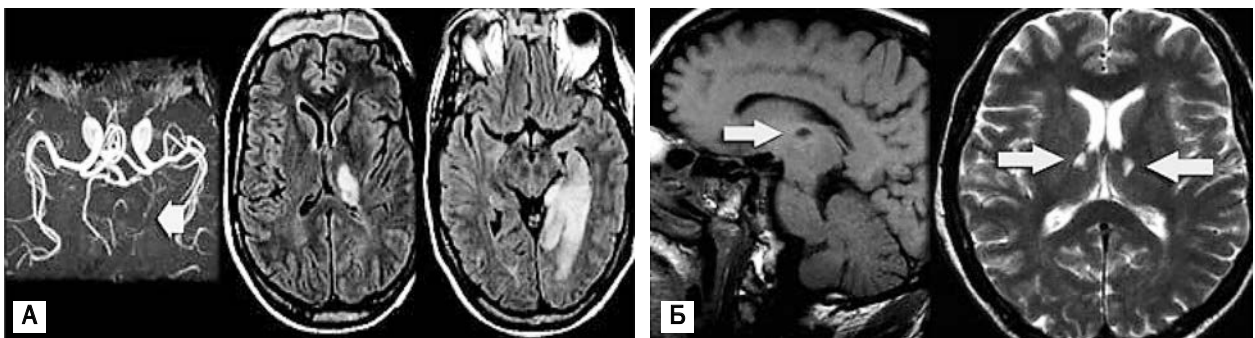


Рис. 10. МРТ больных с инфарктами мозга в области гиппокампа (А) и двусторонними таламическими очагами (Б)

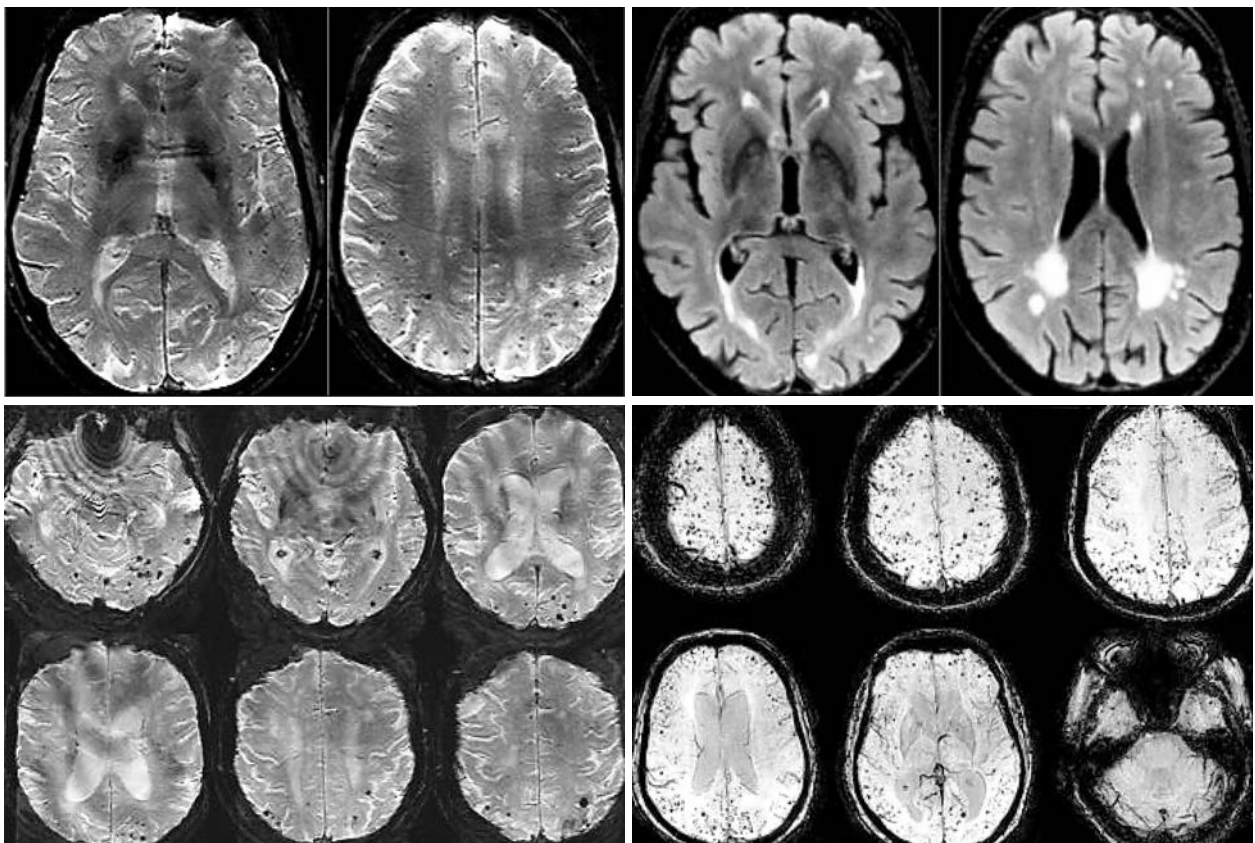


Рис. 11. МРТ больного амилоидной ангиопатией

вым средством лечения и профилактики прогрессирования сосудистого процесса, а при амилоидной ангиопатии она противопоказана из-за риска геморрагий на фоне измененной β -амилоидом сосудистой стенки.

Гиперинтенсивные очаги в лобно-височных подкорковых областях в сочетании с лакунарными инфарктами и микрогеморрагиями на МРТ могут быть проявлением церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), клиническая картина которой может манифестировать в виде когнитивных и поведенческих нарушений в возрасте после 60 лет. В анамнезе этих больных часто — мигрень, транзиторные ишемические атаки. Заболевание носит воспалитель-

ный характер и представляет собой неспецифический васкулит с воспалительными изменениями в сосудистой стенке. В таком случае назначают противовоспалительную терапию.

В классификации МКБ-10 содержится перечень неврологических заболеваний, которые практически не фигурируют в отчетах статистического отдела МЗ Украины, как будто в нашей стране этих заболеваний не существует. Появление в литературе описаний клинической картины различных нозологических единиц, проявляющихся деменцией, а также возможности сопоставления клинической картины с данными МРТ создает условия для более точной диагностики, от которой зависят определение прогноза заболевания и выбор неврологом правильной тактики лечения.

Литература

1. Бачинська Н.Ю., Демченко О.В., Рожелюк І.Ф., Шулькевич А.А. Особливості когнітивного профілю та характеру перебігу синдрому помірних когнітивних порушень в залежності від його підтипу у хворих літнього віку з гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією // Проблеми старення і довголіття.— 2010.— Т. 19, № 4.— С. 350—360.
2. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Дударова М.А. Эффективность акадинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии.— 2009.— № 7.— С. 36—42.
3. Международная статистическая классификация болезней нервной системы (МКБ 10-го пересмотра).— 1995.— 80 с.
4. Слободин Т.Н. Деменции нейродегенеративного происхождения (подходы к диагностике и лечению) // Укр. неврол. журн.— 2012.— № 3 (24).— С. 9—19.
5. Aarsland D., Ballard C., Walker Z. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Lancet.— Neurology.— 2009.— Vol. 8 (7).— P. 613—618.
6. Aisen P.S., Schafer K.A., Grundman M. et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer's disease progression: a randomized controlled trial // JAMA.— 2003.— Vol. 289.— P. 2819—2826.
7. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. — 4th Edition Text Revision. — Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
8. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward // Nat. Rev. Neurosci.— 2003.— Vol. 4.— P. 829—839.
9. Bak T.H., Rogers T.T., Crawford L.M. et al. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2005.— Vol. 76.— P. 420—422.
10. Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A. et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons // Neurology.— 2002.— Vol. 59.— P. 198—205.
11. Benson D. Approaches to intellectual and memory impairments // Neurol. Clin. Pract. Principles of diagnosis and management.— 1996.— Vol. 1.— P. 71—81.
12. Benton A. Visuospatial, visuospatial and visuoperceptual disorders // Clinical Neuropsychology.— New York: Oxford University Press, 1993.— P. 165—213.
13. Biffi A., Halpin A., Towfighi A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy // Neurology.— 2010.— Vol. 24, N 75 (8).— P. 693—696.
14. Boxer A., Miller B. A Prospective, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, 26 Week, Placebo-Controlled Trial of Memantine (10 mg BID) for the Frontal and Temporal Subtypes of Frontotemporal Dementia. (Forest Research Institute).
15. Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type // Neuropathology. Arch Geront. Geriatr.— 1987.— Vol. 6.— P. 193—208.
16. Campion D., Dumanchin C., Hannequin D. et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum // Am. J. Hum. Genet.— 2008.— Vol. 65 (3).— P. 664—670.
17. Chou K., Amick M., Brandt J. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease // Mov. Disord.— 2010.— Vol. 25, N 15.— P. 2501—2507.
18. Chow T.W. Treatment approaches to symptoms associated with frontotemporal degeneration // Curr. Psychiatry Rep.— 2005.— Vol. 7.— P. 376—380.
19. Chui H.C., Victor J.L., Margolin D. et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers // Neurology.— 1992.— Vol. 42.— P. 473—480.
20. Collerton D., Burn D., McKeith I., O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia // Dementia Geriatr. Cogn. Disord.— 2003.— Vol. 16.— P. 229—237.
21. CONTINUUM (American Academy of Neurology): Dementia.— 2007.— Vol. 2, N 2.— P. 36—69.
22. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors for treatment of dementia associated with Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2005.— Vol. 76.— P. 903—904.
23. Daffner K.R., Searl M.M. Thedysexecutive syndromes // Neuropsychology and behavioral neurology / Ed. by G. Goldenberg, B.L. Miller.— 2008.— P. 249—269.
24. Drewe E. Go-no go learning after frontal lobe lesions in humans // Cortex.— 1975.— N 11.— P. 8—16.
25. Dubois B. The FAB: a Frontal Assessment battery at bedside // Neurology.— 2000.— N 5.— P. 1621—1626.
26. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // Lancet.— Neurol.— 2007.— Vol. 6 (8).— P. 734—746.
27. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease // N. Engl. J. Med.— 2004.— Vol. 351.— P. 2509—2518.
28. Ettlin T. A frontal lobe score. I: Construction of a mental status of frontal systems // Clin. Rehabil.— 2000.— Vol. 14.— P. 260—271.
29. Folstein M., McHugh P. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res.— 1975.— Vol. 12.— P. 189—198.
30. Freedman M., Leach L., Kaplan E. et al. Clock drawing: A neurological analysis.— New York: Oxford University Press, 1994.
31. Fuster J. The Prefrontal Cortex. Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobes.— New York: Ravena Press, 1997.
32. Greig N.H., Mattson M.P., Perry T. et al. New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF-alpha inhibitors, and GLP-1 receptor agonists // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 2008.— Vol. 1035.— P. 290—315.

33. Hernandez F., Avila J. Tauopathies // *Cell. Mol. Life Sci.*— 2007.— Vol. 64 (17).— P. 2219—2233.
34. Hoenicka J. Genes in Alzheimer's disease // *Rev. Neurol.*— 2006.— Vol. 42 (5).— P. 302—305.
35. Hooper N.M. Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prion protein // *Biochem. Soc. Trans.*— 2005.— Vol. 33 (Pt 2).— P. 335—338.
36. Hoops S., Nazem S., Siderowf A.D. et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease // *Neurology.*— 2009.— Vol. 73.— P. 1738—1745.
37. Knopman D.S., Petersen R.C., Edland S.D. et al. The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994 // *Neurology.*— 2004.— Vol. 62.— P. 506—508.
38. Kulisevsky J., Pagonabarraga J., Pascual-Sedano B. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia // *Mov. Disord.*— 2008.— Vol. 23, N 13.— P. 1889—1896.
39. Kuller L.H. Statins and dementia // *Curr. Atheroscler. Rep.*— 2007.— N 9 (2).— P. 154—161.
40. Litvan I. Therapy and management of frontal lobe dementia patients // *Neurology.*— 2001.— Vol. 56 (4).— P. 41—45.
41. Luria A.R. Higher cortical functions in man.— 2nd ed.— New York: Basic Books, 1980.
42. Luria A.R. The working brain. An introduction to clinical neuropsychology.— New York: Penguin-Allen Lane, 1973.
43. Maillard M., Burnier M. Comparative cardiovascular safety of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Exp. Opin. Drug Saf.*— 2006.— Vol. 5.— P. 83—94.
44. Martins I.J., Hone E., Foster J.K. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease // *Mol. Psychiatry.*— 2006.— Vol. 11.— P. 721—736.
45. Mathuranath P., Nestor P., Berrios G. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia // *Neurology.*— 2000.— Vol. 55.— P. 1613—1620.
46. McKhann G., Drachmann B. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's disease // *Neurology.*— 1984.— Vol. 34.— P. 939—944.
47. Nazem S., Siderowf A.D., Duda J.E. et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with «normal» global cognition according to mini-mental state examination score // *J. Am. Geriatr. Soc.*— 2009.— Vol. 57.— P. 304—308.
48. Neary D., Snowden J.S., Mann D.M. Classification and description of frontotemporal dementias // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2000.— Vol. 920.— P. 46—51.
49. Ohnishi S., Takano K. Amyloid fibrils from the viewpoint of protein folding // *Cell. Mol. Life Sci.*— 2004.— Vol. 61 (5).— P. 511—524.
50. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffer A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke.*— 2002.— Vol. 33.— P. 1834—1839.
51. Parvizi J., Damasio A. Neuroanatomical correlates of brainstem coma // *Brain.*— 2003.— Vol. 126.— P. 1524—1536.
52. Pasquier F., Fukui T., Sarazin M. et al. Laboratory investigations and treatment in FTD // *Ann. Neurol.*— 2003.— Vol. 54.— P. 32—35.
53. Patterson C., Feightner J.W., Garcia A. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease // *CMAJ.*— 2008.— Vol. 178 (5).— P. 548—556.
54. Perry A., Miller B.L. Behavior and treatment in frontotemporal dementia // *Neurology.*— 2001.— Vol. 56.— P. 46—51.
55. Petersen R.C., Smith G.E., Ivnik R.J. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals // *JAMA.*— 1995.— Vol. 273.— P. 1274—1278.
56. Priller C., Bauer T., Mitteregger G. et al. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26 (27).— P. 7212—7221.
57. Rabins P., Blacker D., Barry W. (Work Group on Alzheimer's Disease and Other Dementias).— Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias.— 2nd ed.— 2007.
58. Rapp S.R., Espeland M.A., Shumaker S.A. et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health initiative Memory study: a randomized control trial // *JAMA.*— 2003.— Vol. 289.— P. 2663—2672.
59. Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., Hodges J.R. The prevalence of frontotemporal dementia // *Neurology.*— 2002.— Vol. 58.— P. 1615—1621.
60. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique // *Arch. Psychol.*— 1941.— Vol. 112.— P. 286—340.
61. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease // *Neurology.*— 1993.— Vol. 43.— P. 1467—1472.
62. Schnider A. Verhaltensneurologie. Die neurologische Seite der Neuropsychologie. Eine Einfuehrung fur Arzte und Psychologen.— 2nd ed.— Stuttgart: Thieme, 2004.
63. Selkoe D.J. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease // *Nature.*— 2008.— Vol. 399 (suppl. 6738).— P. A23—31.
64. Seripa D., Matera M.G., Franceschi M. et al. The RELN locus in Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.*— 2008.— Vol. 14 (3).— P. 335—344.
65. Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health initiative Memory study: a randomized control trial // *JAMA.*— 2003.— Vol. 289.— P. 2651—2662.
66. Smith A. The serial sevens substruction test // *Arch. Neurol.*— 1967.— Vol. 17.— P. 78—80.
67. Squire L. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective // *Neurobiol. Learn Mem.*— 2004.— Vol. 82.— P. 171—177.
68. Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1993.— Vol. 90 (5).— P. 1977—1987.
69. Strub R., Black F. The mental Status examination in neurology.— 4th ed.— Philadelphia, 2000.
70. Swartz J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Frontotemporal dementia: Treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors // *J. Clin Psychiatry.*— 1997.— Vol. 58.— P. 212—216.
71. Thoensen H., Richard E., Bentham P. Aspirin in Alzheimer's disease: increased risk of intracerebral hemorrhage: cause for concern? // *Stroke.*— 2010.— Vol. 41 (11).— P. 2690—2692.
72. Thurstone L., Thurstone T. Primary mental abilities.— Science Research Associates, Chicago, 1962.
73. Turner P.R., O'Connor K., Tate W.P., Abraham W.C. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory // *Prog. Neurobiol.*— 2003.— Vol. 70 (1).— P. 1—32.
74. Unverzagt F.W., Gao S., Bajjewe O. et al. Prevalence of cognitive impairment: data from Indianapolis Study of Health and Aging // *Neurology.*— 2001.— Vol. 57.— P. 1655—1662.
75. Van Broeck B., Van Broeckhoven C., Kumar-Singh S. Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches // *Neurodegener. Dis.*— 2007.— Vol. 4 (5).— P. 349—365.
76. Varma A.R., Snowden J.S., Lloyd J.J. et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1999.— Vol. 66.— P. 184—188.
77. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.*— 2007.— Vol. 65 (3).— P. 329—334.
78. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use // *J. Psychol.*— 1945.— Vol. 19.— P. 87—95.
79. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease // *J. Clin. Psychiatry.*— 2003.— Vol. 64, suppl. 9.— P. 7—10.

Т.М. СЛОБОДІН

Клінічна та нейровізуалізаційна діагностика деменцій

Надано практичні рекомендації щодо встановлення правильного діагнозу за наявності у хворого когнітивних порушень різного характеру, а також ступеня вираженості на підставі особливостей клінічних і нейровізуалізаційних виявів.

Ключові слова: когнітивні порушення, деменція з тільцями Леві, фронтотемпоральна дегенерація, прогресивний супрануклеарний параліч, кортикобазальна дегенерація, судинна деменція.

T.N. SLOBODYN

Clinical and neuroimaging dementias diagnostics

Practical recommendations to establish the correct diagnosis in the presence of the patient's cognitive impairment of different nature and severity based on clinical features and neuroimaging manifestations are given in the article.

Key words: cognitive impairment, dementia with Lewy bodies, frontotemporal degeneration, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, vascular dementia. □



В.С. МЕЛЬНИК

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

Епілепсія та епілептичні синдроми

Епілепсія — це хронічне захворювання головного мозку, основною ознакою якого є повторні спонтанні неспровоковані епілептичні напади у вигляді раптового виникнення одного з наведених симптомів: судом, сенсорних або психічних розладів, що стають наслідком надмірного гіперсинхронного розряду кіркових нейронів. Згідно з Міжнародною класифікацією епілепсій та епілептичних синдромів виокремлюють локалізаційно-обумовлені (фокальні, парціальні) епілепсії та синдроми, генералізовані епілепсії та синдроми, епілепсії та синдроми, які мають ознаки фокальних і генералізованих, та спеціальні синдроми. В основі виникнення епілептичних нападів лежить спонтанна локальна або генералізована нестабільність мембран кіркових нейронів, пов'язана з успадкованими або вторинно-набутими особливостями метаболічних процесів. Лікування епілепсії розпочинається лише після встановлення діагнозу та проведення диференційного діагнозу. Згідно з рекомендаціями Міжнародної протиепілептичної ліги вибір протиепілептичних препаратів проводиться відповідно до типу нападу й форми епілепсії та з позицій доказової медицини.

Ключові слова: епілепсія, епілептичні синдроми, епілептичні напади.

Епілепсія — це хронічне захворювання головного мозку, основною ознакою якого є повторні спонтанні неспровоковані епілептичні напади у вигляді раптового виникнення одного з наведених симптомів: судом, сенсорних або психічних розладів, які виникають унаслідок надмірного гіперсинхронного розряду кіркових нейронів.

Відомий епілептолог Мартін Броді стверджує: «Епілепсія подібна до кита: ви бачите струмінь води (напад), однак самого кита ви не бачите. Інколи вам вдається побачити невелику частину кита, інколи він вириває з води і ви можете побачити більшу частину. Ті препарати, які ми застосовуємо, спрямовані проти струменя води, однак у нас немає препаратів проти кита!».

Термін «епілепсія» походить від грецького дієслова *epilambano* — схоплювати, нападати. Основну концепцію епілепсії запропоновано і розвинуто в індійській медицині в 4500—1500 рр. до н. е. Чарака Самхіта в «Аюрведі» описав епілепсію, використовуючи термін «апасмара», що означає «втрата свідомості». Він також навів усі дані про захворювання, включаючи симптоми, походження, діагностику та лікування епілепсії. Про епілепсію згадував Гіппократ (460—377 рр. до н. е.),

який пов'язував захворювання з ураженням головного мозку, вважав його спадковим, описав епілептичні напади з повною та частковою втраченою свідомості, аурую. З 1850-х, після виокремлення неврології в самостійну науку, концепція епілепсії як захворювання головного мозку стала загальноприйнятною. Перший госпіталь для «паралізованих та епілептиків» збудовано у Лондоні в 1857 р. Того ж року представлено бромід як перший у світі протиепілептичний препарат, що широко використовували в Європі та США в другій половині XIX століття. Було створено «колонії» для хворих на епілепсію, такі як Діаналунд у Данії, Чалфонт у Англії, центр епілепсії в Швейцарії, де пацієнти були забезпечені доглядом і працевлаштовані. Завдяки роботам Д.Х. Джексона закладено основи знань щодо функціонування мозку у хворих. Ганс Бергер створив електроенцефалограф — пристрій для реєстрації біоелектричної активності головного мозку. У другій половині XX століття швидкими темпами відбувалася розробка препаратів для лікування епілепсії.

У 75 % випадків епілепсія починається в дитячому та підлітковому віці. Серед всесвітньо відомих людей на епілепсію страждали Піфагор, Демокрит,

Сократ, Олександр Македонський, Юлій Цезар, Авіцена, Плутарх, Наполеон, Петро I, Вінсент Ван Гог, Іван Грозний, Ф.М. Достоєвський (в родині останнього було 20 хворих на епілепсію), Л.М. Толстой, лорд Байрон.

У світі від епілепсії страждає 50 млн осіб, в Європі — 6 млн. 85 % усіх хворих на епілепсію мешкають у країнах, які розвиваються. 80 % пацієнтів не отримують належного лікування.

Міжнародна класифікація епілепсій та епілептичних синдромів (1989)
Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE)
(скорочений варіант)

1. Локалізаційно-обумовлені (фокальні, парціальні) епілепсії і синдроми

1.1. Ідіопатичні (з вікозалежним дебютом) (G 40.0):

- доброякісна епілепсія дитячого віку з центрально-темпоральними спайками на електроенцефалограмі (роландична);
- дитяча епілепсія з потиличними нападами (синдром Гасто);
- первинна епілепсія при читанні.

1.2. Симптоматичні (G 40.1, G 40.2):

- хронічна прогресивна парціальна епілепсія дитячого віку (Кожевнікова) (G 40.5);
- синдром Расмусена;
- епілепсія, яка характеризується нападами, спричиненими специфічними провокаційними чинниками;
- скронева епілепсія;
- лобна епілепсія;
- епілепсія, пов'язана з ураженням тім'яної частки;
- епілепсія, пов'язана з ураженням потиличної частки.

1.3. Криптогенні — вважається, що ця форма пов'язана з дією екзогенних чинників, насамперед інфекційних (нейроінфекції та токсикоалергійні ураження ЦНС), які не встановлені через недосконалість сучасних діагностичних методик.

2. Генералізовані епілепсії і синдроми (G 40.3)

2.1. Ідіопатичні (з вікозалежним дебютом):

- доброякісні сімейні судоми новонароджених;
- доброякісні ідіопатичні неонатальні судоми;
- доброякісна міоклонічна епілепсія раннього дитячого віку;
- дитяча абсанс-епілепсія (пікнолепсія);
- ювенільна абсанс-епілепсія;
- ювенільна міоклонічна епілепсія (синдром Янца);
- епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами при пробудженні;
- епілепсія з нападами, які характеризуються специфічним характером провокації (рефлекторні напади).

2.2. Криптогенні чи симптоматичні (з вікозалежним дебютом) (G 40.4):

- синдром Веста (інфантильні спазми);
- синдром Леннокса — Гасто;
- епілепсія з міоклонічно-астатичними нападами (синдром Дузе);
- епілепсія з міоклонічними абсансами (синдром Тассінарі).

2.3. Симптоматичні:

- рання міоклонічна енцефалопатія;
- рання дитяча епілептична енцефалопатія з комплексами «спалах — пригнічення» на електроенцефалограмі (синдром Отахара);
- специфічні синдроми: ектомезодермальні дисплазії, лізенцефалія (пахігірія), гамартози, нетримання пігменту (синдром Блоха — Сульцбергерера), піридоксина залежність, ензимопатії, сероїдліпофусциноз, хвороба Лафора, MELAS, MERRF, лізосомні та пероксисомні хвороби та ін.

3. Епілепсії і синдроми, які мають ознаки фокальних та генералізованих (G 40.8)

3.1. Із генералізованими і фокальними нападами:

- напади новонароджених;
- тяжка міоклонічна епілепсія дитинства;
- епілепсія з постійними спайк-хвилями під час повільнохвильового сну;
- набута епілептична афазія (синдром Ландау — Клеффнера).

3.2. Без чітких ознак генералізованості або фокальності (G 40.9).

4. Спеціальні синдроми

4.1. Ситуаційно-обумовлені напади (G 40.5):

- фебрильні напади;
- судоми, які виникають при гострих метаболічних порушеннях.

4.2. Ізольовані напади (G 40.6, G 40.7). Епілептичний статус (G 41).

При ідіопатичних (спадкових) формах епілепсії успадковується не хвороба, а схильність до нападів, або судомна реактивність. Такі форми зазвичай розпочинаються в дитячому або ранньому юнацькому віці. Характерними є генералізовані напади (судомні або безсудомні). В неврологічному статусі органічної неврологічної симптоматики немає, інтелект не змінений. Під час додаткових інструментальних обстежень (ЕЕГ і МРТ) також не виявляють вогнищевих змін. Вірогідність народження хворої дитини у разі ідіопатичної епілепсії в одного із батьків не перевищує 7—10 %.

Симптоматичні форми епілепсії є наслідком органічного ураження головного мозку, яке виникає під дією одного з таких чинників:

I. Перинатального періоду — гіпоксія плода і новонародженого, кортикальна дисплазія, вади розвитку головного мозку, пологова травма, токсемія вагітних, інфекційні захворювання плода та новонародженого.

- II. Постнатального періоду — черепно-мозкова травма, нейроінфекції, нейроінтоксикації, артеріовенозні мальформації, перенесені інсульти, гліоз мозку.
- III. У похилому віці — найчастіше цереброваскулярна патологія головного мозку. Для симптоматичної епілепсії більш характерні парціальні напади.

Симптоматичні форми епілепсії характеризуються наявністю парціальних нападів, у неврологічному статусі виявляється органічна неврологічна симптоматика та зазвичай спостерігають інтелектуальні розлади. Під час додаткових інструментальних досліджень (ЕЕГ і МРТ головного мозку) також реєструють вогнищеві зміни.

Патогенез епілепсії

В основі виникнення епілептичних нападів лежить спонтанна локальна або генералізована нестабільність мембран кіркових нейронів, яка пов'язана з успадкованими або вторинно-набутими особливостями метаболічних процесів. Вважають, що в основі ідіопатичних (спадкових) форм епілепсії лежить генетично зумовлена каналопатія (Na^+ та K^+) з дифузною мембранною нестабільністю, що створює передумови для розвитку гіперсинхронних розрядів та формування епілептичного вогнища. Епілептичне вогнище — це патологічна нейронна система, яка здатна до спонтанного періодичного самозбудження і мало залежить від зовнішніх умов. Епілептичний напад — це раптове виникнення судом, рухових, сенсорних, вегетативно-вісцеральних або психічних розладів, які виникають унаслідок надмірного гіперсинхронного розряду в нейронних системах головного мозку. Однак наявності епілептичного вогнища ще недостатньо для розвитку епілепсії. Необхідні його активація і поширення епілептичної активності за його межі, тобто формування епілептичної системи. Цьому запобігають захисні механізми мозку (антиепілептична система). Антиепілептична система активізується епілептичним вогнищем за механізмом негативного зворотного зв'язку і запобігає поширенню епілептичної активності. До антиепілептичної системи входять хвостате ядро, мозочок, бічне ядро гіпоталамуса, сітчасте ядро покривного мосту.

Виділяють парціальні та генералізовані епілептичні напади. Останні супроводжуються повним порушенням свідомості з подальшою амнезією, а для фокальних (парціальних) нападів характерним є збереження свідомості або лише її часткове порушення.

Ознакою первинно-генералізованих нападів є первинна повна втрата свідомості. На електроенцефалограмі немає епілептичного вогнища, вогнищевих змін на МРТ головного мозку не реєструють. Після нападу виникає ретроградна амнезія. У відповідь на поширення збудження з первинного вог-

нища виникають вторинно-генералізовані напади, які розпочинаються з парціального нападу на тлі збереженої свідомості з подальшою втратою свідомості та розвитком класичного генералізованого нападу внаслідок генералізації епілептичного збудження в корі головного мозку.

Типи епілептичних нападів згідно з класифікацією Міжнародної протиепілептичної ліги (1981) (скорочений варіант)

1. Парціальні (фокальні, локальні) напади — виникають унаслідок збудження епілептичного вогнища, тому на електроенцефалограмі реєструють вогнищеві зміни у вигляді характерних «пікповільних» хвиль, свідомість у разі простих парціальних нападів збережена або змінена, але ніколи не виникає первинної повної втрати свідомості, а клінічні вияви залежать від локалізації вогнища.
 - 1.1. Прості парціальні напади.
 - 1.1.1. Рухові напади: фокальні (джексонівські), адверсивні, постуральні, фонаторні.
 - 1.1.2. Сенсорні напади: соматосенсорні, зорові, слухові, нюхові, смакові, вестибулярні.
 - 1.1.3. Напади з вегетативними симптомами.
 - 1.1.4. Напади з психічними феноменами (дисмнестичні, дисфазичні, когнітивні, афективні та ін.).
 - 1.2. Складні парціальні напади.
 - 1.2.1. Початок без порушення свідомості.
 - 1.2.2. Початок із порушенням свідомості.
 - 1.3. Парціальні напади з вторинною генералізацією.
2. Генералізовані напади — результат раптового дифузного охоплення головного мозку епілептичним збудженням унаслідок патологічної активації центральних структур мозку, особливо таламо-кортикальної системи, що призводить до миттєвої втрати свідомості. Епілептичних вогнищ та вогнищевих змін на електроенцефалограмі немає.
 - 2.1. Абсанси.
 - 2.1.1. Прості абсанси.
 - 2.1.2. Складні абсанси:
 - з клонічним компонентом;
 - з атонічним компонентом;
 - з тонічним компонентом;
 - з автоматизмом;
 - з вегетативним компонентом.
 - 2.3. Міоклонічні напади.
 - 2.4. Клонічні напади.
 - 2.5. Тонічні напади.
 - 2.6. Тоніко-клонічні напади.
 - 2.7. Атонічні (астатичні) напади.
3. Некласифіковані напади. Особливою формою нападів є епілептичний

статус — фіксований епілептичний стан. Кожний наступний напад виникає ще до виходу хворого з минулого нападу. Між нападами свідомість повністю не відновлюється. Виділяють судомний епістатус, статус абсансів, статус складних парціальних нападів. Найбільшу загрозу для життя становить статус судомних нападів. Виникнення епілептичного статусу може спровокувати низка чинників (раптове припинення прийому антиепілептичних препаратів, абстинентний синдром, депривація сну та ін.). Розвиток епілептичного статусу потребує госпіталізації пацієнта до відділення інтенсивної терапії та реанімації.

Діагностика

Правильний діагноз є обов'язковим для терапевтичних, прогностичних і генетичних цілей. Він ґрунтується на зібраному анамнезі, результатах методологічно правильно проведеної ЕЕГ і, що дуже важливо, на досвіді лікаря. Неправильно встановлений діагноз трапляється у 18—30 % випадків, що призводить до неадекватної терапії, тривалих негативних наслідків такого лікування і стигматизації хворих. Якщо діагноз (синдром) встановлено правильно, то можна уникнути неправильного призначення препаратів, їх небажаної побічної дії, необов'язкових додаткових обстежень, які дорого коштують.

Основним методом дослідження при епілепсії є ЕЕГ. Метод ґрунтується на реєстрації електричних потенціалів головного мозку.

Вияви епілептичної активності на ЕЕГ — це пік, або спайк, високоамплітудні гострі хвилі, комплекси пік—повільна хвиля (рисунки). Сучасним доповненням ЕЕГ є спектрально-компресійний аналіз, картування біоелектричної активності го-



Рисунки. Комплекси пік—повільна хвиля на ЕЕГ пацієнта під час генералізованого епілептичного нападу

ловного мозку і метод тривимірного визначення локалізації епілептичної активності. Також використовують відеомоніторування ЕЕГ, яке дає змогу одночасно реєструвати поведінку хворого і ЕЕГ його головного мозку. На сьогодні золотим стандартом у виявленні епілептичних вогнищ вважають комбінацію ЕЕГ з функціональною МРТ (фМРТ). Цікаво, що під час появи комплексів пік—повільна хвиля на ЕЕГ знижується перфузія цієї ділянки головного мозку (дані фМРТ). Для визначення епілептичних зон використовують МР-спектроскопічне дослідження, магнітоенцефалографію та позитронно-емісійну томографію (ПЕТ). З метою проведення диференційної діагностики застосовують МРТ головного мозку. Проводять вірусологічне дослідження ліквору.

Обов'язкові діагностичні процедури у пацієнтів з першим епілептичним нападом (Pohlmann-Eden і співавт., 2006):

- загальноклінічне обстеження;
- оцінка симптомів нападу;
- рутинні лабораторні тести;
- дослідження спинномозкової рідини;
- аналіз прийому препаратів;
- раннє проведення ЕКГ-дослідження, якщо можливо, то протягом перших 24 год;
- проведення ЕЕГ (не під час сну) — впродовж 1 тиж;
- проведення МРТ з високою роздільною здатністю.

ЕЕГ-обстеження має відповідати стандартам, розробленим ILAE:

- не менш ніж 12 каналів запису одночасно;
- розташування електродів за системою «10—20%»;
- наявність інших каналів для моніторингу ЕКГ, дихання, міограми, руху очей;
- аналіз не менш ніж 20 хв якісного запису фонові ЕЕГ;
- можливість проведення функціональних навантажень — звукової стимуляції, фотостимуляції, гіпервентиляції з подальшою реєстрацією ЕЕГ.

Лікування

Лікування епілепсії розпочинають лише після встановлення діагнозу та проведення диференційного діагнозу.

ILAE рекомендує обирати антиепілептичні препарати з урахуванням типу нападу і форми епілепсії та з позицій доказової медицини. Відповідно до рекомендацій ILAE (2001—2004) слід застосовувати такі препарати:

1. Локалізаційно-обумовлені (фокальні, парціальні) епілепсії і синдроми G 40, G 40.1, G 40.2:
 - монотерапія: карбамазепіни або топірамат, вальпроати, бензодіазепіни, ламотриджин (рівень доказів А);
 - комбінована терапія: препарати першої лінії, а також габапентин, фенобарбітал, фенітоїн, окскарбазепін (рівень доказів В і С).

2. Генералізовані епілепсії і синдроми G 40.3:

2.1. Ідіопатичні

2.1.1. Абсансні форми:

- перша лінія: сукциніміди або вальпроати (рівень доказів А);
- друга лінія: ламотриджин (рівень доказів В).

2.1.2. Міоклонічні форми:

- перша лінія: вальпроати, топірамат (рівень доказів В);
- друга лінія: ламотриджин (рівень доказів В).

2.1.3. Епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами:

- перша лінія: вальпроати або топірамат, карбамазепіни (рівень доказів В);
- друга лінія: ламотриджин (рівень доказів В), фенітоїн (рівень доказів С).

2.3. Криптогенні чи симптоматичні (дитячі енцефалопатичні форми)

2.3.1. Рання міоклонічна енцефалопатія:

- адренкортикотропний гормон або Синактен депо, стероїди, нітразепам, бензодіазепіни, вальпроати, фенобарбітал.

2.3.2. Синдром Веста:

- вігабатрин або адренкортикотропний гормон, Синактен депо, стероїди, нітра-

зепам, топірамат, ламотриджин, вальпроати, карбамазепіни, бензодіазепіни.

2.3.3. Синдром Леннокса — Гасто:

- вальпроати або топірамат, ламотриджин, фелбамат, карбамазепіни, стероїди.

2.3.4. Тяжка міоклонічна епілепсія (синдром Драве):

- вальпроати або топірамат (карбамазепіни, ламотриджин протипоказані).

У рідкісних резистентних до терапії випадках застосовують нейрохірургічну корекцію. Крім того, всі пацієнти потребують соціально-психологічної реабілітації.

Особливість лікування епілепсії — обов'язкова безперервність. Тривалість лікування має бути від 2—3 років при доброякісних формах епілепсії до 5—10 років — при злроякісних. Протиепілептичні препарати необхідно приймати щоденно, не повинно бути пропусків у їх прийомі. Передчасна відміна препаратів може спричинити розвиток тяжких і тривалих судом, інколи з розвитком епілептичного статусу. Поступове зменшення дози протиепілептичних препаратів можливе виключно під контролем лікаря та з проведенням ЕЕГ-моніторингу.

Література

1. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии // *Международ. неврол. журн.*— 2005.— № 4.— С. 72—83.
2. Булахова Л.О. Епілепсія і судомні стани у дітей // *Медицина дитинства: Навчальний посібник для інтернів медичних вузів і курсантів інститутів (факультетів) удосконалення лікарів / За ред. П.С. Мошчица.*— К.: Здоров'я, 1994.— Т. 2.— С. 723—734.
3. Бурчинский С.Г. Ламиктал: новые перспективы применения в психиатрической практике // *Арх. психиатр.*— 2005.— Т. 11, № 1.— С. 170—173.
4. Гехт А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии // *Журн. неврол. психиатр.*— 2005.— Т. 105, № 8.— С. 63—68.
5. Громов С.А. О некоторых медико-социальных аспектах лечения эпилепсии препаратами нового поколения с учетом их стоимости // *Журн. неврол. психиатр.*— 2001.— Т. 101, № 8.— С. 59—61.
6. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия.— К.: Книгплюс, 2001.— 168 с.
7. Диагностика и лечение эпилепсий у детей / Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой.— М.: Можайск-Терра, 1997.— 656 с.
8. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей.— Донецк: Донеччина, 2005.— 850 с.
9. Карлов В.А. III Европейский конгресс по эпилептологии // *Неврол. журн.*— 1999.— № 1.— С. 56—61.
10. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня // *Журн. неврол. психиатр.*— 2004.— Т. 104, № 8.— С. 28—34.
11. Протокол лікування епілепсії, епілептичних синдромів. Шифр (G 40). Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.07.2005 № № 350 // *Международ. неврол. журн.*— 2007.— 3 (13).— Р. 24—26.
12. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. А.С. Петрухина, К.Ю. Мухина.— М.: Медицина, 2000.— 620 с.
13. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox — Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox — Gastaut Study Group // N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 1807—1812.
14. Sander J.W.A.S., Shorvon S.D. Epidemiology of the epilepsies // *J. Neurol., Neurosurg., Psychiatr.*— 1996.— Vol. 61.— P. 433—443.
15. Stefan H., Halasz R., Gil-Nagel A. et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of epilepsy // *Eur. J. Neurol.*— 2001.— Vol. 8.— P. 519—539.
16. Walden J., Hesslinger B. Value of old and new anticonvulsants in treatment of psychiatric diseases // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*— 1995.— Vol. 63.— P. 320—335.

В.С. МЕЛЬНИК

Эпилепсия и эпилептические синдромы

Эпилепсия — это хроническое заболевание головного мозга, основным признаком которого являются повторные спонтанные неспровоцированные эпилептические приступы в виде внезапного возникновения одного из приведенных симптомов: судорог, сенсорных или психических расстройств, которые становятся следствием чрезмерного гиперсинхронного разряда корковых нейронов. Согласно Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов выделяют локализационно-предопределенные (фокальные, парциальные) эпилепсии и синдромы, генерализованные эпилепсии и синдромы, эпилепсии и синдромы, которые имеют признаки фокальных и генерализованных, и специальные синдромы. В основе возникновения эпилептических приступов лежит спонтанная локальная или генерализованная нестабильность мембран корковых нейронов, связанная с унаследованными или вторично-приобретенными особенностями метаболических процессов. Лечение эпилепсии начинается лишь после установления диагноза и проведения дифференциального диагноза. Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги выбор антиэпилептических препаратов проводится в соответствии с типом нападения и формы эпилепсии и с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептические синдромы, эпилептические приступы.

V.S. MELNYK

Epilepsy and epileptic syndromes

Epilepsy is a brain chronic disorder the main feature of which is recurrent spontaneous unprovoked epileptic attacks. These attacks are in the form of seizures, sensor or mental disorders due to excessive hypersynchronous cortical neurons stimulation. According to international epilepsy classification the following types of epilepsy are singled out: by the location (focal and partial) epilepsy and syndromes, generalized epilepsy and syndromes, epilepsy and syndromes with both focal and generalized types, special syndromes. The main cause of epileptic attacks is spontaneous local or generalized instability of cortical neurons membranes connected with inherited or secondary acquired features of metabolism. The epilepsy treatment begins only after the differential diagnostics. According to ILAE recommendations the choice of anti epileptic medications should be based on epilepsy form and type, also medication administration should be evidenced.

Key words: epilepsy, epileptic syndromes, epileptic attacks.



В.С. ЛИЧКО¹, В.О. МАЛАХОВ²

¹Медичний інститут
Сумського державного університету

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Гематоенцефалічний бар'єр та сучасні можливості управління ним в експерименті

Наведено відомості про сучасний стан проблеми гематоенцефалічного бар'єра та цереброспінальної рідини. Описано анатомо-фізіологічні особливості лікворної системи, зміни цереброспінальної рідини в умовах патології і значення їх для функціонування нервової системи. На підставі даних літератури і власних досліджень доведено можливість управління гематоенцефалічним бар'єром в експерименті.

Ключові слова: ліквор, гомеостаз, резорбція, фільтрація, ендотелій.

Основні аспекти функціонування нервової системи неможливо зрозуміти без урахування сучасних уявлень про гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [9, 23]. Цей механізм еволюційно створений для забезпечення автономності мозкової тканини. Гомеостаз ліквору підтримується клітинними системами, які утворюють ГЕБ [2, 4, 23].

Морфологічну локалізацію ГЕБ уточнено та науково обґрунтовано в кінці 1960-х. Класичні досліді Л.С. Штерн та співавт. (1936), а пізніше Brightman та співавт. (1969) показали, що як при внутрішньовенному, так і при інтравентрикулярному введенні експериментальним тваринам ультраструктурних індикаторів обмін речовин в обох напрямках припинявся на рівні міцних ендотеліальних з'єднань капілярів мозку, які являють собою структурну основу бар'єра [2, 7, 9].

Жорсткі константи внутрішнього середовища необхідні для фізіологічної активності нейронів. Обмеження дифузії метаболічних сполук у напрямку кров—мозок зумовлено певними морфофункціональними характеристиками клітинних систем ГЕБ, а саме мікроанатомічною організацією, високою трансендотеліальною резистентністю, низьким рівнем піноцитозу, наявністю ферментних систем, які руйнують прозапальні цитокіни, специфічності рецепторів та ензимів [2, 3, 7, 26].

Морфологічна організація ГЕБ охоплює кілька рівнів клітинних систем. Перший — двомембранний шар ендотеліоцитів, другий — базальна мембрана, яка містить фібрилярні та клітинні (перипіцити) компоненти, третій — астроцитарна «муфта», утворена відростками астроцитів, котрі вкривають 85—90 % поверхні церебральної капілярної мережі (рис. 1) [4, 9, 11, 23].

Будова ГЕБ з деякими варіаціями єдина практично в усіх відділах головного мозку, окрім гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, а також блювотного центру стовбура мозку, епіфізу, прикріпленої пластинки (ембріонального залишку стінки кінцевого мозку, який вкриває верхню поверхню таламуса), субфорнікального та субкомісурального органів, де базальна мембрана має перикапілярні простори, а сам бар'єр рясно фенестрований. Це має глибокий сенс, тому що нейрогіпофіз продукує гормони, які не можуть подолати ГЕБ, а нейрони дна IV шлуночка фіксують у крові наявність токсичних молекул і стимулюють блювотний центр. Підвищена проникність ГЕБ у деяких відділах мозку, наприклад у гіпоталамусі, для біогенних амінів, електrolітів, деяких чужорідних речовин має важливе фізіологічне значення. Таким чином забезпечується своєчасне гуморальне інформування вегетативних центрів про зміни в організмі та їхню

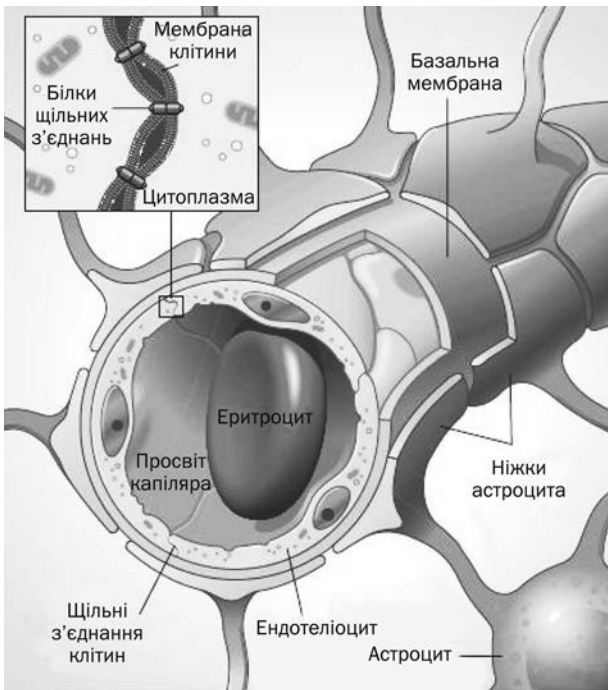


Рис. 1. Морфологічна організація ГЕБ (<http://www.nanonewsnet.ru>)

участь у регуляції фізіологічних функцій [1, 2, 7, 24, 36].

На відміну від загальної системи циркуляції крові (рис. 2) морфологічно капіляри головного мозку характеризуються міцними міжклеточними зв'язками, відсутністю пор та фенестр між ендотеліоцитами, суцільною базальною мембраною (рис. 3) [12, 16, 34].

Дифузія метаболітів та іонів у напрямку кров — мозок здійснюється на дуже короткій відстані. Дистанція між окремими нейронами та капіляром становить лише кілька діаметрів клітини. Крім того, кожен сегмент судини часто утворений однією ендотеліальною клітиною. Ендотеліоцити, щільно кон-

такуючи один з одним, утворюють своєрідний капілярний канал з дуже тонкою стінкою. Базальна мембрана повністю вкриває ендотеліальні клітини та контактує з пресинаптичною мембраною відростків астроцитів [4, 16].

Ендотелій ГЕБ розмежує кров та нервову тканину мозку, які розрізняються як морфологічно, так і функціонально. Прикметною рисою ендотелію капілярів мозку є низький ступінь трансцитозу (піноцитозу). Дифузія метаболітів, лікарських сполук між системою циркуляції крові й нейронами забезпечується активними транспортними системами ендотелію — астроглія — міжклітинний простір — нейрон. Щільні міжклеточні контакти непошкодженого ГЕБ обмежують дифузію в мозок частинок діаметром понад 10—15 нм. Порушення проникності клітинної системи бар'єра призводить до зміни церебрального метаболізму, функціональних розладів та органічних дефектів нервової тканини [1, 4, 40].

Для ГЕБ перицити (подоцити, клітини Руж'є) — це аналоги гладеньких м'язів, які підтримують тонус базальної мембрани і виконують скоротливу функцію. Функціональний контакт перицитів з ендотеліоцитами та відростками астроцитів пояснює подвійну роль бар'єра — обмеження доступу пептидів у напрямку кров — мозок та інактивація і припинення екскреції нейротрансмітерів синапсомальних зон у напрямку мозок — кров [4, 6, 25]. Деякі автори вважають однією з основних функцій перицитів їхній вплив на регенерацію ендотелію ГЕБ, опосередкований через секрецію трансформувального фактора росту [17, 31].

Астроцити — це функціонально значуща одиниця ГЕБ. Експериментальні роботи підтвердили їхню участь у регуляції обміну нейротрансмітерів, стимуляції синтезу мієліну, аутоімунних реакціях, активному транспорті іонів. Крім того, доведено безпосередній вплив астроглії на специфічні цитодиференційовані процеси. Астроцити регулюють

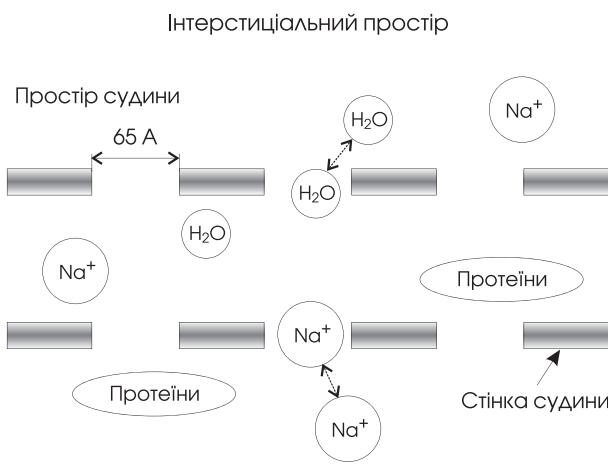


Рис. 2. Проникність периферичного капіляра в нормі (за С.В. Царенком, 2006)

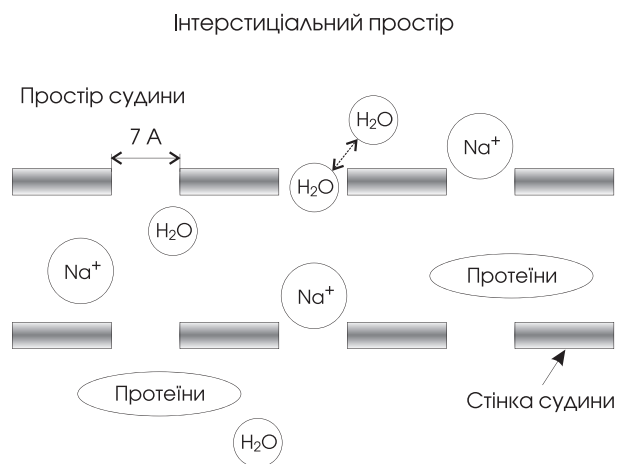


Рис. 3. Проникність стінки церебрального капіляра в нормі (ГЕБ збережений) (за С.В. Царенком, 2006)

розвиток і формування ГЕБ, забезпечують збереження його фенотипу, сприяють регенерації ендотелію церебральних судин при його пошкодженні, а також є компонентами транспортної системи для метаболітів нейрональних структур [6, 16, 36].

Відростки астроцитів щільно контактують з ендотеліальними клітинами капілярів, які безпосередньо формують ГЕБ. При нормальній мозковій активності нейрони вивільнюють нейротрансмітери та іони K^+ , поглинаючи іони Na^+ . У процесі метаболізму глюкози утворюється вода. Зазвичай нейротрансмітери та іони рециркулюють, тоді як вода видаляється з мозку. Астроцити сприяють іонному, амінокислотному, нейротрансмітерному та водному гомеостазу мозку. Збільшення концентрації позаклітинних іонів K^+ навколо астрогліальних відростків спричиняє їх вхід у клітини та мембранну деполаризацію, а електрохімічний градієнт — витік іонів K^+ у віддалених відростках [1, 4, 24].

Основна функція ГЕБ — забезпечення суворого контролю за проникністю судин мозку для метаболітів, іонів і лікарських речовин. Це досягається за рахунок щільних міжэндотеліальних контактів і менших розмірів пор у стінках мозкових судин порівняно із судинами інших органів. Наявність дрібних пор — причина того, що ГЕБ поводить себе як напівпроникна мембрана в апараті для гемодіалізу, та розділяє середовища з різною осмоляльністю. Бар'єр обмежує транспорт іонів та рідини між кров'ю й мозком. Специфічні іонні транспортери і канали регулюють переміщення іонів. Унаслідок цього продукується мозкова інтерстиціальна рідина, що забезпечує оптимальне середовище для нейрональних функцій. Важливою функцією ГЕБ є захист мозку від флуктуацій в іонному складі, що може порушувати синаптичну або аксональну передачу сигналів [2, 5, 6, 17].

Імовірно, ще одна із ключових функцій бар'єра — трофічна, завдяки якій мозок забезпечується необхідними речовинами та регулюється утилізація багатьох продуктів обміну. З огляду на велику поверхню (приблизно 20 м^2 на $1,3\text{ кг}$ мозку) та коротку відстань дифузії між нейронами і капілярами ендотелій церебральних судин має перевагу в регуляції мікрооточення мозку.

Проникність ГЕБ залежить від таких процесів [4, 18, 28, 36, 41]:

1. Пасивна дифузія — рух розчинів і речовин у напрямку хімічного або електричного градієнта або обох цих градієнтів згідно із законом Фіка без витрат енергії. Таким чином переміщується більша частина молекул води й інших мікро- та макромолекул, зокрема деякі молекули білків.

2. Активний транспорт — рух розчинів і розчинених речовин проти концентраційного градієнта з витратою енергії. Типовим прикладом такого руху є рух крізь K^+/Na^+ -насос за участю АТФази. Цей фермент широко представлений у клітинних мембра-

нах, що свідчить про універсальність і важливе значення активного транспорту в розподілі калію (інтрацелюлярно) і натрію (екстрацелюлярно).

3. Везикулярний транспорт (подібно до піноцитозу) — це трансцелюлярний рух великих молекул. Частинки речовини поглинаються цитоплазматичною мембраною і переносяться крізь клітини у вигляді бульбашок (везикул). Цей вид переносу, який відбувається повільно, особливо важливий для глобулінів. Найчастіше такий транспорт протипотоковий, але буває й односпрямованим.

4. Полегшена дифузія — рух метаболітів крізь мембрани за участю специфічних мембранних переносників, зазвичай без витрат енергії. Мембрана клітини містить не лише двомолекулярний шар ліпідів, а й невеликі неелектролітні полярні поля і специфічні молекули-переносники. Останні можуть фіксуватися на полярних полях або вільно переміщуватися у ліпідних шарах і, зв'язуючись з потрібною молекулою, легко переносити її крізь мембрану. Транспорт метаболітів за участю молекул-переносників може відбуватися також з витратою енергії і бути односпрямованим, але в таких випадках це вже буде не полегшена дифузія. Зв'язок між молекулою переносника і частинкою, яка транспортується, характеризується стереоспецифічністю. Цей зв'язок може бути загальмованим і досягати максимального насичення при збільшенні концентрації розчинних речовин.

Термін «бар'єр» свідчить про фіксовану структуру, однак нині відомо, що багато (можливо, більшість) ознак ГЕБ можуть бути модульовані, тобто можуть змінюватися. Вперше модуляцію виявлено при екстремальних та патологічних станах. Наприклад, розкриття щільних контактів ГЕБ спостерігається при гіпоксії, що спричиняє виникнення набряку речовини головного мозку. Це нагадує властивості рецепторів, які містяться в ендотелії головного мозку та здатні опосередковувати модуляцію ГЕБ. Ендотеліальні клітини мозку та астроцити експресують функціональні рецептори для великої кількості агентів, які діють як нейротрансмітери і модулятори в мозку. Оскільки багато з них також вивільнюються астроцитами та ендотелієм, то існує можливість передачі сигналів між клітинами в нейроваскулярній одиниці, включаючи мікроглію та олігодендроцити. Така швидка передача сигналів (від секунди до хвилини) часто опосередкована агентами з коротким періодом напіврозпаду (оксид азоту), відрізняється від тривалого процесу індукції, про який йшлося вище (від годин до кількох діб), що включає регуляцію генної транскрипції та вимагає білкового синтезу (ендотелін) [5, 12, 45].

ГЕБ має специфічну проникність для певного виду молекул. Проникність плазматичної речовини у ліквор залежить від функціонального стану складових ГЕБ, ліпідорозчинності, іонізованості речовини,

молекулярної маси, гідродинамічного радіуса (радіус Stokes—Enstein), здатності до утворення комплексів з іншими протеїнами, глікопротеїнами, ліпідами, неорганічними речовинами, від концентрації плазми і плазмолікворного градієнта [3, 5, 33].

Низька концентрація білків у лікворі зумовлена властивістю ГЕБ не пропускати деякі макромолекули. Таким чином, бар'єр відносно білків діє як сито. Проте концентрація деяких білків (преальбуміну, трансферину та ін.) вища за ту, яку можна припустити з огляду на масу молекул і концентрацію плазми. ГЕБ відображує час еквілібрування окремих сполук між кров'ю та ліквором. Алкоголь і вода вільно пересуваються крізь ГЕБ (відповідно 97 і 93 %). Двоокис вуглецю і кисень унаслідок високої розчинності в ліпідах швидко проходять крізь бар'єр, тоді як розчинні у воді полярні сполуки (наприклад, іони бікарбонатів) — повільно, особливо якщо немає спеціальних транспортних систем [3, 5, 16, 20, 31, 37].

Білірубіново-альбуміновий комплекс майже не проходить крізь ГЕБ у фізіологічних умовах. Ендотеліальні нуклеозидфосфатази зв'язані з транспортом іонів, а гамма-глутамілтранспептидаза переносить амінокислоти і пептиди. У судинних сплетіннях існують спеціальні транспортні системи для вітамінів (тіамін, піридоксин, аскорбінова кислота тощо). Білки транспортуються переважно за допомогою фільтрації, ультрафільтрації і везикулярного транспорту. Перенесення глюкози відбувається шляхом полегшеної дифузії без витрат енергії. Особливостями ГЕБ зумовлений приблизно однаковий осмотичний тиск ліквору, мозку і крові [3, 13, 29, 41, 44].

Функціональний стан бар'єра має велике значення для проникнення і затримання різних лікарських засобів. Розмір молекули та конфігурація речовини, її зв'язок з білками плазми, розчинність у ліпідах і стан іонізації при відповідному рН біологічної рідини значною мірою обумовлюють проникність. Розчинний у ліпідах ефір, хлороформ і алкоголь швидко пересуваються крізь ГЕБ, тоді як іонізовані полярні лікарські речовини майже не проходять. Препарати з кислотним або лужним середовищем виявляють у плазмі в іонізованій та неіонізованій формах у різних пропорціях. Частка кожної з форм залежить від рН крові і константи дисоціації лікарського препарату. При рН крові 7,40 і ліквору 7,32 ГЕБ легко пропускає слабкі луги. Дуже висока концентрація останніх у лікворі збільшує вміст слабких кислот у крові. Наприклад, пеніцилін погано потрапляє в ліквор навіть у високих терапевтичних дозах через погану розчинність у ліпідах. Після з'єднання з альбуміном плазми пеніцилін активно транспортується через ГЕБ. Це певною мірою характерне для барбітуратів, які мають тривалий час дії [2, 3, 7, 10, 31, 41].

Різка безконтрольне підвищення проникності ГЕБ слід розцінювати як його прорив. Він може ви-

никати під дією таких патологічних процесів, як гострі порушення мозкового кровообігу (найчастіше при гематомах), черепно-мозкова травма, пухлини головного мозку, інфекційні процеси в оболонках та речовині мозку (менінгіти, енцефаліти, абсцеси), гіперемія, ацидоз, уремія та ін. Деякі лікарські засоби також можуть впливати на проникність ГЕБ. Будь-які ізотонічні розчини, фуросемід, амінофілін, Кофеїн-бензоат натрію та їхні комбінації підвищують проникність бар'єра, тоді як тривале застосування кортикостероїдів (понад 4 доби), осмотичних діуретиків, гіпертонічних розчинів призводить до зниження його проникності [5, 6, 8, 18, 27].

Л.С. Штерн та співавт. у 1940—1950-х для збільшення частоти потрапляння в мозкову речовину лікарських засобів (наприклад, стрептоміцину при туберкульозному менінгіті) стали вводити їх в окципітальну цистерну, намагаючись оминати ГЕБ. Пізніше стали вводити лікарські засоби інтра-текально. Також робилися спроби введення антибіотиків (при запальних процесах), анальгетиків, нестероїдних протизапальних та антихолінергічних засобів при грубих спастичних парезах (ліорезал, баклофен) за допомогою спеціальної електроннозапрограмованої помпи. Однак у пацієнтів спостерігалися виражені побічні реакції та ускладнення у вигляді прямого мієлотоксичного ефекту, судинного синдрому, епі- та перидуритів, що значно обмежило використання цього методу «обходу» ГЕБ [10, 26, 28, 39].

Нині дедалі більший інтерес вчених і практичних лікарів викликає спосіб оминання ГЕБ за допомогою інтраназального введення лікарських засобів. Вважається, що транспорт препаратів з порожнини носа в центральну нервову систему відбувається без участі слизової оболонки екстрацелюлярним шляхом по ходу нюхового та трійчастого нервів. Цей факт підтверджено не лише експериментальними дослідженнями, а й клінічними напрацюваннями [14, 19]. Так, показано ефективність препарату Семакс при лікуванні цереброваскулярних і нейродегенеративних захворювань нервової системи [14, 25, 35].

Наші власні дослідження демонструють високу ефективність інтраназального електрофорезу Даларгіну, як нейромодулятора при початкових формах хронічних церебральних ішемії [15].

Інший перспективний напрям, що дає змогу доставляти лікарські засоби в той чи той відділ головного мозку, — це можливість управління ГЕБ за рахунок спрямованого та дозованого відкриття — закриття, яке б не завдавало шкоди мозку. Цього досягають за рахунок використання фізичних чинників (краніоцеребральна гіпотермія, електромагнітне поле, ультразвук), а також сучасних нанобіотехнологій [10, 17, 43].

Експериментально проведено високоефективні адресні доставки цитиколіну в уражені зони

мозку при гострій церебральній ішемії. В дослідженнях на мишах з експериментальною хворобою Альцгеймера розроблено метод подолання ГЕБ за допомогою екзосом, які являють собою нанотехнологічну розробку. Це невеликі клітинні органели сферичної форми розміром від 65 до 100 нм, подібні до пухирців. Екзосоми утворюються з клітинної мембрани для міжклітинних взаємодій, зокрема для обміну речовин між клітиною та зовнішнім середовищем. Вони здатні переносити патогенні протеїни, віруси та їхні фрагменти (копії вірусної РНК) [11, 18, 42].

За допомогою краніоцеребральної гіпотермії в експерименті розроблено методи управління проникністю ГЕБ, які ґрунтуються на структурно-функціональному стані нейроглобально-ендотеліально-

го комплексу, котрий змінює свої фрактальні властивості залежно від глибини, кратності та тривалості холододового впливу [14, 19, 21, 22].

Таким чином, ГЕБ виконує роль «охоронця» центральної нервової системи, однак йому притаманний високий ступінь трансформації (адаптивності) за різних умов. З урахуванням того, що бар'єр — важлива частина центральної нервової системи, слід говорити про його пластичність [11, 14, 15].

Питання управління ГЕБ пов'язані з проблемою адресної фармакотерапії захворювань нервової системи, що є дуже перспективним напрямом сучасних нейронаук, урахуванням високого ступіня резистентності до лікування цереброваскулярних, нейродегенеративних і психічних захворювань.

Література

1. Барон М.А., Майорова Н.А. Функциональная стереоморфология мозговых оболочек. Атлас. — М.: Медицина, 1982. — 352 с.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера / Пер. с англ. В.И. Кандрора. — М., 1983. — 480 с.
3. Бургман Г.П., Лобкова Т.Н. Исследование спинномозговой жидкости. — М.: Медицина, 1968. — 100 с.
4. Горбачев В.И., Христенко И.В., Федичева Е.В. Современные представления о фильтрации и сорбции спинномозговой жидкости при заболеваниях нервной системы // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 4. — С. 66—71.
5. Гүйтур М.М., Гүйтур Н.М., Шумейко А.А. Практическая ценность измерения ликворного давления в дифференциальной диагностике и прогнозе исхода геморрагического и ишемического инсульта в острый период // Практ. ангіол. — 2008. — № 1 (12). — С. 78—80.
6. Дзяк Л.А., Зорин М.О., Сірко А.Г. Моніторинг внутрішньочерепного тиску у потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою (огляд літератури і власних спостережень) // Укр. нейрохірург. журн. — 2008. — № 1. — С. 17—22.
7. Дзяк Л.А., Сірко А.Г., Сук В.М. Сучасні принципи консервативного лікування набряку головного мозку та внутрішньочерепної гіпертензії // Міжнародн. неврол. журн. — 2009. — № 6 (28). — С. 81—87.
8. Дуда О.К., Колесник Р.О. Місце ванкоміцину у лікуванні гнійно-запальних захворювань центральної нервової системи // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 4. — С. 38—42.
9. Кассиль Г.Н. Гематоэнцефалический барьер. Анатомия. Физиология. Методы исследования. Клиника. — М.: Изд. АН СССР, 1963. — 408 с.
10. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Отек и набухание головного мозга. — К.: Здоров'я, 1978. — 184 с.
11. Личко В.С., Малахов В.О. Дисфункція гематоенцефалічного бар'єру при гострій церебральній ішемії: стаття, вік, тяжкість захворювання, сучасні можливості в лікуванні // Укр. вісник психоневрол. — 2009. — Том 17, вип. 3 (60). — С. 12—14.
12. Майзеліс М.Я. Современные представления о гематоэнцефалическом барьере: нейрофизиологические и нейрохимические аспекты // Журн. высшей нервной деятельности. — 1986. — Т. 36 (4). — С. 611—618.
13. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология. — Л.: Медицина, 1984. — 216 с.
14. Малахов В.А. Начальные стадии хронических церебральных ишемий (патогенез, клиника, лечение, профилактика). Издание второе, дополненное и переработанное, на русском языке. — Харьков, 2006. — 242 с.
15. Малахов В.О. Досвід використання вітчизняних препаратів «ліпіну та даларгіну» в ангіоневрології // Клін. фармац. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 53—54.
16. Малахов В.О., Потапов О.О., Личко В.С. Клінічна лікворологія: навчальний посібник. — Суми: Вид-во СумДУ, 2011. — 166 с.
17. Марченко В.С. Функціональна архітектоніка ГЗБ в центральних механізмах терморегуляції та гіпотермії // Наук. вісн. НАУ. — 2008. — Т. 126. — С. 88—97.
18. Мошкин А.В., Бурмакова Л.М. Клиническое значение биохимических исследований спинномозговой жидкости // Лаборатория. — 1997. — № 3. — С. 3—6.
19. Усенко Л.В. Интенсивная терапия отечного синдрома в клинике реаниматологии, нейрохирургии и травматологии: методические рекомендации. — Днепропетровск, 2006. — 46 с.
20. Усенко Л.В., Слива В.И., Площенко Ю.А. Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии // Междунар. неврол. журн. — 2006. — № 2 (6). — С. 57—62.
21. Черний В.И., Городник Г.А., Колесник А.Н. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии: Метод. рекоменд. — Донецк, 2008. — 66 с.
22. Черний В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А. Новые направления коррекции повышенного внутричерепного давления у пациентов с острой церебральной недостаточностью // Укр. хіміотерап. журн. — 2008. — № 1—2 (22). — С. 330—333.
23. Фридман А.П. Основы ликворологии. — Л.: Медицина, 1971. — 647 с.
24. Цветанова Е.М. Ликворология / Пер. с болг. — К.: Здоров'я, 1986. — 372 с.
25. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Алфеева Л.Ю. Кинетика проникновения семакса в мозг и кровь крыс при интраназальном введении // Биоорг. хим. — 2006. — Т. 32, № 1. — С. 64—70.
26. Штерн Л.С. Проблемы гистогематических барьеров. — М.: Наука, 1965. — 331 с.
27. Adam P., Taborsky L., Sobek O. Cerebrospinal fluid // Adv. Clin. Chem. — 2007. — Vol. 36. — P. 1—62.
28. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview. Structure, regulation, and clinical implications // Neurobiol. Dis. — 2004. — Vol. 16. — P. 1—13.
29. Blennow K., Fredman P., Wallin A. Protein analyses in cerebrospinal fluid. I. Influence of concentration gradients for proteins on cerebrospinal fluid/serum albumin ratio // Eur. Neurol. — 2008. — Vol. 33. — P. 126—128.
30. Deisenhammer F., Bartos A., Gilhus N.E. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force // Междунар. неврол. журн. — 2007. — № 6 (16). — С. 94—110.
31. Dermietzel R., Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry // Int. Rev. Physiol. — 2006. — Vol. 127. — P. 57—109.
32. De Vries E., Prat A. The blood-brain barrier and its microenvironment. Basic physiology to neurological disease. — Taylor & Francis Group New York, 2005. — 519 p.
33. Farrell C.L., Risau W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier // Microsc. Res. Tech. — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 495—506.

34. Fishman R.A. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System.— Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2008.— 487 p.
35. Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement // Arch. Neurol.— 2005.— Vol. 62.— P. 865—870.
36. Janzer R.C. The blood-brain barrier: cellular basis // J. Inherit. Metab. Dis.— 1993.— Vol. 16 (4).— P. 639—647.
37. Jerrard D.A., Hanna J.R., Schindelheim G.L. Cerebrospinal fluid // J. Emerg. Med.— 2001.— Vol. 21.— P. 171—178.
38. Lamers K., Wevers R.A. Cerebrospinal fluid diagnostics: biochemical and clinical aspects // Klinicka Biochemie a Metabolismus.— 2005.— Vol. 3.— P. 63—75.
39. Pachter J.S., H.E. de Vries, Fabry Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system // J. Neuropathol. Exp. Neurol.— 2003.— Vol. 62.— P. 593—604.
40. Sage M.R., Wilson A.J. The blood-brain barrier: an important concept in neuroimaging // AJNR Am. J. Neuroradiol.— 2003.— Vol. 15 (4).— P. 601—622.
41. Seyfert S., Kunzmann V., Schwertfeger N. Determinants of lumbar CSF protein concentration // J. Neurol.— 2002.— Vol. 249.— P. 1021—1026.
42. Thompson E.J. The CSF Proteins: A Biochemical Approach.— Amsterdam: Elsevier, 2005.— 541 p.
43. Verbeek M.M., Willemsen M.A., Bloem B.R. Diagnosis in cerebrospinal fluid possible applications in neurological practice // Ned. Tijdschr. Geneesk.— 2005.— Vol. 149.— P. 1833—1838.
44. Watson M.A., Scott M.G. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid // Clin. Chem.— 2006.— Vol. 41.— P. 343—360.
45. Zougman A., Piech B., Podtelejnikov A. Integrated analysis of the cerebrospinal fluid // Proteome Res.— 2008.— Vol. 7.— P. 386—399.

В.С. ЛЫЧКО, В.А. МАЛАХОВ

Гематоэнцефалический барьер и современные возможности управления им в эксперименте

Приведены сведения о современном состоянии проблемы гематоэнцефалического барьера и цереброспинальной жидкости. Описаны анатомо-физиологические особенности ликворной системы, изменения цереброспинальной жидкости в условиях патологии и значение их для функционирования нервной системы. На основании данных литературы и собственных исследований доказана возможность управления гематоэнцефалическим барьером в эксперименте.

Ключевые слова: ликвор, гомеостаз, резорбция, фильтрация, эндотелий.

V.S. LYCHKO, V.O. MALAKHOV

The blood-brain barrier and modern aspects of its management at experiment

In the article deals with the current state of the problem of blood-brain barrier and cerebrospinal fluid. The major anatomical and physiological features of the liquor system, changes in cerebrospinal fluid in terms of pathology and their significance for the functioning of the nervous system are described. On the basis of literature data and own research authors highlight important questions of blood-brain barrier's management at experiment.

Key words: liquor, homeostasis, resorption, filtration, endothelium.



О.Е. ДУБЕНКО¹,
С.А. КОСТЮКОВСКИЙ², И.И. ПОДУШКА¹

¹Харьковская медицинская академия
последипломного образования

²Городская клиническая больница № 7 г. Харькова

Ренин-ангиотензиновая система при остром инсульте

Цель — исследовать роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в развитии и течении разных типов мозгового инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 232 больных с острым инсультом, из них 191 — с ишемическим и 41 — с геморрагическим. Проведена молекулярно-генетическая диагностика полиморфизма гена АПФ, определение в сыворотке крови активности АПФ и уровня ангиотензина II.

Результаты. У больных с острым инсультом наиболее частым вариантом генотипа является монозиготный вариант DD — у 46,1 %, наименее частым — монозиготный вариант II — у 14,7 %, гетерозиготный вариант ID занимает промежуточное положение — у 39,2 %. Имеются существенные отличия между вариантами генотипов DD и II, которые связаны как с течением острого инсульта, так и с состоянием РАС. Вариант генотипа DD является наименее благоприятным, так как ассоциируется с большей тяжестью течения инсульта, более высокими уровнями артериального давления в дебюте инсульта, что сопровождается более высокой активностью АПФ. У больных — носителей аллеля D также отмечен более высокий уровень ангиотензина II в сыворотке крови, более тяжелое атеросклеротическое поражение сонных артерий. Монозиготный вариант генотипа II является наиболее благоприятным, о чем свидетельствует лучшее восстановление неврологического дефицита, менее значительный подъем артериального давления, что связано с меньшей активацией РАС.

Выводы. Полиморфизм гена АПФ имеет клиническое значение при церебральном инсульте и оказывает влияние на течение острого инсульта.

Ключевые слова: острый инсульт, полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензин II, ангиотензинпревращающий фермент.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является одним из центральных звеньев в развитии таких мультифакторных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз, — основных этиологических факторов церебрального инсульта. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ключевой фермент РАС. АПФ способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II (АТ II), который обладает широким спектром биологической активности и обуславливает развитие патологических изменений в органах-мишенях, в том числе влияет на миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, увеличивает продукцию внеклеточного матрикса атеросклеротической бляшки, активировывает медиаторы воспаления, способствует агрегации тромбоцитов и др. АТ II может играть центральную роль в процессах ремоделирования артерий, формировании

и прогрессировании АГ и атеросклеротического поражения сосудов [3]. Доказательство того, что уровень АПФ находится под генетическим контролем, открыло новую эру в исследовании роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии. Большинство исследований сфокусировано на полиморфизме типа инсерция/делеция (вставка/отсутствие) гена АПФ [7, 17]. Методами молекулярной генетики установлено, что у человека гены многих ферментов, рецепторов и других белков имеют один или несколько структурных полиморфизмов. Полиморфизм гена АПФ — один из наиболее изучаемых среди генов, способствующих развитию кардиоваскулярной патологии. Ген АПФ расположен на хромосоме 17q23. В интроне 16 гена либо присутствует (insertion (I)) либо отсутствует (deletion (D)) фрагмент ДНК, состоящий из 287 нуклеотидных пар. В настоящее время накоп-

лено немало данных о роли I/D полиморфизма гена АПФ в развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе: гипертрофии миокарда левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, застойной сердечной недостаточности, нарушении функции сосудистого эндотелия, влиянии различных вариантов генотипа на уровень артериального давления (АД) и др. [1, 5, 9, 11—13, 18—20, 22]. В эксперименте показано, что активация PAC может быть одним из факторов, способствующих ишемическому повреждению головного мозга при остром инсульте [8, 10].

Однако, несмотря на важную роль полиморфизма гена АПФ в развитии сердечно-сосудистой патологии, данные о значении I/D полиморфизма гена АПФ в развитии инсульта противоречивы [6, 21].

Цель работы — исследовать роль PAC и полиморфизма гена АПФ в развитии и течении разных типов мозгового инсульта.

Материалы и методы

Обследовано 232 больных в острой стадии инсульта, из них 191 (82,3 %) с ишемическим инсультом (ИИ) и 41 (17,7 %) с геморрагическим инсультом по типу внутримозговой гематомы (ГИ). Мужчин было 111 (47,8 %). Возраст больных варьировал от 39 до 86 лет, средний возраст составил $(64,83 \pm 0,95)$ года. Все больные находились на лечении в отделении острой сосудистой патологии городской клинической больницы № 7 г. Харькова.

У всех больных в анамнезе была гипертоническая болезнь, больных с симптоматической АГ в обследование не включали. Всем пациентам проводили общеклиническое неврологическое и соматическое обследование. Для оценки тяжести состояния больного с инсультом использовали шкалы NIHSS, Рэнкина, комы Глазго [2]. Всем больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для уточнения характера и локализации инсульта, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) общих сонных, внутренних сонных и позвоночных артерий с помощью ультразвукового сканера Simens Sonoline G 40 для обнаружения атеросклеротических бляшек, стенозов артерий, утолщения стенок сосудов, измерения толщины комплекса интима — медиа.

Полиморфизм I/D гена АПФ определяли методом полимеразной цепной реакции с дальнейшим

электрофорезом по методу B. Rigat и M. Odawara [14, 15]. ДНК выделяли из клеток буккального эпителия. Активность АПФ в сыворотке крови исследовали с помощью набора реактивов Angiotensin Converting Enzyme Kinetic производства Buhmann Lab (Швейцария) калориметрическим методом. Уровень АТ II измеряли радиоиммунным методом с помощью набора реактивов Buhmann Lab (Швейцария).

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и непараметрической статистики с помощью пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel и Statistica для Windows. Рассчитывали среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m). Достоверность различий между показателями определяли с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Краскела — Уоллиса, для установления связи между признаками использовали метод углового преобразования Фишера (φ-критерий). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке частоты полиморфных вариантов гена АПФ у обследованных больных с острым инсультом установлено, что наиболее частым генотипом была гомозиготность по аллелю D (DD) — у 46,1 % больных (табл. 1). Но более значительным это преобладание было у больных с ГИ — у 53,7 %. Гомозиготность по аллелю I (II) отмечена реже всего — у 14,7 % больных, что в 3,1 раза меньше по сравнению с генотипом DD ($p < 0,001$). Гетерозиготы (генотип ID) установлены в 39,2 % случаев и по частоте заняли промежуточное место. Следовательно, для больных с острым инсультом на фоне гипертонической болезни установлено высокодостоверное доминирование генотипа DD по сравнению с генотипом II. В целом носителей аллеля D было в 1,5 раза больше, чем носителей аллеля I (соответственно 198 (85,3 %) и 124 (53,9 %) больных). Различий в частоте разных генотипов между мужчинами и женщинами не выявлено.

При анализе особенностей клинического течения разных типов инсульта учитывали уровень АД при развитии инсульта (зарегистрированный врачами скорой помощи или в приемном покое), тяжесть инсульта по шкалам. Результаты показали,

Т а б л и ц а 1

Частота полиморфных вариантов генотипа гена АПФ у больных с разными типами инсульта

Тип инсульта	II	ID	DD	Всего
Ишемический	29 (15,2 %)	77 (40,3 %)	85 (44,5 %)	191
Геморрагический	5 (12,2 %)	14 (34,1 %)	22 (53,7 %)	41
Всего	34 (14,7 %)	91 (39,2 %)	107 (46,1 %)	232

что ряд клинических показателей имели достоверную связь с полиморфизмом гена АПФ: систолическое АД (САД) ($p < 0,01$) и диастолическое АД (ДАД) в начале развития симптомов ($p < 0,001$), тяжесть состояния больного при поступлении по шкале NIHSS ($p < 0,05$) (табл. 2). У большинства больных в дебюте инсульта отмечен острый подъем АД, в большей степени при ГИ, чем при ИИ, которое стабилизировалось в течение нескольких суток. Согласно данным литературы, высокое систолическое АД в первые 24 ч острого инсульта удваивает риск плохого исхода.

Наиболее высокие цифры САД в дебюте инсульта зарегистрированы у больных с генотипом ID как при ИИ, так и при ГИ (см. табл. 2). Отмечено также, что у 60,1 % носителей генотипа DD дебют ИИ происходил на фоне высоких цифр САД (≥ 180 мм рт. ст.), тогда как у лиц с II генотипом такая величина САД выявлена в 5,5 раза реже (10 %; $p < 0,001$). В отношении ДАД в этот период заболевания выявлена тенденция, не достигающая характера закономерности и проявляющаяся в том, что у носителей DD высокое ДАД (≥ 110 мм рт. ст.) встречалось в 2,7 раза чаще по сравнению с гомозиготами II — соответственно у 26,8 и 10 % ($p > 0,05$). Тяжесть ИИ при поступлении статистически значимо не отличалась в зависимости от варианта генотипа, но у больных с ГИ тяжесть состояния была статистически значимо меньше, чем у больных с генотипом II. Влияние полиморфизма гена АПФ на тяжесть состояния больного при поступлении в приемное отделение проявлялось также в том, что очень тяжелое состояние при ИИ (≥ 21 балла по шкале NIHSS) встречалось только у носителей аллеля D: у 8,9 % гомозигот и у 4,2 % гетерозигот ($p > 0,05$). Шкала Рэнкина оказалась менее

чувствительной по сравнению со шкалой NIHSS. Указанные различия в чувствительности шкал связаны с размахом баллирования; в шкале NIHSS этот размах составляет от 3 до 22 баллов, а в шкале Рэнкина — от 2 до 5 баллов. При выписке больного из стационара выявлена тенденция ($p > 0,05$) к более высоким значениям по шкале NIHSS у носителей делеционного аллеля D. При этом летальный исход у больных с ИИ отмечен только среди носителей генотипа DD (5,4 %) и не наблюдался как среди гетерозигот, так и гомозигот II (0 %). Однако эти различия носили лишь характер тенденции ($p > 0,05$).

Определение степени влияния полиморфизма гена АПФ на клинические особенности ИИ с помощью значений ϕ -критерия показало, что наибольшее его влияние отмечено в отношении САД в дебюте заболевания ($\phi = 3,65$; $p < 0,001$), ДАД в приемном отделении ($\phi = 2,80$; $p < 0,01$) и САД в приемном отделении ($\phi = 2,49$; $p < 0,05$).

У больных с ГИ доминирующим генотипом была гомозиготность по аллелю D (DD), которая определена у 53,6 % больных. Гомозиготность по аллелю I (II) встречалась реже — всего у 12,2 %, что в 4,4 раза меньше доли больных с генотипом DD ($p < 0,001$). Генотип ID выявлен у 34,1 % лиц. При этом доля данного генотипа в 2,8 раза была выше по сравнению с генотипом II ($p < 0,05$) и в 1,6 раза ниже по сравнению с генотипом DD ($p < 0,05$). Таким образом, для больных с ГИ выявлено достоверное доминирование частоты генотипа DD по сравнению с генотипом II и ID. Обнаружена достоверная корреляция ряда клинических показателей с полиморфизмом гена АПФ. К ним относятся возраст больного ($p < 0,05$), САД в приемном отделении ($p < 0,05$), состояние больного по шкале NIHSS

Таблица 2

Особенности клинического течения разных типов острого инсульта в зависимости от полиморфизма гена АПФ

Показатель	DD	ID	II
Ишемический инсульт			
САД в дебюте, мм рт. ст.	179,8 ± 2,9	188,9 ± 6,8	162,0 ± 11,1
ДАД в дебюте, мм рт. ст.	99,9 ± 2,3	99,6 ± 4,7	96,0 ± 7,0
Оценка по NIHSS при поступлении, баллы	10,2 ± 0,5	9,7 ± 0,9	9,3 ± 1,3
Оценка по NIHSS при выписке, баллы	6,9 ± 0,4	7,4 ± 0,6	5,8 ± 1,3
Оценка по шкале Рэнкина, баллы	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,2	3,1 ± 0,2
Геморрагический инсульт			
САД в дебюте, мм рт. ст.	194,8 ± 5,7	212,91 ± 4,2	192,3 ± 8,1
ДАД в дебюте, мм рт. ст.	110,6 ± 3,7	121,43 ± 5,1	106,8 ± 2,6
Оценка по NIHSS при поступлении, баллы	16,59 ± 0,9	17,36 ± 0,7	15,0 ± 1,2
Оценка по NIHSS при выписке, баллы	12,41 ± 0,8	13,21 ± 0,5	8,8 ± 0,6
Оценка по шкале ком Глазго, баллы	10,41 ± 0,3	9,5 ± 0,8	9,8 ± 0,7
Оценка по шкале Рэнкина, баллы	3,64 ± 0,2	3,76 ± 0,3	3,4 ± 0,2

при поступлении и при выписке ($p < 0,05$). У больных с генотипом DD ГИ у лиц ≥ 70 лет развивается достоверно чаще, чем у пациентов с генотипом II (соответственно у 22,7 и 0 %; $p < 0,05$). У 22,1 % больных с генотипом DD в приемном отделении отмечен высокий уровень САД (≥ 180 мм рт. ст.), тогда как у носителей с генотипом II таких значений не определялось (0 %; $p < 0,05$).

Проявилось влияние полиморфизма гена АПФ и на тяжесть состояния больных как при поступлении, так и при выписке из стационара. При этом более тяжелое состояние больного по шкале NIHSS в приемном отделении (≥ 12 баллов) достоверно чаще выявляли у больных с генотипом DD, чем с II (соответственно у 77,8 и 40 %; $p < 0,05$). Подобная закономерность отмечена и в отношении состояния больного по шкале NIHSS при выписке из стационара. Значения показателя ≥ 12 баллов в 3,4 раза чаще выявляли среди носителей генотипа DD, чем II (соответственно у 68,7 и 20 %; $p < 0,05$). Шкала оценки тяжести больного по шкале Рэнкина оказалась менее чувствительной по сравнению со шкалой NIHSS в связи с чем установлена лишь тенденция ($p > 0,05$) к более тяжелому состоянию гомозиготов DD по сравнению с гомозиготами II.

При определении степени влияния полиморфизма гена АПФ на особенности клинического течения ГИ для всех показателей установлена связь слабой силы полиморфизма гена АПФ с клиническими показателями. При этом первое ранговое место занимает прямая связь генотипа DD с величиной САД в приемном отделении ($\varphi = 2,02$; $p < 0,05$), второй и третий ранги занимает такая же связь генотипа DD с состоянием больного по шкале NIHSS при выписке из стационара ($\varphi = 1,79$; $p < 0,05$) и с состоянием больного по шкале NIHSS в приемном отделении.

Достоверные отличия между группами с альтернативной гомозиготностью гена АПФ установлены в отношении таких характеристик первичного внутримозгового кровоизлияния, как локализация стороны поражения ГИ ($p < 0,05$), объем гематомы ($p < 0,05$), прорыв крови в желудочки ($p < 0,05$) и наличие лейкоареоза ($p < 0,05$). При этом у больных с генотипом DD достоверно чаще по сравнению с носителями генотипа II отмечали: правостороннюю локализацию ГИ (у 54,5 % больных с генотипом DD и у 0 % с генотипом II; $p < 0,05$), объем гематомы ≤ 4000 мм³ (соответственно у 45,5 и 0 % больных; $p < 0,01$), наличие прорыва крови в желудочки (у 18,8 и 0 % больных; $p < 0,05$) и лейкоареоза (у 18,8 и 0 % больных; $p < 0,05$), а также медиальную локализацию гематомы (у 22,7 и 0 % больных; $p < 0,05$). Таким образом, для носителей генотипа DD по сравнению с генотипом II были характерны: правосторонняя локализация ГИ, наличие медиальной гематомы, относительно небольшой (≤ 4000 мм³) объем гематомы, наличие прорыва крови в желудочки мозга и лейкоареоз.

Изучение динамики тяжести инсульта по шкале NIHSS показало более значительное уменьшение количества баллов и, соответственно, лучшее восстановление неврологических функций у больных с генотипом II как при ИИ, так и при ГИ.

Активность АПФ была исследована нами у 87 больных с острым ИИ и 10 здоровых лиц без АГ. Как у здоровых лиц, так и у больных уровень активности АПФ колебался в широких пределах: у здоровых людей активность АПФ варьировала от 28,4 до 61,3 ед/л, в среднем — $(42,4 \pm 3,16)$ ед/л, у больных ИИ — от 3,9 до 108,6 ед/л, в среднем — $(47,38 \pm 2,88)$ ед/л. Статистически значимых различий в активности АПФ между мужчинами и женщинами не выявлено. Сравнительное исследование уровня активности АПФ в зависимости от варианта генотипа гена АПФ показало, что у больных с генотипом DD наиболее высокая активность АПФ — в среднем $(59,66 \pm 5,58)$ ед/л, что статистически достоверно отличалось от показателей при других генотипах: ID — $(41,88 \pm 3,25)$ ед/л и II — $(47,36 \pm 8,61)$ ед/л ($p = 0,034$).

Проведенный корреляционный анализ между уровнем активности АПФ и степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS при поступлении и при выписке не выявил статистически значимых зависимостей. Однако при анализе в зависимости от полиморфных вариантов гена АПФ у больных с генотипом II выявлена связь между активностью АПФ и тяжестью при поступлении ($r = 0,40$). Мы решили уточнить, влияет ли степень активности АПФ на клинические особенности при остром ИИ. С этой целью мы разделили больных на две группы: больные, у которых активность АПФ была на уровне значений в контрольной группе — не выше 61 ед./л (нормальный уровень), и с повышенным уровнем активности АПФ — выше 61 ед./л. Нормальный уровень активности АПФ выявлен у 62 больных, повышенный уровень — у 23. Мы провели оценку частоты различных вариантов генотипа гена АПФ в зависимости от уровня активности АПФ, которая показала, что частота монозиготного генотипа II не отличалась — у 11 (17,7 %) больных с нормальным и у 4 (17,4 %) с повышенным уровнем. Однако у больных с повышенным уровнем АПФ значительно преобладал монозиготный генотип DD — у 10 (43,5 %), тогда как при нормальной активности — только у 12 (19,4 %) ($p < 0,05$). Гетерозиготный вариант генотипа ID встречался у 9 (39,1 %) больных с повышенной активностью АПФ и у 39 (62,9 %) — с нормальной активностью ($p < 0,05$). Таким образом, получено еще одно свидетельство того, что вариант генотипа DD гена АПФ ассоциируется с повышенной активностью АПФ.

Сравнение тяжести состояния больных с острым ИИ при поступлении в стационар в зависимости от уровня активности АПФ показало, что у больных с

нормальным уровнем активности этого фермента степень тяжести по шкале NIHSS колебалась от 1 до 19 баллов и в среднем составляла $(6,80 \pm 0,62)$ балла, у больных с высоким уровнем активности АПФ — от 3 до 16 баллов, в среднем $(11,18 \pm 0,54)$ балла, что было статистически значимо выше, чем у больных с нормальным уровнем активности фермента ($p < 0,05$).

При оценке нейровизуализационных данных отмечено, что наряду с очагом инфаркта мозга, кортикальным или лакунарным, у больных с высоким уровнем активности АПФ достоверно чаще (у 13 (56,5 %) больных) визуализировались множественные мелкие лакунарные очаги, у некоторых — с участками лейкоареоза, тогда как у больных с нормальным уровнем активности АПФ — у 31,1 %. При этом перенесенный ИИ в анамнезе был отмечен только у 6 из обследованных больных, то есть большинство этих мелких сосудистых очагов были клинически немими, что свидетельствовало о длительно существующем поражении мелких глубоких перфорирующих артерий мозга у больных с плохо контролируемой АГ, чаще — у больных с повышенным уровнем активности АПФ.

Уровень АТ II в сыворотке крови был исследован у 90 больных (у 64 с ИИ, у 26 с ГИ) и у 10 здоровых лиц. Уровень АТ II отличался в зависимости от варианта генотипа гена АПФ, что было характерно как для больных с ИИ, так и с ГИ (табл. 3). У больных с генотипом II зарегистрирован низкий уровень АТ II, который не отличался существенно от показателя здоровых лиц.

Достоверные отличия наблюдали между больными с генотипом II и генотипами DD и ID. Для носителей генотипа ID и DD было характерно высокое содержание АТ II и отличия между этими вариантами генотипа не были статистически значимыми. При этом колебания уровня АТ II были наиболее значительны у больных с генотипом DD — от 13,1 до 155,4 пг/мл, тогда как у больных с генотипом II — от 12,8 до 88,7 пг/мл. Тесная корреляция полиморфизма гена АПФ установлена в отношении уровня ангиотензина II у больных с ИИ ($\varphi = 2,72$; $p < 0,01$) и с ГИ ($\varphi = 4,9$; $p < 0,001$). Эти данные указывают на то, что носительство аллеля D гена АПФ является патогенетическим фактором,

так как способствует повышению активности АПФ и образования АТ II.

Для изучения связи варианта генотипа гена АПФ с наличием и степенью выраженности атеросклеротического поражения внутренних сонных артерий мы провели сопоставление степени их поражения по данным экстракраниальной УЗДГ в зависимости от варианта генотипа гена АПФ. По ряду морфологических изменений выявлены достоверные отличия. Так, атеросклеротические бляшки достоверно чаще определялись у больных с генотипом DD (у 81,3 %), чем с генотипом II (у 51,1 %; $p < 0,05$). Частота развития стенозирующего атеросклероза более 50 % внутренних сонных артерий существенно не отличалась в зависимости от варианта полиморфизма гена АПФ — у 31,8 % больных с генотипом II, у 31,3 % с генотипом ID и у 31,6 % с генотипом DD. Однако при этом полное отсутствие атеросклеротических бляшек в сонных артериях зафиксировано у гораздо большего количества больных с генотипом II (45,5 %), чем при других вариантах генотипа — у 29,4 % больных с генотипом ID и у 22,4 % больных с генотипом DD. Кроме того, для гомозигот DD по сравнению с гомозиготами II характерно утолщение $\geq 0,9$ мм комплекса интима — медиа общей сонной артерии (соответственно у 59,4 и 0 %; $p < 0,001$). Относительно наличия атеросклеротического стеноза в любой из магистральных артерий шеи также выявлены достоверные различия между больными с генотипом DD — у 68,8 %, а с генотипом II — у 16,7 % ($p < 0,05$). Это позволяет высказать предположение, что при генотипе II имеется меньшая предрасположенность к развитию атеросклеротического поражения сонных артерий, а носительство аллеля D является патогенетическим фактором в отношении формирования атеросклеротического стеноза экстракраниальных сосудов и гипертрофии комплекса интима — медиа общей сонной артерии.

При ранговой оценке силы связи полиморфизма гена АПФ с морфологическими изменениями в экстракраниальных артериях установлена тесная его корреляция с толщиной комплекса интима — медиа общих сонных артерий ($\varphi = 4,86$; $p < 0,001$), умеренной силы связь обнаружена с атеросклеротическими бляшками со стенозом внутренних сон-

Таблица 3

Уровень ангиотензина II в сыворотке крови у больных с острым инсультом в зависимости от полиморфизма гена АПФ, пг/мл

Тип мозгового инсульта	II	ID	DD
Ишемический	$36,6 \pm 6,9$	$51,02 \pm 4,4$	$48,1 \pm 3,2$
Геморрагический	$22,7 \pm 1,9$	$50,8 \pm 5,8$	$50,4 \pm 5,5$
Здоровые лица		$36,2 \pm 3,1$	

Различия между генотипами DD и II статистически значимы для обоих типов мозгового инсульта ($p < 0,01$).

Различия между генотипами DD и ID статистически незначимы для обоих типов мозгового инсульта ($p > 0,05$).

ных артерий ($\varphi = 2,62$; $p < 0,01$), а слабая связь — с атеросклеротическим стенозом бифуркации общих сонных артерий ($\varphi = 1,75$; $p < 0,05$).

Таким образом, наиболее распространенным полиморфным вариантом генотипа гена АПФ был вариант генотипа DD как у больных с ИИ, так и с ГИ. При сопоставлении полученных результатов с данными литературы следует отметить одно из наиболее крупных исследований [4], в котором изучалось распределение генотипов АПФ у 143 здоровых лиц и у 200 больных, перенесших инфаркт миокарда. У здоровых лиц генотип II выявлен в 21,0% случаев, генотип ID — в 67,8%, генотип DD — в 11,2%, у больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, — соответственно 24,0; 57,5 и 18,5%. В крупном метаанализе ($n = 9833$) оценивали влияние полиморфизма I/D на толщину комплекса интима — медиа сонных артерий, которая является важным предиктором атеросклероза сонных артерий. Отмечено, что частота генотипов различна среди разных этнических групп, но общая частота аллеля D была 46,32%. Выявлена также позитивная связь между аллелем D и толщиной комплекса интима — медиа [16]. Среди больных с инсультом носителей генотипа DD существенно больше не только по сравнению со здоровыми лицами, но и с больными с ишемической болезнью сердца. Активность АПФ была статистически значимо выше у носителей генотипа DD по сравнению с больными с другими генотипами. Подтверждает наличие связи между повышенным уровнем активности АПФ и генотипом DD тот факт, что среди больных с ИИ с

повышенным уровнем активности АПФ этот генотип встречается значительно чаще, чем среди больных с нормальным уровнем активности АПФ. У больных с повышенным уровнем активности АПФ чаще наблюдается большая степень тяжести острого инсульта, а также чаще визуализируются немые лакунарные инфаркты при МРТ. Достоверные отличия практически по всем изученным показателям выявлены между больными с генотипом II и генотипами DD и ID. Между генотипами DD и ID отличия не были достоверны.

Результаты исследования позволяют утверждать, что полиморфизм I/D гена АПФ имеет клиническое значение для развития мозгового инсульта и оказывает влияние на тяжесть состояния больных и уровень АД. Наиболее неблагоприятным в этом отношении является монозиготный вариант генотипа DD, а наиболее благоприятным — монозиготный вариант II. Вероятно, это связано с тем, что при генотипе DD наблюдается повышенная активность АПФ, который преобразовывает в организме АТ I в АТ II. Последний является основным кондуктором, обеспечивающим такие эффекты РАС, как формирование и прогрессирование АГ, прогрессирование атеросклеротического процесса, а также оказывает негативное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы, развитие кардио- и цереброваскулярных событий. Это позволяет утверждать, что носительство аллеля D связано с повышением активации РАС и риском ишемических кардио- и цереброваскулярных заболеваний.

Литература

- Багмет А.Д., Шестопал Н.С. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфофункциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертензией // Тер. арх.— 2005.— № 9.— С. 20—23.
- Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей.— М.: Антидор, 2003.— 735 с.
- Березин А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана — нового антагониста рецепторов к ангиотензину II — у пациентов с артериальной гипертензией // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 4 (72).— С. 25—30.
- Беркович О.А., Баженова Е.А., Вахрамеева Н.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // Артериальная гипертензия.— 2008.— Т. 14, № 3.— С. 239—244.
- Савинецкая Г.А., Голубева Ф.Ф., Погода Т.В., Генерозов Э.В. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертензии // Клин. медицина.— 2008.— № 8.— С. 13—17.
- Скворцова В.И., Лимборская С.А., Слонимский П.А. и др. Роль полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии ишемического инсульта в московской популяции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2003.— Т. 103, № 3.— С. 47—51.
- Целуйко В.И., Кравченко Н.А., Ляшенко А.М., Львова А.М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика.— 2002.— Т. 36, № 5.— С. 30—33.
- Chen S., Li G., Zhang W. et al. Ischemia-induced brain damage is enhanced in human renin and angiotensinogen double-transgenic mice // Am. J. Physiol.— Regul Integr. Comp Physiol.— 2009.— Vol. 297, N 5.— P. 1526—1531.
- Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism // Kardiol. Pol.— 2004.— Vol. 61, N 7.— P. 1—10.
- Inaba S., Iwai M., Tomono Y. et al. Exaggeration of focal cerebral ischemia in transgenic mice carrying human Renin and human angiotensinogen genes // Stroke.— 2009.— Vol. 40, N 2.— P. 597—603.
- Matsubara M., Suzuki M., Fujiwara T. et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study // Hypertension.— 2002.— Vol. 20, N 6.— P. 1121—1126.
- McNamara D.M., Holubkov R., Postava L. et al. Pharmacogenetic interaction between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.— 2004.— Vol. 44, N 10.— P. 2019—2026.
- Nui T., Chen X., Xu X. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease // Drugs.— 2002.— Vol. 62.— P. 977—993.
- Odawara M., Matsunuma A., Yamashita K. Mistyping frequency of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and an

- improved method for its avoidance // *Hum. Genet.*— 1997.— Vol. 100.— P. 163—166.
15. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene // *Nucleic Acid Res.*— 1992.— Vol. 20.— P. 1433.
 16. Sayed-Tabatabaei F.A., Houwing-Duistermaat J.H., van Duijn C.M., Witterman C.M. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness // *Stroke.*— 2003.— Vol. 34.— P. 1634—1639.
 17. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A. et al. ACE polymorphism // *Circulation Research.*— 2006.— Vol. 98.— P. 1123—1133.
 18. Sunder-Plassmann G., Kittler H., Eberle C. et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis // *Crit. Care Med.*— 2002.— Vol. 30, N 10.— P. 2236—2241.
 19. Tamaki S., Nakamura Y., Tsujita Y. et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (the Shigaraki Study) // *Hypertension. Res.*— 2002.— Vol. 25, N 6.— P. 843—848.
 20. Tsai C.T., Fallin D., Chiang F.T. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele // *Hypertension.*— 2003.— Vol. 41, N 1.— P. 9—15.
 21. Van Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A. et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2007.— Vol. 78, N 10.— P. 1083—1087.
 22. Zhu X., Chang Y.P., Yan D. et al. Associations between hypertension and genes in the renin-angiotensin system // *Hypertension.*— 2003.— Vol. 41, N 4.— P. 657—664.

О.Є. ДУБЕНКО, С.Л. КОСТЮКОВСЬКИЙ, І.І. ПОДУШКА

Ренін-ангіотензинова система при гострому інсульті

Мета — дослідити роль ренін-ангіотензинової системи (РАС) і поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) в розвитку і перебігу різних типів мозкового інсульту.

Матеріали і методи. Обстежено 232 хворих з гострим інсультом, з них 191 — з ішемічним і 41 — з геморагічним. Проведено молекулярно-генетичну діагностику поліморфізму гена АПФ, визначення активності в сироватці крові АПФ та рівня ангіотензину II.

Результати. У хворих з гострим інсультом найчастішим варіантом генотипу був монозиготний варіант DD — у 46,1 %, найменш частим — монозиготний варіант II — у 14,7 %, гетерозиготний варіант ID займав проміжне положення — у 39,2 %. Відзначено суттєві відмінності між варіантами генотипів DD та II, які пов'язані як з перебігом гострого інсульту, так і зі станом РАС. Варіант генотипу DD є найменш сприятливим та асоціюється з тяжчим перебігом інсульту, вищим рівнем артеріального тиску в дебюті інсульту, що супроводжується вищою активністю АПФ. У хворих — носіїв алеля D також відзначено вищий рівень ангіотензину II в сироватці крові, більш значне атеросклеротичне ураження сонних артерій. Монозиготний варіант генотипу II є найбільш сприятливим, про що свідчить краще відновлення неврологічного дефіциту, менш значний підйом артеріального тиску, що пов'язано з меншою активацією РАС.

Висновки. Поліморфізм гена АПФ має клінічне значення при церебральному інсульті та впливає на перебіг гострого інсульту.

Ключові слова: гострий інсульт, поліморфізм гена ангіотензинперетворювального ферменту, ангіотензин II, ангіотензинперетворювальний фермент.

O.Ye. DUBENKO, S.L. KOSTIUKOVSKII, I.I. PODUSHKA

Renin-angiotensin system in acute stroke

Objective – to research the renin-angiotensin system and polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene significance for course and progress of acute stroke different types.

Methods and subjects. The examination included 232 patients with acute stroke, in 191 had ischemic and 41 – primary intracranial hemorrhage. All patients were genotyped for the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphism by polymerase chain reaction. Angiotensin-converting enzyme activity and angiotensin II level in serum were detected by enzymatic assay.

Results. In acute stroke patients most frequent variant of genotype was DD – in 46.1 %, less frequent – is II – in 14.7 %, heterozygote variant ID – in 39.2 %. Significant differences between DD and II variants of genotype were defined which associated with clinical course of stroke and renin-angiotensin system activity. Genotype DD was the most unfavorable and associated with intense severity of stroke, higher blood pressure at admission that is accompanied by increase angiotensin converting enzyme activity. Patients with who had D-allele demonstrated elevation of serum angiotensin II level and severe carotid artery stenosis. Monozygotic variant genotype II was more favorable and associated with the best neurological function recovery, lower blood pressure that accompanied less renin-angiotensin system activity.

Conclusions. The polymorphism angiotensin-converting enzyme gene is clinically relevant and influences the course of acute stroke.

Key words: acute stroke, angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme.



О.Р. ПУЛИК

Ужгородський національний університет

Аналіз 12-місячного спостереження за пізнавальним процесом пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт

Мета — вивчити стан когнітивних функцій у пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту та провести динамічне спостереження за характером і особливостями його змін протягом року.

Матеріали і методи. На базі судинного неврологічного відділення Ужгородської центральної міської клінічної лікарні проведено клінічне дослідження для вивчення когнітивних функцій пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт. У дослідженні взяли участь 88 хворих. В основну групу ввійшло 44 пацієнти, які перенесли мозковий інсульт, верифікований за допомогою комп'ютерної томографії; в контрольну — 44 пацієнти з діагнозом «гіпертонічна хвороба» без мозкового інсульту в анамнезі. Всім пацієнтам проводили дослідження когнітивних функцій з використанням нейропсихологічних тестів (короткої шкали психічного стану (MMSE), батареї тестів на лобну дисфункцію, таблиць Шульце, тесту 10 слів і тесту малювання годинника) при виписці зі стаціонару після гострого випадку захворювання, через 3, 6, 9 та 12 міс.

Результати. Через рік після перенесеного мозкового інсульту результати тестів у пацієнтів основної групи засвідчили вірогідне когнітивне зниження порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Висновки. Через рік після перенесеного мозкового інсульту когнітивні порушення спостерігаються у більшості пацієнтів.

Ключові слова: інсульт, когнітивні порушення, нейропсихологічні тести.

Деменція згідно з визначенням, наведеним у МКХ-10, — це синдром, при якому спостерігаються порушення низки вищих кіркових функцій (пам'ять, мислення, орієнтація, розуміння, рахунок, здатність до навчання, мова та судження). Найчастішою причиною деменції є хвороба Альцгеймера (ХА). В популяції осіб віком понад 65 років ХА спричиняє 50—60 % діагностованих випадків деменції [13]. Етіологію захворювання на сьогодні не встановлено. Існує припущення, що ХА — це фінальна стадія кількох патологічних процесів. Причинами прогресування деменції в осіб старшої вікової групи можуть бути не лише дегенеративні захворювання головного мозку, а й порушення мозкового кровообігу, зумовлені судинними захворюваннями, хворобами великих та малих судин, цукровим діабетом [1, 4, 6]. Їх об'єднують під однією назвою — судинна деменція (СД).

На початку XXI століття характерною демографічною ознакою більшості розвинених країн є загальне постаріння населення. Щороку кількість осіб віком понад 65 років зростає. Очікується, що в 2030 р. цей показник перевищуватиме 23 % від загальної кількості населення. Вже сьогодні мешканці Європи є старшими порівняно з іншими регіонами світу [14, 22].

На тлі загального постаріння населення планети в країнах Центральної та Східної Європи відзначають зростання кількості осіб із судинними захворюваннями головного мозку та кількості мозкових інсультів (МІ) [5]. Характерні ознаки МІ — висока смертність, груба інвалідизація, тривала непрацездатність і, що надзвичайно важливо, — зниження когнітивних функцій аж до рівня деменції. Захворюваність на МІ в Україні зростає. За інформацією МОЗ України, в 2011 р. зареєстровано

110 753 нових випадки МІ, що на 4326 випадків більше порівняно з 2010 р. Захворюваність на МІ в 2011 р. в Україні становила 295 на 100 тис. населення. В Закарпатській області протягом останніх п'яти років кількість МІ також зростала. В м. Ужгород у 2011 р. зареєстровано 274 випадки МІ (295 на 100 тис. дорослого населення), тоді як у 2005 р. — 232 (250 на 100 тис. дорослого населення). Наведені факти свідчать про те, що проблема МІ перетворилася із суто медичної на соціально-економічну [2, 3, 7, 9].

За даними різних авторів, явища деменції після перенесеного МІ спостерігають у 28—31 % хворих [3, 8, 12, 17]. Когнітивні порушення (КП), які виникають у пацієнта після перенесеного МІ, мають різний ступінь вираження. Триває дискусія щодо причин їх виникнення. Деякі дослідники вважають, що КП — це наслідок існування до МІ когнітивного зниження [10]. Інші — що саме МІ їх спричиняє [19—21]. КП, виявлені у пацієнта, який переніс МІ, незалежно від ступеня їх вираження, об'єднують однією назвою — післяінсультна когнітивна неспроможність (ПІКН). Протягом відновного періоду характер та вираженість ПІКН змінюється. При вивченні деменції особливу увагу в дослідженнях приділяють групі пацієнтів з лагідними когнітивними порушеннями, переддементними формами. Тривалий час їх інтенсивно вивчали при дослідженні ХА, проводили пошук маркерів виникнення ХА [1, 11, 15]. Подібні дослідження виконують для вивчення когнітивних порушень судинного генезу (КПСГ). Запропоновано навіть назву — лагідні судинні когнітивні порушення (ЛСКП). Наводяться дані про оборотність патологічних симптомів та відновлення когнітивних функцій у пацієнтів цієї групи [16, 19]. Для вивчення характеру і динаміки змін когнітивних функцій після перенесеного МІ нами проведено дослідження.

Мета дослідження — вивчити стан когнітивних функцій у пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту та провести динамічне спостереження за характером і особливостями його змін протягом року.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі відділення судинної неврології Ужгородської центральної міської клінічної лікарні. Критеріями залучення хворих у дослідження були: вік від 40 до 60 років (вік, коли у пацієнтів вірогідність когнітивного дефіциту є найменшою); МІ, верифікований за допомогою комп'ютерної томографії (КТ); мінімальний неврологічний дефіцит, який давав змогу проводити нейропсихологічне тестування; проживання в м. Ужгород. Критерієм виключення була наявність іншого захворювання, яке могло б призвести до когнітивного зниження.

У дослідженні взяли участь 88 пацієнтів. До основної групи ввійшли 44 пацієнти, які перенесли

МІ (22 чоловіки та 22 жінки), до контрольної — 44 пацієнти, які перебували під спостереженням невролога, мали ознаки артеріальної гіпертензії, але не мали в анамнезі МІ (22 чоловіки та 22 жінки). Середній вік хворих основної групи становив $(54,4 \pm 4,1)$ року, контрольної групи — $(50,4 \pm 5,2)$ року. Середній вік чоловіків в основній групі — $(54,8 \pm 4,5)$ року, жінок — $(55,1 \pm 3,8)$ року, в контрольній групі відповідно $(50,7 \pm 5,1)$ та $(49,9 \pm 5,2)$ року.

Для уточнення інтелектуального рівня пацієнтів перед проведенням нейропсихологічного тестування оцінено інтелектуальний рівень груп. З огляду на те, що для отримання середньої освіти термін навчання становить 11 років, для отримання спеціальної освіти — 13 років, а для здобуття вищої освіти — 15 років, в основній групі на одного пацієнта припадало в середньому 12,6 року навчання. Контрольну групу було підібрано за рівнем інтелекту, який становив у середньому 12,4 року.

Для дослідження когнітивних функцій нами обрано такі нейропсихологічні тести: коротка шкала психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), батарея тестів на лобну дисфункцію (Frontal Assessment Battery — FAB), експериментально-психологічне завдання із заповнення таблиць Шульте, тест 10 слів за методикою О.Р. Лурії і тест малювання годинника. Когнітивні функції в основній групі досліджували при виписці хворих зі стаціонару після проведеного лікування з приводу МІ (на 12—16-ту добу), через 3, 6, 9 і 12 міс після перенесеного МІ.

В контрольній групі когнітивні функції вивчали за тими самими тестами.

Усі розрахунки проводили з використанням пакета статистичних програм StatSoft Statistica v.6.0, для оцінки вірогідності відмінностей використовували t-критерій Стьюдента.

Результати та обговорення

Відбір хворих до основної групи проводили у відділенні судинної неврології. Всіх пацієнтів оглядав невролог, уточнювали анамнез хвороби, проводили клінічний огляд, аналіз даних лабораторного обстеження. Верифікацію МІ здійснювали за допомогою КТ головного мозку. Інформацію про когнітивний дефіцит до захворювання збирали у родичів або близьких хворого.

У 40 (91 %) хворих діагностовано ішемічний інсульт, у 4 (9 %) — крововилив у паренхіму головного мозку (інсульт-гематома). За даними КТ, при ураженні лівої півкулі у 6 (13,6 %) хворих спостерігали ураження скроневої частки, з них у 2 випадках — на межі між скроневою та потиличною частками, у 4 (9 %) хворих — потиличної частки, в 1 випадку на межі між потиличною і тім'яною частками, у 5 (11,4 %) хворих — тім'яної частки, ще у 5 (11,4 %) — підкіркових структур. При ураженні правої півкулі у

2 (4,5 %) хворих спостерігали ураження лобної частки, в 1 випадку — на межі між лобною та скроневою частками, у 5 (11,4 %) хворих — скроневої частки, в 1 випадку — на межі між скроневою та потиличною частками, у 1 (2,3 %) хворого — потиличної частки, у 1 (2,3 %) — тім'яної частки та у 10 (22,7 %) хворих — підкіркових структур. У 5 (11,4 %) хворих порушення кровообігу сталося в басейні хребтової артерії: у 2 хворих вогнище ішемії розташоване в півкулях мозочка (в одного — у правій півкулі, а в іншого — у лівій), у 3 — у стовбурі мозку. Три (75 %) інсульт-гематоми розташовані в лівій півкулі великого мозку, 1 (25 %) — у правій.

Аналіз отриманих результатів через 12—16 днів після перенесеного МІ засвідчив, що КП різного ступеня вираженості має більшість хворих. За шкалою MMSE ознаки ПІКН виявлено у 91 % пацієнтів після МІ, у контрольній групі — у 23 %. За допомогою тестів FAB виявили ПІКН у 79 % пацієнтів в основній групі. За таблицями Шульте зниження розумової працездатності спостерігали в усіх хворих.

Тест малювання годинника в межах норми виконали лише 11 % пацієнтів. У контрольній групі КП, за результатами відповідних тестів, мали 43, 50 та 14 % пацієнтів. Визначення кількості слів, які пацієнти могли відтворити після першого читання за тестом 10 слів О.Р. Лурії, виявило, що відтворити 5 слів і більше змогли з першого разу лише 2 (5 %) хворих, у решти мали місце ознаки ПІКН. У контрольній групі КП згідно з тестом О.Р. Лурії мали 23 % пацієнтів.

Вважали, що пацієнти не мають КП лише тоді, коли за шкалою MMSE вони набирали 28—30 балів, при виконанні тестів FAB — 17—18 балів, заповнювали таблиці Шульте за 30—40 с (9—10 балів), за тестом О.Р. Лурії могли після першого читання відтворити 5—10 слів, за тестом малювання годинника набирали 8—10 балів (рис. 1).

При виписці вважали, що пацієнти мали ознаки деменції, якщо за шкалою MMSE вони набрали 23 бали і менше (рис. 2). Обстеження за допомогою FAB дало змогу виявити хворих з деменцією лобного

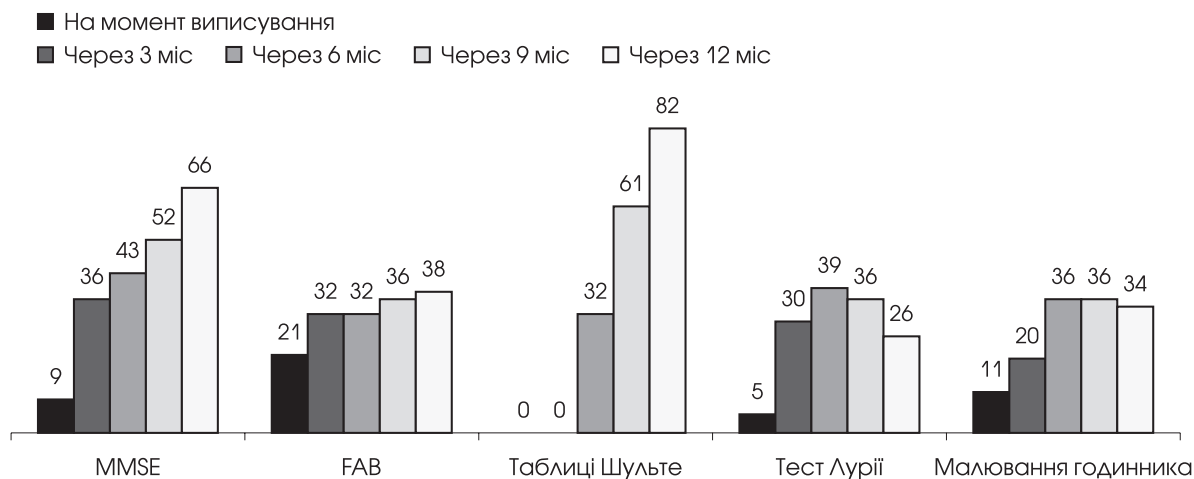


Рис. 1. Кількість хворих без ознак когнітивних порушень у динаміці після лікування з приводу МІ, %

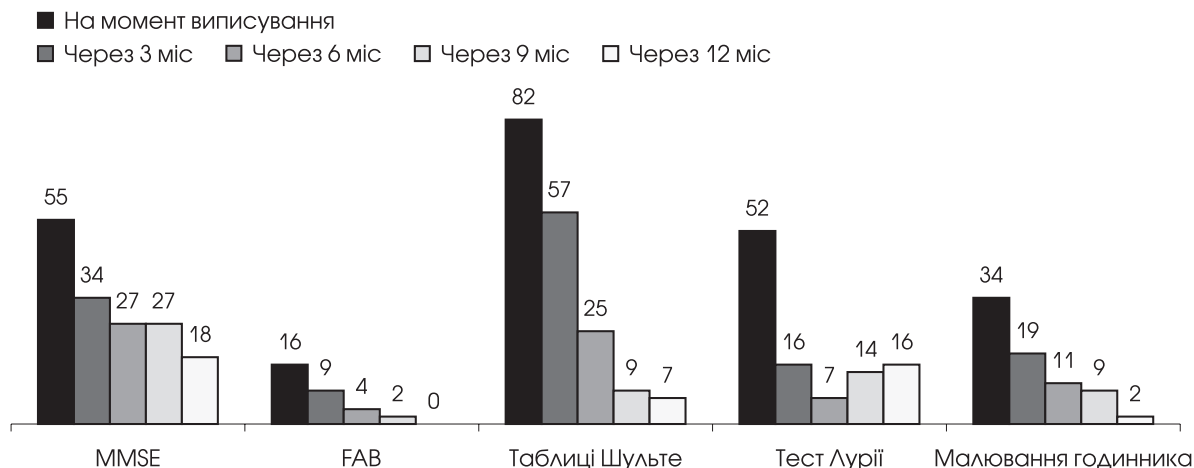


Рис. 2. Кількість хворих з ознаками деменції у динаміці після лікування з приводу МІ, %

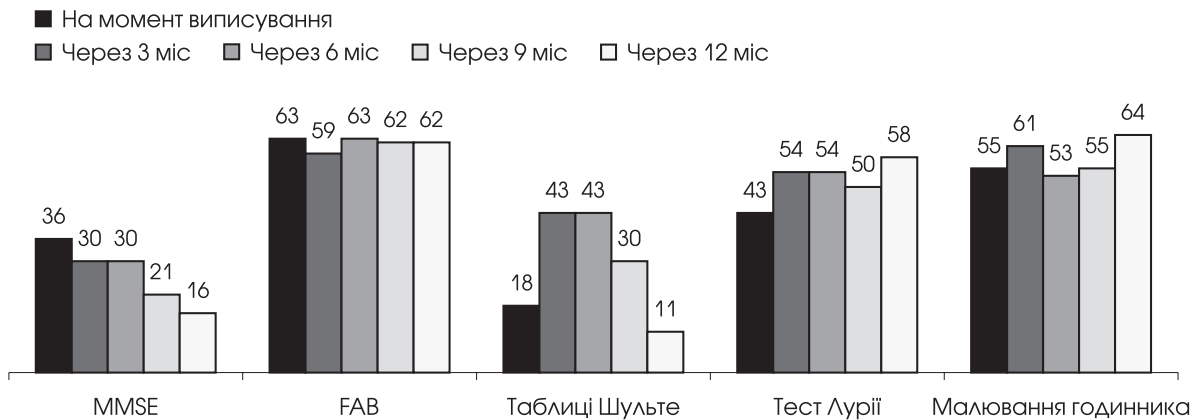


Рис. 3. Кількість пацієнтів з ознаками ЛСКП у динаміці після лікування з приводу МІ, %

типу (11 балів і менше). До пацієнтів з ознаками деменції також віднесено тих, хто не зміг заповнити таблиці Шульте менш ніж за 60 с або взагалі не впорався із завданням, за тестом 10 слів О.Р. Лурії — тих, хто з першого разу не зміг відтворити більше 2 слів, а за тестом малювання годинника — тих, хто неправильно розташував цифри на циферблаті або повністю не впорався із завданням (6 балів і менше).

Осіб, які посідали проміжне місце між пацієнтами без ознак когнітивного дефіциту і тими, в яких діагностовано ознаки деменції (за тестом MMSE — 24—27 балів, за FAB — 12—16 балів, за експериментально-психологічним завданням на час із заповнення таблиць Шульте — 41—60 с, за тестом 10 слів О.Р. Лурії — відтворення з першого разу 3—4 слів, а за тестом малювання годинника — 7—8 балів), віднесено до групи ЛСКП. За тестами FAB, 10 слів і малювання годинника більш як половина пацієнтів мали ознаки ЛСКП (рис. 3).

Проведене дослідження когнітивного статусу через 3, 6, 9 та 12 міс дало змогу вирахувати середній показник для кожного тесту (таблиця).

Згідно з отриманими даними, протягом перших 6 міс середній показник за всіма нейропсихологічними тестами був в основній групі вірогідно нижчим, ніж у контрольній. Починаючи з 9-го місяця, значення середнього показника когнітивного статусу в основній групі було нижчим, ніж у контрольній, але відмінність з контрольною групою була вірогідною лише за чотирма тестами: MMSE, FAB, 10 слів та малювання годинника. Аналіз отриманих даних протягом усього періоду спостереження виявив, що кількісні зміни відбувалися переважно у пацієнтів з ознаками деменції (їхня кількість зменшувалася) та у пацієнтів без ознак когнітивного дефіциту (їхня кількість збільшувалася), водночас кількість пацієнтів з ознаками ЛСКП зберігалася сталою — 60 % від загальної кількості пацієнтів. Результати нейропсихологічного тестування за допомогою батареї тестів на лобну дисфункцію були показово стабільними протягом усього періоду спостереження. Цей факт свідчить про виняткову чутливість зазначеного тесту до КПСГ. За результатами тестів 10 слів О.Р. Лурії та малювання годинника кількість пацієнтів з ЛСКП стано-

Таблиця

Середні значення когнітивного статусу за даними нейропсихологічного тестування хворих основної та контрольної груп

Тест	На момент виписування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 9 міс	Через 12 міс	Контрольна група
MMSE, бали	22,8 ± 0,5*	24,5 ± 0,6*	25,5 ± 0,5*	26,2 ± 0,5*	27,1 ± 0,4*	28,6 ± 0,7
FAB, бали	13,5 ± 0,3*	14,7 ± 0,3*	15,1 ± 0,3*	15,6 ± 0,2*	16,0 ± 0,2**	16,8 ± 0,4
Таблиці Шульте, бали	6,3 ± 0,3*	7,2 ± 0,4*	7,8 ± 0,3*	8,1 ± 0,3	8,3 ± 0,3	8,6 ± 0,2
Таблиці Шульте, с	81,3 ± 2,1*	62,4 ± 2,0*	49,7 ± 1,8*	43,5 ± 1,6	42,3 ± 1,6	38,6 ± 0,9
Тест Лурії, кількість слів	2,8 ± 0,1*	3,9 ± 0,1*	4,3 ± 0,1*	4,1 ± 0,1*	3,9 ± 0,1**	5,4 ± 0,1
Малювання годинника, бали	2,2 ± 0,3*	4,3 ± 0,2*	6,6 ± 0,2*	7,9 ± 0,2*	8,2 ± 0,2**	9,0 ± 0,2

Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

вила 50—60 %, хоча дані не мали стабільного характеру.

За даними субтестів MMSE, у пацієнтів після перенесеного МІ найбільш уражалися вербальна пам'ять та довільна увага (рис. 4). Це підтвердило і дослідження вербальної пам'яті за допомогою тесту 10 слів О.Р. Лурії та розумової працездатності при виконанні експериментально-психологічного завдання на час із заповнення таблиць Шульте.

Відновлення когнітивних функцій у пацієнтів після перенесеного МІ спостерігали протягом усього відновного періоду, але відбувалося воно неодноразово. Протягом перших 3 міс пам'ять, функція якої у пацієнтів при виписці зі стаціонару після перенесеного МІ збереглася лише на 50 %, поліпшилася на 3 %, довільна увага — на 14 %, сприйняття — на 10 %. Протягом другого триместру стан сприйняття залишався незмінним, увага поліпшилася на 8 %, а

пам'ять — на 10 %. Другий триместр зазвичай — це період активного лікування пацієнтів після перенесеного МІ, наслідком чого є поліпшення пам'яті, уваги та сприйняття у третьому триместрі, натомість у третьому та четвертому триместрах активність лікувального процесу зменшується, що, можливо, і спричинило погіршення пам'яті. Порушення пам'яті протягом останнього триместру дослідження підтвердили і результати тесту 10 слів О.Р. Лурії, які виявили зменшення кількості пацієнтів без ознак КП протягом останнього триместру (рис. 5).

Починаючи з другого півріччя, згідно з результатами тесту 10 слів О.Р. Лурії, знижується темп відновлення когнітивних функцій. У четвертому триместрі зниження відбувається також за результатами тесту малювання годинника, що може свідчити про порушення у пацієнтів після перенесеного МІ предметно-просторового мислення та

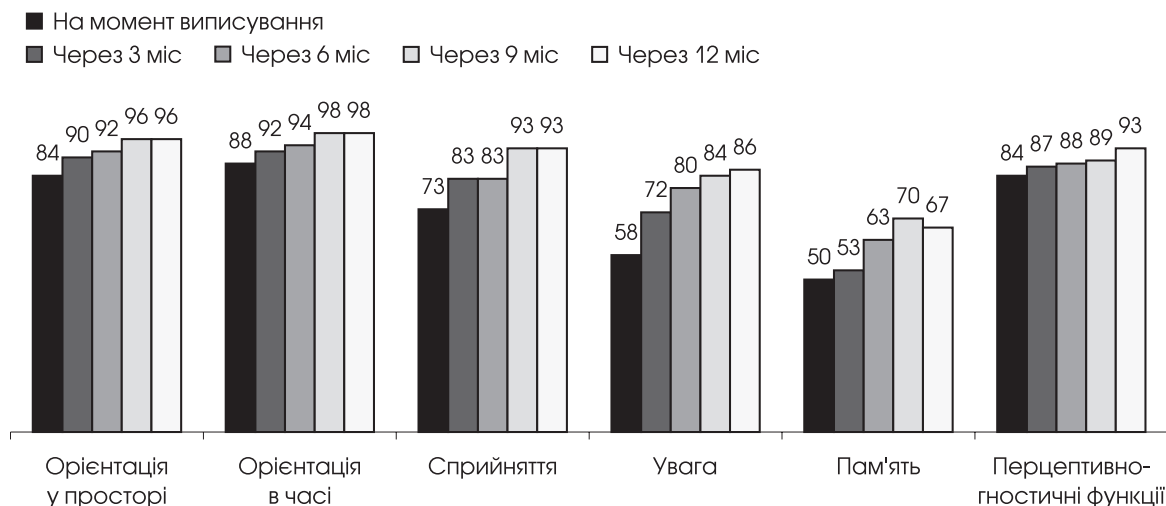


Рис. 4. Середні результати субтестів MMSE у пацієнтів у динаміці після лікування з приводу МІ, бали

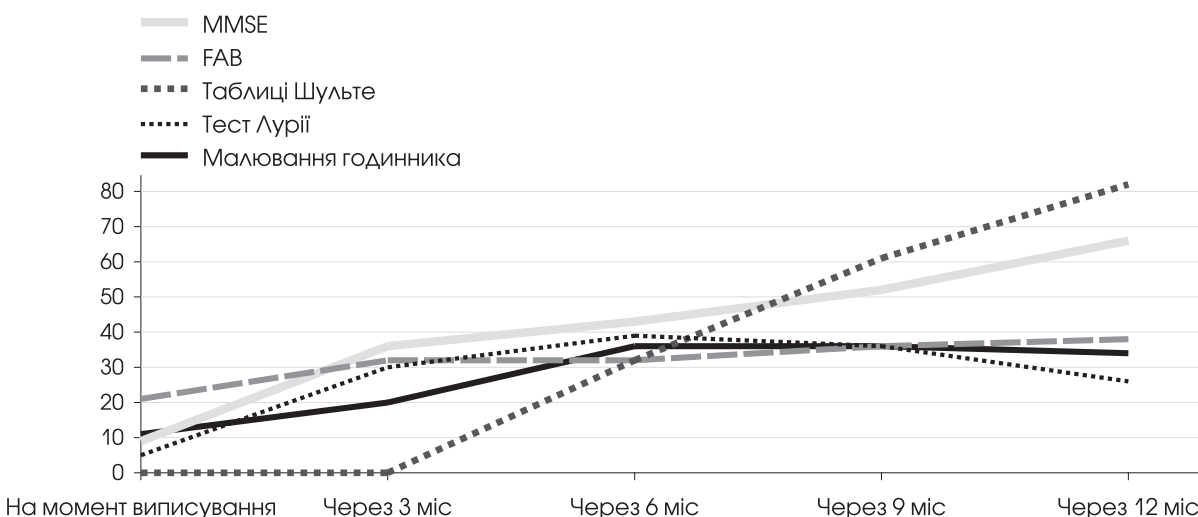


Рис. 5. Кількість хворих без ознак когнітивних порушень у динаміці після лікування з приводу МІ, %

конструктивного праксису. Результати дослідження когнітивних функцій у пацієнтів основної групи за допомогою FAV виявили, що протягом другого півріччя кількість пацієнтів без ознак КП зростає лише на 6 %. Аналіз субтестів FAV показав, що відбувалося це переважно за рахунок порушення асоціативного мислення.

Висновки

Когнітивний статус у пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, протягом усього відновного періоду має змінний характер.

Через рік після перенесеного мозкового інсульту когнітивні порушення є у більшості пацієнтів, про що свідчать результати чотирьох нейроп-

сихологічних тестів, які вірогідно нижчі за такі контрольної групи.

Протягом усього періоду спостереження частка пацієнтів з ознаками лагідних судинних когнітивних порушень є високою, що свідчить про значний резерв для відновлення когнітивних функцій у разі правильної корекції відновного лікування.

Згідно з результатами субтестів нейропсихологічного тестування, у пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту найбільше страждають вербальна пам'ять (зменшення на 50 %) та довільна увага (зменшення на 42 %).

Для післяінсультної когнітивної неспроможності характерне порушення конструктивного праксису та асоціативного мислення.

Література

1. Бачинская Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений // *НейроNEWS: психоневрология и нейропсихиатрия.*— 2010.— № 2/1.— С. 12—17.
2. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // *Міжнар. неврол. журн.*— 2006.— № 3970.— С. 9—13.
3. Левин О.С., Дударова М.А., Усольцева Н.И. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // *Рос. мед. журн.*— 2009.— № 4.— С. 20—24.
4. Маньковский М.Б., Бачинская Н.Ю. и др. Синдром умеренных когнитивных нарушений (mild cognitive impairment) у лиц старшего возраста // *Укр. неврол. журн.*— 2006.— № 1.— С. 47—53.
5. Міщенко Т.С. Судинні захворювання головного мозку: ситуація в світі та в Україні // *Терапія.*— 2009.— № 12 (42).— С. 5—7.
6. Пашковський В.М., Іванюк О.П. та ін. Динаміка когнітивних функцій у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію при застосуванні корведилолу та Краталу // *Укр. неврол. журн.*— 2007.— № 3.— С. 49—52.
7. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертонией.— Красноярск, 2007.— 104 с.
8. Пулик О.Р. До питання причини постінсультних когнітивних порушень // *Укр. неврол. журн.*— 2010.— № 3.— С. 108—111.
9. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей.— М.: МЕДпресс-информ, 2010.— 272 с.
10. Barba R., del Mar Morin M., Rodriguez-Romero R. Pre-stroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.*— 2001.— Vol. 11.— P. 216—224.
11. Frisoni G.B., Galluzzi S., Bresciani L. et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome // *J. Neurol.*— 2002.— Vol. 249.— P. 1423—1432.
12. Leys D., Henon H., Pasquier F. The role of cerebral infarcts in vascular dementia // *Research and Practice in Alzheimer's Disease.*— 2001.— Vol. 5.— P. 8—12.
13. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet.*— Neurology.— 2003.— Vol. 2.— P. 89—98.
14. Opala G. Choroby układu nerwowego w świetle prognoz demograficznych // *Wiadomosci lekarskie.*— 2010.— Vol. 2.— P. 139.
15. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: current research and clinical implication // *Semin. Neurol.*— 2007.— Vol. 27.— P. 22—31.
16. Petri M., Naqibuddin M., Carson K.A. et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.*— 2010.— Vol. 37.— P. 2032—2038.
17. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W. et al. Cognitive function after stroke: a one-year follow-up study // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*— 2004.— Vol. 18.— P. 138—144.
18. Rockwood K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia // *J. Neurol. Sci.*— 2002.— Vol. 15.— P. 23—27.
19. Selnes O.A., Royall R.M., Grega M.A. et al. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? // *Arch. Neurol.*— 2001.— Vol. 58.— P. 598—604.
20. Tatemichi T.K., Desmond D.V., Moroney J.T. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology.*— 2000.— Vol. 54.— P. 1124—1131.
21. Voisin T., De Fenevols R.A., Le Traon P.A., Larrue V. Cognitive impairment after first lacunar stroke: clinical features and risk factors // *Cerebrovasc. Dis.*— 2002.— Vol. 13, suppl. 3.— P. 69.
22. Wielgosz A. Choroby układu krążenia — troska globalna // *Wiadomosci lekarskie.*— 2010.— Vol. 2.— P. 139.

А.Р. ПУЛЫК

Аналіз 12-місячного спостереження за пізнавальним процесом у пацієнтів, перенесених мозковою інсультом

Цель — дослідити стан когнітивних функцій у пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту та провести динамічне спостереження за характером і особливостями їх змін на протязі року.

Матеріали і методи. На базі відділення судинної неврології Ужгородської центральної міської клінічної лікарни проведено клінічне дослідження по вивченню когнітивного статусу у хворих, перенесених мозковою інсультом. В дослідженні взяли участь 88 хворих. В основну групу вошли 44 хворих, які перенесли мозковий інсульт, верифікований при допомозі комп'ютерної томографії, в контрольну — 44 пацієнта з діагнозом «гіпертонічна хвороба», у яких в анамнезі не було моз-

гового інсульту. Всім пацієнтам проводили дослідження когнітивного статусу при допомозі нейропсихологічних тестів (краткой шкалы психологічного стану (MMSE), батареї тестів на лобну дисфункцію, спеціального експериментально-психологічного завдання по заповненню таблиц Шульте, теста 10 слів і теста малювання годин) при виписці із стаціонару після гострого випадку захворювання, через 3, 6, 9 і 12 міс.

Результати. Спустя рік після перенесеного мозгового інсульту у пацієнтів основної групи результати чотирьох тестів показали достовірне зниження когнітивного статусу по порівнянню з більшими контрольної групи.

Висновки. Через рік після перенесеного мозгового інсульту когнітивні порушення мають місце у більшості пацієнтів.

Ключеві слова: інсульт, когнітивні порушення, нейропсихологічні тести.

O.R. PULYK

Analysis of twelve-month monitoring of cognitive functioning in patients after stroke

Objective – to study cognitive function and follow during twenty months, the dynamics of changes and nature of severity of cognitive deficits in patients after stroke.

Methods and subjects. On the basis of Vascular Neurology Department of the City of Uzhgorod Central Hospital a clinical study on cognitive functioning in patients after stroke was performed. The study involved 88 patients divided in two groups of 44 persons each. The study group included patients who suffered stroke with minimal neurologic deficit verified by CT imaging. The control group consisted of patients with hypertension without history of stroke. The examination of cognitive functions was performed using neuropsychological tests (mini mental state examination, the battery of tests of frontal dysfunction, a special task of completing the Schulte's tables, 10-word test and clock drawing test) in three stages: at discharge from hospital, in three, six, nine and twelve months after stroke.

Results. In a year following the stroke the results of four tests in the study group patients demonstrated significant cognitive decline compared with the control group.

Conclusions. Cognitive impairment was detected in most patients in a year following the stroke.

Key words: stroke, cognitive impairment, neuropsychological tests.



А.В. КУБАШКО, Л.М. ОВСЯННИКОВА,
С.М. АЛЬОХІНА, С.А. ЧУМАК, О.В. НОСАЧ,
К.М. ЛОГАНОВСЬКИЙ, А.А. ЧУМАК

ДУ «Національний науковий центр радіаційної
медицини НАМН України», Київ

Особливості біохімічних змін при демієлінізуювальних та судинних захворюваннях головного мозку в осіб, опромінених унаслідок Чорнобильської катастрофи

Мета — оцінити стан систем окисного гомеостазу та виявити зміни в енергетичному обміні в осіб, опромінених унаслідок Чорнобильської катастрофи, з демієлінізуювальною та судинною патологією головного мозку у віддалений період.

Матеріали і методи. Проаналізовано біохімічні параметри окисного гомеостазу та енергетичного обміну в 112 хворих (середній вік $(50,68 \pm 1,14)$ року) з демієлінізуювальною та судинною патологією головного мозку. З них 56 пацієнтів були опромінені у дозі $(0,53 \pm 0,10)$ Гр під час ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Диференціацію захворювань та формування груп досліджень проводили на підставі результатів загальноклінічних, інструментальних та лабораторних досліджень з урахуванням наявності в анамнезі контакту з іонізуювальним випромінюванням.

Результати. Хронічні захворювання головного мозку демієлінізуювального та судинного генезу без впливу іонізуювального випромінювання в анамнезі відрізняються за активацією процесів ліпопероксидації, білковою деградацією та каталазою активністю. Наявність впливу іонізуювального випромінювання в анамнезі демієлінізуювальної патології супроводжувалася збільшенням рівня карбонільних ліпідів та церулоплазміну. В опромінених хворих із судинною патологією пригнічувалася активність каталази на тлі підвищення рівня пірувату.

Висновки. Наявність дозового навантаження в патогенезі демієлінізуювальних та судинних захворювань головного мозку, які супроводжуються порушеннями каталазою активності та енергозалежних процесів, можна розглядати як один із патогенетичних чинників посилення гомеостатичних порушень, що створює патобіохімічне підґрунтя для погіршення перебігу цих захворювань.

Ключові слова: окисний стрес, демієлінізуювальна та судинна патологія головного мозку, Чорнобильська катастрофа.

Хвороби центральної нервової системи (ЦНС) непухлинних форм у структурі загальної захворюваності ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС становлять велику частку [4, 19]. Останніми роками опубліковано праці, в яких зазначається погіршення перебігу згаданих типів захворювань ЦНС залежно від отриманої дози опромінювання. Так, показано, що радіаційно-асоційовані ефекти у дорослих виявляються при дозах, більших за $0,15\text{—}0,25$ МЗв, а дозо-залежні нейрофізіологічні та нейропсихологічні відхилення — після опромінювання у дозах понад $0,3$ МЗв

[3], причому ризик розвитку цих захворювань вищий в опромінених у дозах $0,5\text{—}1,0$ Гр порівняно з опроміненими у дозах, менших за $0,1$ Гр [1, 18].

Відомо, що окисний стрес (ОС) — це один із ключових механізмів реалізації радіоіндукованих стрес-реакцій, інтенсивність і тривалість якого може зумовити ступінь функціональних та структурних порушень на всіх рівнях біоорганізації живого організму. Із цих позицій ЦНС можна вважати однією з найбільш вразливих щодо дії механізмів вільнорадикального окиснення (ВРО) завдяки значно-

му споживанню кисню, насиченості нейрональних мембран поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК), відносно низькому рівню антиоксидантів при високій концентрації металів, які каталізують утворення вільних радикалів (ВР), та великій кількості чутливих незрілих клітин [31].

При ОС спостерігаються глибокі порушення метаболічних процесів у ЦНС, які супроводжуються загибеллю нейронів. Показано, що наслідками перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) нейрональних мембран є утворення геномо- та цитотоксичних сполук — гідропероксидів ліпідів та більш стабільних карбонільних продуктів ПОЛ — *n*-алкеналів, 2-алкеналів, 2,4-алкандієнів, алкантрієнів, α -гідроксиалкеналів, гідропероксиалкєнів, малонового діальдегіду. Більшість цих продуктів взаємодіють з нуклеїновими кислотами та білковими молекулами, окиснюючи аміо-, сульфгідрильні групи та ініціюють процеси нітрозилування та нітрування [34]. Гідроксилрадикал та пероксинітрил модифікують тирозинкіназу (ключову ланку нейротрофіки), Na^+/K^+ -АТФазу, ксантиндегідрогеназу, супероксиддисмутазу (СОД), глутаматдекарбоксилазу та інші ферменти, які беруть участь в утилізації глутамату в астроглії [42]. Окисна модифікація нуклеїнових кислот ДНК спричиняє синтез мутантних форм білків мозкової тканини, які акумулюються у ретикулумі, що супроводжується загибеллю олігодендроцитів [39].

Крім того, реактивні форми кисню (РФК) — пероксинітрил та гідроксилрадикал — модифікують антиапоптотичні білки (bcl-2 та ін.), що призводить до зниження їхньої активності, а надлишок NO-радикала посилює синтез проапоптотичних білків (FAS та APO-1), що описано при нейродегенеративних захворюваннях [43]. У підтримці запального процесу при цих захворюваннях основна роль відводиться РФК як ключовим чинникам експресії прозапальних цитокінів (IL-1 β , ФНП- α , HIF-1) і факторів транскрипції (NF- κ B, JNK, AP-1), які ще більше посилюють утворення РФК опосередковано через активацію прооксидантних ферментів [41].

Наявність ОС створює умови для розвитку патогенетичних перетворень у головному мозку з переходом на тканинний та організмний рівень. Так, захворювання головного мозку, пов'язані з гіпоксією, характеризуються зниженням інтенсивності тканинного дихання, накопиченням коферментів у відновленому стані та недоокиснених продуктів метаболізму. Для мозкової тканини це досить небезпечно, оскільки саме аеробне дихання є основним джерелом енергії. Пригнічення тканинного дихання призводить до посилення генерації РФК, розбалансування окисного фосфорилування, порушення іонного транспорту, зокрема кальцію та ацидозу. Це свідчить про значний внесок ОС у розвиток симптоматики при ішемічному пошкодженні тканин мозку [44]. Останнім часом опубліковано праці, в яких

приділяється значна увага ролі ОС у розвитку аутоімунних захворювань головного мозку, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз (РС), а також тих, які пов'язані з процесами вікової інволюції та демієлінізації [33].

При дії іонізуючого випромінювання пошкодження головного мозку має багатофакторний патогенез з розвитком дисметаболических, імунопатологічних і дисциркуляторних порушень. Їхнє виникнення на ґрунті тривалих гомеостатичних змін свідчить про функціонування механізмів, безпосередньо ініційованих радіаційним впливом, інтенсивність і тривалість якого може виявитися потенційним чинником посилення тяжкості патологічного процесу, насамперед, у системах, найбільш чутливих до його дії [24]. В цьому сенсі порушення про-/антиоксидантної рівноваги з накопиченням стабільних цитотоксичних інтермедіатів, що призводить до напруження та поступового вичерпання антиоксидативних резервів, — один з провідних чинників погіршення перебігу захворювань в опроміненних осіб, зокрема, ЦНС [25].

Мета роботи — оцінити стан систем окисного гомеостазу та виявити зміни в енергетичному обміні в осіб, опроміненних унаслідок Чорнобильської катастрофи, з демієлінізувальною та судинною патологією головного мозку у віддалений період.

Матеріали і методи

Проаналізовано біохімічні параметри окисного гомеостазу та енергетичного обміну у 112 хворих з демієлінізувальною та судинною патологією, які проходили лікування у відділенні психоневрології Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН України. Обстежені розподілені на чотири групи залежно від типу захворювань нервової системи та наявності в анамнезі впливу радіаційного випромінювання. До 1-ї групи увійшли 28 пацієнтів (8 чоловіків та 20 жінок, середній вік — $40,25 \pm 2,12$ року), хворих на РС, до 2-ї — 28 пацієнтів (22 чоловіки та 6 жінок, середній вік — $52,89 \pm 2,15$ року) із судинними захворюваннями. Пацієнти обох груп не мали в анамнезі контакту з іонізуючим випромінюванням. До 3-ї групи увійшли 7 пацієнтів — мешканців контамінованих територій (2 чоловіки та 5 жінок, середній вік — $43,43 \pm 5,53$ року), хворі на РС. Мала кількість опромінених пацієнтів з цієї нозологією зумовлена високим ступенем інвалідизації, що суттєво знижує тривалість життя у цієї категорії постраждалих. 4-ту групу становили 49 пацієнтів (36 чоловіків та 13 жінок, середній вік — $56,65 \pm 1,03$ року), з дозовим навантаженням ($0,53 \pm 0,10$) Гр.

До контрольної групи увійшли 25 практично здорових осіб (18 чоловіків та 7 жінок, середній вік — $30,12 \pm 1,74$ року), які не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і не мешкали на контрольованих територіях. Вікові розбіжності між

контрольною та дослідною групами не враховували, оскільки показники окисного гомеостазу у здорової людини до 60 років не змінюються залежно від віку [2]. Формування дослідних та контрольної групи проводили відповідно до вимог Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC) [12].

Для оцінки стану ПОЛ визначали рівень сполук з подвійними ізольованими зв'язками (СІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), оксодієнових кон'югатів (ОДК) з використанням методичних підходів І.А. Волчегорського та співавт. [8], та продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), за методом В.П. Гаврилова та співавт. [10]. Інтенсивність процесів окиснювальних модифікацій білків у сироватці крові оцінювали за рівнем 2,4-динітрофенілгідразонів (ДНФГ), які вимірюються при довжині хвилі 370 та 430 нм, за методом R.L. Levine та співавт. у модифікації Е.Е. Дубініної та співавт. [14]. Для оцінки стану ферментної ланки антиоксидантної системи (АОС) в еритроцитах крові визначали активність Zn/Cu/СОД (КФ 1.15.1.1) за методом Н.Р. Misra, I. Fridovich [38] та КАТ-Е (КФ 1.11.1.6) — за методом М.А. Корольок та співавт. [17]. Фактор антиоксидантного стану (ФАОС) розраховували за С. Чевари та співавт. [26]. Вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові визначали за методом Т.Т. Zimmerman у модифікації С.В. Бестужевої [5].

Для характеристики ендогенної інтоксикації організму визначали сполуки із середньою та низькою молекулярною масою — олігопептиди (ОП) і тирозинзалежні пептиди (ТЗП) [9].

Інтенсивність енергетичного обміну оцінювали за рівнем лактату методом J. Strom у модифікації І.С. Балаховського та Ю.В. Наточина, пірувату — за методом Умбрайт [11]. Активність Na^+/K^+ -АТФази

визначали з використанням методичних підходів Ю.І. Вагнера [7].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою статистичного пакета Statistica 7.0. Здійснювали описовий аналіз кожної вибірки з розрахунком середнього значення (M) та стандартної похибки (m). Для порівняльного аналізу двох незалежних вибірок використовували U-тест Манна — Уїтні [6].

Результати та обговорення

Аналіз процесів

окисної деструкції ліпідів і білків

При проведенні порівняльного аналізу показників ПОЛ у групі неопромінених хворих із судинною патологією та контрольній не виявлено ознак активації цих процесів. Проте у групі неопромінених з демієлінізувальною патологією рівні ДК та ОДК були вищими щодо контролю у 1,41 разу ($p = 0,044$) та у 1,83 разу ($p = 0,032$) відповідно (табл. 1). Виявлені порушення у цій категорії хворих цілком відповідають загальноприйнятим уявленням про патобіохімічні механізми, які супроводжують цю патологію, оскільки вважається, що демієлінізувальні захворювання ЦНС, зокрема РС, супроводжуються надмірною активацією ПОЛ, зокрема в мієліні. Це сприяє поступовому його руйнуванню та розвитку характерної для цього захворювання симптоматики [21].

При порівнянні неопромінених пацієнтів з різними нозологічними формами (демієлінізацією та судинними розладами) виявлено певні розбіжності у вмісті проміжних та вторинних продуктів ПОЛ. Так, рівень ОДК у 1-й групі перевищував показник у 2-й групі в 1,77 разу ($p = 0,014$). Але, незважаючи на те, що рівень ТБК-АП був достовірно вищим у

Т а б л и ц я 1

Вміст первинних та проміжних продуктів окисної модифікації ліпідів у крові хворих із судинною та демієлінізувальною патологією нервової системи із впливом іонізуювального випромінювання в анамнезі та без нього

Група	Продукти ліпопероксидації, од. опт. густ./мл			ТБК- АП, нмоль/мл
	СІПЗ	ДК	ОДК	
Контрольна	1,98 ± 0,11 (n = 18)	0,96 ± 0,08 (n = 18)	0,54 ± 0,05 (n = 18)	3,61 ± 0,31 (n = 26)
Без опромінення				
1-ша (з демієлінізувальною патологією)	1,89 ± 0,13 (n = 24)	1,35 ± 0,05 ^к (n = 24)	0,99 ± 0,14 ^к (n = 24)	3,07 ± 0,26 (n = 28)
2-га (із судинною патологією)	1,97 ± 0,11 (n = 27)	1,04 ± 0,08 (n = 27)	0,56 ± 0,05 ¹ (n = 27)	4,02 ± 0,12 ¹ (n = 28)
Опромінені				
3-тя (з демієлінізувальною патологією)	2,23 ± 0,37 (n = 7)	1,17 ± 0,27 (n = 7)	0,62 ± 0,12 (n = 7)	4,61 ± 0,10 ¹ (n = 7)
4-та (із судинною патологією)	2,28 ± 0,11 (n = 43)	1,23 ± 0,08 (n = 43)	0,69 ± 0,06 (n = 43)	3,78 ± 0,27 (n = 49)

Різниця щодо контрольної групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ^к $p < 0,05$.

Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ¹ $p < 0,05$.

1,31 разу ($p = 0,038$) у групі хворих із судинними захворюваннями головного мозку порівняно з групою з демієлінізуювальними захворюваннями, не можна говорити про характерні патобіохімічні розбіжності у дослідних групах, оскільки рівні цих продуктів не перевищували межі контролю.

Численними експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що за рівнем продуктів ПОЛ, зокрема ТБК-АП, у крові опроміненого організму можна судити про ступінь та стадії радіаційного ураження [16]. Це підтверджується тим, що у групі опромінених з демієлінізуювальною патологією рівень карбонільних ліпідів був у 1,31 разу ($p = 0,044$) вищим, ніж у неопромінених хворих з цією патологією. І незважаючи на те, що в обох групах цей показник не виходив за межі контрольних значень, виявлена тенденція щодо накопичення карбонільних ліпідів у опромінених хворих свідчить про те, що радіаційний вплив може бути потенційним патогенетичним чинником погіршення перебігу зазначеного захворювання, оскільки збільшена концентрація ТБК-АП асоціюється з ВРО білкових сайтів, зокрема в ЦНС, які беруть участь у регуляторних та адаптаційних механізмах [40].

На сьогодні показано, що у патогенезі захворювань головного мозку, пов'язаних з демієлінізацією та порушеннями мозкового кровообігу, рівень карбонільних білків визначає інтенсивність вільнорадикальних процесів та є більш надійним маркером ОС, оскільки ці продукти можуть бути стабільними протягом декількох діб [36]. Їх накопичення асоціюється з хронічним ОС, при якому активуються механізми запальної реакції, наслідком чого є акумуляція продуктів катаболізму та проміжного метаболізму, зростання рівня ендогенної ін-

токсикації, показниками якої є низькомолекулярні продукти небілкової та білкової природи, зокрема середньомолекулярні продукти протеолізу [27].

При дослідженні інтенсивності процесів ОБМ та рівня ендогенної інтоксикації виявлено, що у неопромінених хворих з демієлінізуювальною патологією рівень карбонільних білків, виміряний при $\lambda = 430$ нм, був у 1,33 разу ($p = 0,005$) нижчим, ніж у контрольній групі (табл. 2). У цих обстежених також був низький рівень ОП — у 1,50 разу ($p = 0,002$) та ТЗП — у 1,47 разу ($p = 0,004$). У хворих із судинними розладами головного мозку показники окисної деградації білків та рівня ендогенної інтоксикації були у межах контрольних значень. Рівень ДНФГ₄₃₀ був вищим у 1,22 разу ($p = 0,038$), ОП — у 1,34 разу ($p = 0,047$) та ТЗП — у 1,36 разу ($p = 0,026$) відносно групи хворих з демієлінізацією.

При порівнянні груп опромінених хворих з контрольною групою відзначено лише тенденцію щодо зниження рівня карбонільних білків, водночас рівень ОП у 3-й групі був нижчим за контрольні значення у 1,53 разу ($p = 0,034$), а у 4-й групі — у 1,28 разу ($p = 0,006$).

При порівнянні груп неопромінених та опромінених хворих з демієлінізуювальною та судинною патологією не виявлено суттєвої різниці у показниках білкової деградації. Спостерігали лише тенденцію щодо зниження цих показників у групі опромінених хворих із судинною патологією при порівнянні з неопроміненними з такою ж патологією.

При оцінці виявлених розладів можна припустити, що зниження рівня карбонільних білків у групі хворих з демієлінізуювальною патологією головного мозку може бути пов'язане з порушенням механізмів протеолітичної деградації, оскільки карбонільні

Т а б л и ц я 2

Вміст продуктів окисної модифікації білків та низькомолекулярних пептидів у сироватці крові хворих із судинною та демієлінізуювальною патологією нервової системи з впливом іонізуювального випромінювання в анамнезі та без нього

Група	ДНФГ ₃₇₀ , од. опт. густ./мл	ДНФГ ₄₃₀ , од. опт. густ./мл	ОП, од. опт. густ./мл	ТЗП, ммоль/л
Контрольна	3,73 ± 0,42 (n = 26)	3,28 ± 0,23 (n = 26)	4,64 ± 0,35 (n = 25)	4,40 ± 0,35 (n = 25)
Без опромінення				
1-ша (з демієлінізуювальною патологією)	3,37 ± 0,28 (n = 28)	2,47 ± 0,19 ^{KK} (n = 28)	3,10 ± 0,34 ^{KK} (n = 28)	2,99 ± 0,34 ^{KK} (n = 28)
2-га (із судинною патологією)	3,73 ± 0,44 (n = 28)	3,01 ± 0,19 ¹ (n = 28)	4,14 ± 0,35 ¹ (n = 28)	4,08 ± 0,36 ¹ (n = 28)
Опромінені				
3-тя (з демієлінізуювальною патологією)	3,12 ± 0,34 (n = 7)	2,80 ± 0,45 (n = 7)	3,04 ± 0,21 ^K (n = 7)	3,15 ± 0,29 (n = 7)
4-та (із судинною патологією)	3,37 ± 0,26 (n = 49)	2,78 ± 0,21 (n = 49)	3,63 ± 0,24 ^{KK} (n = 45)	3,49 ± 0,23 (n = 45)

Різниця щодо контрольної групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ^K $p < 0,05$; ^{KK} $p < 0,01$.

Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ¹ $p < 0,05$.

білки стимулюють каскадні механізми із залученням тіоредоксину, що запускає процеси декарбонілювання, порушуючи тим самим процеси протеолізу [20]. Зменшення рівня пептидів із середньою масою, можливо, є наслідком зниження вмісту вільного триптофану та триптофанвмісних середньомолекулярних ОП. Крім того, зниження вмісту ОП також може бути пов'язане з активацією механізмів посттрансляційної деградації внаслідок інтенсифікації ВРО, що відбивається на рівні його реєстрації [9].

Ефективність ферментів системи антиоксидантного захисту

Контроль за активованими кисневими метаболітами, ВР, продуктами ліпопероксидації, субстратами і каталізаторами пероксидазних реакцій, про-/антиоксидантною redox-рівновагою, а також активацією фізіологічних і біохімічних механізмів, які перешкоджають появі надмірної продукції РФК, здійснює АОС. Функціональні можливості АОС відіграють провідну роль у запобіганні негативним наслідкам дії РФК, тривала гіперпродукція яких може призвести до стану хронічного ОС [37].

Ферменти АОС — одні з найважливіших у здійсненні антиоксидантного контролю в клітині. В тканинах мозку активність антиоксидантних ферментів КАТ-Е, СОД і глутатіонпероксидази відносно низька, внаслідок чого рівень ВР балансує на межі допустимого. Ці особливості пояснюють високу чутливість мозкової тканини до процесів ВРО. Порушення балансу оксидантних та антиоксидантних механізмів сприяє накопиченню РФК і продуктів ПОЛ, що ініціює запальні, нейродегенеративні та інші зміни мозкових тканин, за яких має місце порушення ге-

матоенцефалічного бар'єра з інтенсивною периваскулярною інфільтрацією мозкової тканини. Ці порушення супроводжуються викидом плейотропних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , HIF-1), факторів транскрипції (NF- κ B, JNK, AP-1) та білків гострої фази, зокрема ЦП [13]. Тому вивчати стан ферментної ланки АОС та рівень екстрацелюлярного ЦП важливо з точки зору оцінки ступеня мобілізації АОС у перебігу судинних та демієлінізуювальних захворювань головного мозку за умов наявності в анамнезі впливу іонізуювального випромінювання.

У всіх групах спостерігали ті чи ті зміни у роботі ферментів АОС (табл. 3). Так, у 1-й групі хворих відзначено підвищення активності Zn/Cu/СОД у 1,20 разу ($p = 0,015$) відносно контролю. В цій групі також реєстрували тенденцію до незначного підвищення рівня ФАОС, що може бути ознакою напруження АОС, оскільки виявлено підвищений у 1,29 разу рівень ЦП ($p = 0,001$). У групі неопромінених із судинною патологією вміст цього білка був також збільшений у 1,57 разу ($p < 0,001$).

При порівняльному аналізі показників ферментної ланки АОС у неопромінених хворих з різними нозологічними формами виявлено підвищення активності КАТ-Е у 1,16 разу ($p = 0,029$) у 2-й групі, але це не показово, оскільки активність цього ферменту була у межах контрольних значень. Проте рівень ЦП у хворих із судинною патологією був вищим у 1,23 разу ($p = 0,026$), ніж у хворих з демієлінізуювальною патологією. Це явище можна пояснити тим, що гіпооксигенація ішемізованих тканин мозку спричиняє значні деструктивні перетворення, за яких активація процесів ВРО — немінуча, на що імунна система реагує викидом

Т а б л и ц я 3

Стан антиоксидантної системи у хворих із судинною та демієлінізуювальною патологією нервової системи з впливом іонізуювального випромінювання в анамнезі та без нього

Група	Zn/Cu/СОД, ум. од./ мг Нb	КАТ-Е, мкмоль/(хв· мг Нb)	ФАОС, ум. од.	ЦП, мг/л
Контрольна	4,47 \pm 0,27 (n = 26)	1718,39 \pm 65,71 (n = 26)	2779,87 \pm 442,79 (n = 26)	235,01 \pm 23,08 (n = 26)
Без опромінення				
1-ша (з демієлінізуювальною патологією)	5,35 \pm 0,23 ^к (n = 26)	1613,92 \pm 81,99 (n = 26)	2970,78 \pm 359,86 (n = 26)	302,59 \pm 16,19 ^{кк} (n = 28)
2-га (із судинною патологією)	5,07 \pm 0,32 (n = 28)	1870,36 \pm 87,40 ¹ (n = 28)	2341,83 \pm 240,67 (n = 28)	370,78 \pm 22,42 ^{ккк 1} (n = 28)
Опромінені				
3-тя (з демієлінізуювальною патологією)	5,57 \pm 0,32 ^к (n = 7)	1556,86 \pm 168,72 (n = 7)	2635,93 \pm 741,06 (n = 7)	358,00 \pm 15,81 ^{кк 11} (n = 7)
4-та (із судинною патологією)	4,50 \pm 0,244 (n = 49)	1452,41 \pm 64,71 ^{кк 22} (n = 49)	2364,16 \pm 297,06 (n = 49)	281,39 \pm 10,94 ^{кк 2 3} (n = 49)

Різниця щодо контрольної групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ^к $p < 0,05$; ^{кк} $p < 0,01$; ^{ккк} $p < 0,001$.

Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ¹ $p < 0,05$; ¹¹ $p < 0,01$.

Різниця щодо 2-ї групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ² $p < 0,05$; ²² $p < 0,001$.

Різниця щодо 3-ї групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ³ $p < 0,05$.

білків гострої фази, зокрема ЦП [28]. Значно збільшений його рівень — досить небезпечна ознака, оскільки іноді це пов'язано зі стимуляцією прооксидантних механізмів унаслідок порушення мідь- та залізотранспортних механізмів. При цьому відбувається вивільнення NO за рахунок експресії мРНК індукційної NO-синтази, підвищення рівня мРНК, яка кодує ФНП- α , ІЛ-1 β , циклооксигеназу-2 та НАДФН-оксидазу. Окрім того, ЦП ініціює фосфорилування р38 та MAP-кінази, активує NF- κ B та сприяє гіперекспресії ФНП- α та простагландину E₂. Це свідчить про те, що ЦП є ініціатором запальної реакції [32].

Рівень ЦП був збільшений також в опроміненіх пацієнтів обох нозологічних форм. Проте в опроміненіх з РС (3-тя група) підвищення рівня ЦП у 1,52 разу ($p = 0,004$) супроводжувалося вищою активністю Zn/Cu/SOD у крові відносно контролю у 1,25 разу ($p = 0,044$), а у групі хворих із судинною патологією (4-та група) рівень ЦП був збільшений щодо контролю лише у 1,20 разу ($p = 0,003$), проте відносно групи неопроміненіх з такою ж патологією та групи опроміненіх з демієлінізацією його рівень був меншим у 1,32 ($p = 0,046$) та у 1,27 разу ($p = 0,021$) відповідно. Менш виражене збільшення концентрації цього білка супроводжувалося суттєвим пригніченням активності КАТ-Е у 1,18 разу ($p = 0,005$) відносно контролю та у 1,30 разу ($p = 0,000$) відносно рівня у групі з такою ж патологією, але без опромінення. Пригнічення адекватної активації як ЦП, так і КАТ-Е може бути пов'язане з порушеннями у структурній організації цих білків унаслідок тривалого функціонування нерепарованої компоненти в результаті радіоіндукованого ОС значної інтенсивності [22]. Це підтверджується експериментальними дослідженнями, в яких показано, що при тривалому перебуванні тварин у зоні з підвищеним радіаційним тлом (понад 24 міс) активність КАТ-Е суттєво знижується, ймовірно, за рахунок накопичення ендogenous H₂O₂, який має виражені мутагенні властивості [23].

Стан енергетичного обміну

За нормальних умов енергетичні потреби мозку забезпечуються переважно за рахунок глюкози через її утилізацію (понад 90 %) гліколітичним шляхом та внаслідок окиснення в циклі трикарбонних кислот. Проте утворення оксидантів у результаті мітохондріального електронного транспорту, автоокиснення окремих нейротрансмітерів (наприклад, норепінефрину, допаміну), розвиток гіпоксії та ішемії можуть призводити до утворення надлишку оксидантів. Інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації компонентів клітинних мембран мозку може бути причиною змін, пов'язаних зі здатністю мембран генерувати, проводити та відтворювати нервовий імпульс, порушенням рецепторних, медіаторних та енергетичних систем [15, 45].

Пригнічення останніх в патогенезі демієлінізувальних та судинних захворювань головного мозку асоціюється з порушенням мітохондріального матриксу, дезорганізацією процесів окиснювального фосфорилування, клітинного дихання, гліколітичного обміну з переважним накопиченням лактату. Відбувається порушення процесів гліоконеогенезу, трансмембранного переносу електrolітів завдяки зниженню активності Na⁺/K⁺-АТФази, що змінює в клітинах електрохімічні та осмотичні градієнти одновалентних іонів. Ці події супроводжують процеси ВРО, одним із важливих наслідків яких є пошкодження ДНК та активація апоптотичних білків, зокрема PARP та Ku80 [29].

Показники енергетичного обміну були на рівні контрольних значень лише у 1-й групі (табл. 4). У 2-й групі хворих відбулося підвищення рівня лактату в 2,14 разу ($p = 0,004$) на тлі зниження рівня пірувату в 1,24 разу ($p = 0,027$) відносно контролю. Такі самі зміни спостерігали у групі опроміненіх хворих з демієлінізувальною патологією з тією лише різницею, що рівень лактату в цій групі був значно більшим відносно контрольних значень — у 2,52 разу ($p < 0,001$).

При дослідженні співвідношення лактат/піруват встановлено, що в усіх дослідних групах за винятком групи опроміненіх із судинною патологією мало місце його збільшення відносно контрольних значень з найбільшим значенням у групі неопроміненіх хворих із судинною патологією.

При порівнянні опроміненіх хворих з неопроміненіми з однаковою нозологічною формою виявлено різноспрямовані порушення співвідношення лактат/піруват. У опроміненіх з демієлінізувальною патологією значення цього показника перевищувало такий у групі неопроміненіх у 1,86 разу ($p = 0,016$), в опроміненіх хворих із судинною патологією його рівень був у межах контрольних значень, а у відносно неопроміненіх з цією ж патологією його рівень був нижчим у 2,16 разу ($p = 0,006$).

Диспропорцію між рівнями лактату та пірувату можна пояснити тим, що при порушенні оксигенації, що має місце в ішемізованих клітинах головного мозку, в результаті пригнічення активності піруватдегідрогеназного мультиферментного комплексу з пірувату замість ацетил-КоА утворюється лактат. Підвищення рівня пірувату на тлі збільшеного вмісту лактату свідчить про глибші метаболічні порушення, пов'язані з конверсією пірувату в ацетил-КоА або з дисфункцією піруватдегідрогеназного комплексу, що зумовлює порушення гліоконеогенезу. Ці зміни пов'язані з недостатністю кисню у клітині та свідчать про значне пригнічення синтезу АТФ, що безпосередньо пов'язане з енергодефіцитом клітин [30].

Незважаючи на те, що у групі опроміненіх хворих із судинною патологією величина співвідношення лактат/піруват була у межах контролю, у

Т а б л и ц я 4

Рівень показників енергетичного обміну в крові хворих із судинною та демієлінізувальною патологією нервової системи із впливом іонізуючого випромінювання в анамнезі та без нього

Група	Лактат, ммоль/л	Піруват, мкмоль/л	Лактат/піруват, ум. од.	Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, мкмоль/(хв · мл суспензії еритроцитів)
Контрольна	1,26 ± 0,11 (n = 18)	50,82 ± 2,86 (n = 20)	0,026 ± 0,003 (n = 18)	0,042 ± 0,004 (n = 19)
Без опромінення				
1-ша (з демієлінізувальною патологією)	2,14 ± 0,47 (n = 11)	48,72 ± 4,14 (n = 11)	0,042 ± 0,006 ^к (n = 11)	0,064 ± 0,012 (n = 9)
2-га (із судинною патологією)	2,82 ± 0,30 ^{кк} (n = 18)	41,75 ± 3,59 ^к (n = 18)	0,080 ± 0,015 ^{ккк} (n = 18)	0,055 ± 0,011 (n = 14)
Опромінені				
3-тя (з демієлінізувальною патологією)	3,18 ± 0,51 ^{ккк} (n = 7)	41,56 ± 2,15 ^к (n = 7)	0,078 ± 0,013 ^{ккк 1} (n = 7)	0,042 ± 0,006 (n = 7)
4-та (із судинною патологією)	2,06 ± 0,21 ^{к 3} (n = 32)	57,70 ± 3,04 ^{2 33} (n = 30)	0,037 ± 0,004 ^{2 33} (n = 30)	0,047 ± 0,011 (n = 21)

Різниця щодо контрольної групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ^к p < 0,05; ^{кк} p < 0,01; ^{ккк} p < 0,001.Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ¹ p < 0,05.Різниця щодо 2-ї групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ² p < 0,01.Різниця щодо 3-ї групи статистично значуща (U-критерій Манна — Уїтні): ³ p < 0,05; ³³ p < 0,01.

них, можливо, відбувалися більш суттєві порушення енергозалежних механізмів, оскільки при дослідженні цих показників окремо з'ясували, що на тлі збільшеного у 1,63 рази (p = 0,033) рівня лактату вміст пірувату мав тенденцію щодо збільшення відносно контролю та значного збільшення відносно групи неопромінених з цієї ж патологією — у 1,38 рази (p = 0,001).

При дослідженні активності Na⁺/K⁺-АТФази відзначено відносно нормальний її рівень у всіх групах. Проте, можливо, це не позитивна ознака, оскільки в умовах ОС на тлі ендотоксикації та вивільнення білків гострої фази млява її активність не здатна забезпечити адекватну стабільність градієнта електролітів у клітинах мозку [7].

Таким чином, посилення порушення енергетичного метаболізму переважно у хворих із судинною патологією мозку, які мали в анамнезі контакт з іонізуючим випромінюванням, може бути наслідком процесів в ішемізованих тканинах головного мозку, посиленних додатково дією радіаційного чинника. Останній, можливо, є чинником, який погіршує перебіг захворювання, оскільки відомо, що зміни в енергетичному обміні, що супроводжуються активацією процесів ВРО на тлі виснаження потенціалу АОС, зокрема ферментативної її ланки, асоціюються із порушеннями мітохондріального матриксу, деполаризацією мембран, витоком кальцію та вивільненням глутамату. При цьому відбувається експресія ішемічно залежних білків, а також цитокінів, нейротропних факторів, стресових протеїнів, апоптотично залежних генів (PAR-4, сімейство Bcl-2, IAPs каспази) та молекул клітин-

ної адгезії, що призводить до посилення дегенеративних процесів та процесів хронізації патологій ЦНС [35].

Висновки

Хронічні захворювання головного мозку демієлінізувального та судинного генезу без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі характеризуються змінами в енергетичному обміні та різними розладами окисного гомеостазу: демієлінізувальні захворювання супроводжуються активацією процесів ліпопероксидації, пригніченням процесів карбонілювання білків на тлі ознак ендогенної інтоксикації та запальної реакції, при судинних захворюваннях на тлі зниження рівня карбонільних білків виявляються ознаки запальної реакції.

Загальним для обох нозологічних форм у опромінених хворих були виявлені тяжчі порушення енергетичного обміну та вищий рівень церулоплазміну. Характерними ознаками в опромінених хворих з демієлінізувальною патологією було накопичення карбонільних ліпідів, а із судинною патологією — пригнічення активності каталази і тенденція до збільшення рівня пірувату, що свідчить про поглиблення метаболічних розладів, які, можливо, підтримуються функціонуванням патобіохімічних механізмів унаслідок дії іонізуючого опромінювання.

Наявність дозового навантаження в патогенезі демієлінізувальних та судинних захворювань головного мозку, що супроводжуються порушеннями каталазної активності та енергозалежних процесів, є вірогідним додатковим чинником погіршення перебігу цих захворювань.

Література

- 20 років Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Національна доповідь України — К.: Атіка, 2006.— 224 с.
- Альошина С.М., Дробінська О.В. Визначення антиоксидантних параметрів крові у обстежених різного віку // Укр. мед. часопис.— 2003.— № 4 (36), вип. VII-VIII.— С. 93—99.
- Бєбешко В.Г., Базика Д.А., Романенко А.Ю., Логановський К.М. Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи // Журн. АМН України.— 2011.— Т. 17 (2).— С. 132—138.
- Бєбешко В.Г., Базика Д.А., Бузунов В. О. та ін. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні та шляхи їх пом'якшення // 18-та річниця Чорнобильської катастрофи. Погляд у майбутнє: Матеріали парламентських слухань.— К.: Парламентське видавництво, 2004.— С. 64—120.
- Бєстужєва С.В., Колб В.Г. Определение активности церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревин // Справочник по клинической химии.— Минск: Беларусь, 1982.— С. 290—292.
- Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем.— СПб: ООО «ДиаСофтЮП», 2002.— 608 с.
- Вагнер Ю.И., Канарик У.К. АТФазные системы // Регуляция ферментных систем: Материалы симпозиума.— Тарту, 1978.— С. 50.
- Волчегорский И.А., Налимов Ф.Г., Явориевский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы мед. химии.— 1989.— № 1.— С. 127—131.
- Гаврилов В.Б., Лобко Н.Ф., Конев С.В. Определение тирозин- и триптофансодержащих пептидов в плазме крови по поглощению в УФ-области спектра // Клини. лабор. диагностика.— 2004.— № 3.— С. 12—16.
- Гаврилов В.П., Гаврилова А.Р., Матуль М.М. Методика определения МДА (малонового диальдегида) в сыворотке крови // Вопросы мед. химии.— 1987.— № 1.— С. 118—122.
- Горячковський О.М. Клінічна біохімія: Довідковий посібник.— Вид. 2-е, вип. і доп.— Одеса: Астропринт, 1998.— 608 с.
- Громашевська Л.Л. Про норми біохімічних показників: поняття, залежність від методів дослідження та інших факторів // Лаб. діагностика.— 2001.— № 2.— С. 61—62.
- Дзюба А.Н., Сорокин Ю.Н. Про- и антиоксидантные механизмы при рассеянном склерозе // Укр. мед. часопис.— 2004.— № 5 (43), вип. IX-X.— С. 30—35.
- Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) // Вопр. мед. химии.— 2000.— Т. 46 (4).— С. 398—409.
- Дубинина О.Ю. Роль окисного стрессу при патологічних станах нервової системи (психічних розладах) // Медична хімія.— 2002.— Т. 4 (4).— С. 5—12.
- Клименко М.О., Онищенко М.И. Влияние низкоинтенсивного гамма-излучения на гемилипопротеинемии сыворотки крови крыс при хроническом воспалении // Укр. радіол. журн.— 2004.— Вип. 1.— С. 45—48.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.— 1988.— № 1.— С. 16—19.
- Логановський К.М. Нейропсихіатричні наслідки Чорнобильської катастрофи: сучасний стан доказів // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 6 (68).— С. 44—51.
- Логановський К.М., Бомко М.О. Цереброваскулярні та нейропсихіатричні захворювання // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бєбешка, Д.А. Базики.— К.: ДІА, 2007.— С. 250—271.
- Маковецька М. Дисциркуляторна энцефалопатія: рання діагностика і можливості терапії // Здоров'я України.— 2010.— № 248/19.— С. 40—41.
- Ролін А.Р. О роли церулоплазмينا, трансферрина и ПОЛ при бактериальных поражениях ЦНС // Бюл. эксперим. биол. и медицины.— 1988.— Т. 105, № 6.— С. 672—674.
- Рябченко Н.М. Визначення індивідуальної радіочутливості людини на основі цитогенетичних показників: Дис. ...канд. біол. наук.— К., 2007.— 145 с.
- Сидорик Е.П. Молекулярные механизмы нарушений в клетках при хроническом действии ионизирующего излучения низкой мощности дозы в связи с аварией на ЧАЭС // Exp. Oncol.— 2000.— № 4.— С. 179—185.
- Степаненко І.В. Клініко-неврологічні, імунологічні та метаболічні зміни при енцефалопатії внаслідок радіаційного впливу: Дис. ...д-ра мед. наук.— К., 2004.— 407 с.
- Сутковой Д.А. Стан окисно-антиоксидантної системи головного мозку під дією іонізуючої радіації та його корекція: Автореф. дис. ...д-ра біол. наук: 03.00.01.— К., 2005.— 45 с.
- Чевари С., Андял Т., Штрингер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело.— 1991.— № 10.— С. 9—13.
- Calabrese V., Guagliano E., Sapienza M. et al. Redox regulation of cellular stress response in aging and neurodegenerative disorders: role of vitagenes // Neurochem Res.— 2007.— Vol. 32 (4—5).— P. 757—773.
- Conley L., Geurs T.L., Levin L.A. Transcriptional regulation of ceruloplasmin by an IL-6 response element pathway // Molecular Brain Research.— 2005.— Vol. 139 (2—3).— P. 235—241.
- Cui K., Luo X., Xu K., Ven Murthy M.R. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants // Progress in Neuro-Psychopharmac. Biol. Psych.— 2004.— Vol. 28 (5).— P. 771—799.
- Hameed S.M., Aird W.C., Cohn S.M. Oxygen deliver // Crit. Care Med.— 2003.— Vol. 31 (12).— P. 658—667.
- Ikonomidou C., Kaindi A.M. Neuronal death and oxidative stress in the developing brain // Antioxid. Redox Signal.— 2011.— Vol. 14 (8).— P. 1535—1550.
- Lee K.H., Yun S.J., Nam K.N. et al. Activation of microglial cells by ceruloplasmin // Brain. Research.— 2007.— Vol. 1171.— P. 1—8.
- Leitinger N. The role of phospholipid oxidation products in inflammatory and autoimmune diseases: evidence from animal models and in humans // Subcell Biochem.— 2008.— Vol. 48.— P. 325—350.
- Lin M.T., Beal M.F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases // Nature.— 2006.— Vol. 443 (7113).— P. 787—795.
- Mattson M.P. Neuronal life-and-death signaling, apoptosis, and neurodegenerative disorders // Apoptosis.— 2006.— Vol. 11—12 (8).— P. 1997—2006.
- Mattson M.P., Duan W., Pedersen W.A., Culmsee C. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases // Apoptosis.— 2001.— Vol. 6 (1—2).— P. 69—81.
- Metzler D.E., Metzler C.M. Biochemistry: the chemical reactions of living cells.— San Diego: Academic Press, 2003.
- Misra H.P., Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin // J. Biol. Chem.— 1972.— Vol. 247 (21).— P. 6960—6962.
- Moreira P.I., Sayre L.M., Zhu X. et al. Detection and localization of markers of oxidative stress by in situ methods: application in the study of Alzheimer disease // Methods. Mol. Biol.— 2010.— Vol. 610.— P. 419—434.
- Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects // Free Radic. Biol. Med.— 2009.— Vol. 47, N 5.— P. 469—484.
- Nogawa S., Forster C., Zhang F. et al. Interaction between inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 after cerebral ischemia // Acad. Sci. USA.— 1998.— Vol. 95.— P. 10966—10971.
- Pamplona R., Dalfó E., Ayala V. et al. Proteins in human brain cortex are modified by oxidation, glycoxidation, and lipoxidation. Effects of Alzheimer disease and identification of lipoxidation targets // J. Biol. Chem.— 2005.— Vol. 280 (22).— P. 21522—21530.
- Perier C., Bove J., Wu D.C. et al. Two molecular pathways initiate mitochondria-dependent dopaminergic neurodegeneration in experimental Parkinson's disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2007.— Vol. 104.— P. 8161—8166.
- Siesjo Bo K., Zhao Q., Pahlmark K. et al. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage // Ann. Thorac. Surg.— 1995.— Vol. 59 (1).— P. 1316—1320.
- Wang X., Michaelis E.K. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain // Front. Aging Neuroscience.— 2010.— Vol. 2.— P. 1—12.

A.V. КУБАШКО, Л.М. ОВСЯННИКОВА, С.М. АЛЁХИНА,
С.А. ЧУМАК, Е.В. НОСАЧ, К.Н. ЛОГАНОВСКИЙ, А.А. ЧУМАК

Особенности биохимических изменений при демиелинизирующих и сосудистых заболеваниях головного мозга у лиц, облученных вследствие Чернобыльской катастрофы

Цель — оценить состояние систем окислительного гомеостаза и выявить изменения в энергетическом обмене у лиц, облученных вследствие Чернобыльской катастрофы, с демиелинизирующей и сосудистой патологией головного мозга в отдаленный период.

Материалы и методы. Проанализированы биохимические параметры окислительного гомеостаза и энергетического обмена у 112 больных (средний возраст — $(50,68 \pm 1,14)$ года) с демиелинизирующей и сосудистой патологией головного мозга. Из них 56 пациентов были облучены в дозе $(0,53 \pm 0,10)$ Гр во время ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Дифференциацию заболеваний и формирование групп исследований проводили на основании результатов общеклинических, инструментальных и лабораторных исследований с учетом наличия в анамнезе контакта с ионизирующим излучением.

Результаты. Хронические заболевания головного мозга демиелинизирующего и сосудистого генеза без влияния ионизирующего излучения в анамнезе отличаются по активации процессов липопероксидации, белковой деградации и каталазной активности. Наличие влияния ионизирующего излучения в анамнезе демиелинизирующей патологии сопровождалось увеличением уровня карбонильных липидов и церулоплазмينا, у облученных больных с сосудистой патологией происходило угнетение активности каталазы на фоне повышения уровня пирувата.

Выводы. Наличие дозовой нагрузки в патогенезе демиелинизирующих и сосудистых заболеваний головного мозга, сопровождающихся нарушениями каталазной активности и энергозависимых процессов, может рассматриваться как один из патогенетических факторов усиления гомеостатических нарушений, что создает патобиохимическую основу для ухудшения течения этих заболеваний.

Ключевые слова: окислительный стресс, демиелинизирующая и сосудистая патология головного мозга, Чернобыльская катастрофа.

A.V. KUBASHKO, L.M. OVSIANNIKOVA, S.M. ALIOKHINA,
S.A. CHUMAK, O.V. NOSACH, K.M. LOGANOVSKYI, A.A. CHUMAK

Features of biochemical changes in the demyelinating and vascular brain diseases in irradiated individuals as result of the Chornobyl catastrophe

Objective – to estimate oxidative homeostasis state and detect changes in energy metabolism in irradiated individuals with demyelinating and vascular brain diseases as result of Chornobyl catastrophe in the remote period.

Methods and subjects. The biochemical parameters of the oxidative homeostasis and energy metabolism were analyzed in 112 patients aged (50.68 ± 1.14) years old with demyelinating and vascular brain pathology. 56 patients of them were irradiated in dose range (0.53 ± 0.10) Gy during elimination of accident consequences at the Chornobyl NPP. Disease differentiation and investigation groups formation was conducted on the basis of clinical, instrumental and laboratory examination, taking into account the presence of the contact with ionizing radiation in anamneses.

Results. Chronic brain diseases of the demyelinating and vascular genesis without ionizing radiation influence differ from each other by activation of lipoperoxidation, protein degradation and blood catalase activity depletion. The presence of ionizing radiation in anamnesis of demyelinating disease is accompanied by lipid carbonyl and ceruloplasmin increased levels, but in irradiated patients with vascular pathology the inhibition of catalase activity were observed on the ground of pyruvate level increasing.

Conclusions. The presence of radiation exposure in the pathogenesis of demyelinating and vascular brain disease, which are accompanied by catalase activity and energy-dependent processes disorders, might be considered as one of the pathogenetic factors of the homeostatic disturbances intensity creating pathobiochemical basis for clinical course deterioration.

Key words: oxidative stress, demyelination and vascular brain pathology, Chornobyl catastrophe.



О.О. КОПЧАК

Центральний госпіталь МВС України, Київ

Вплив метаболічного синдрому та його окремих компонентів на тяжкість депресивних розладів і когнітивних порушень у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією

Мета — вивчити характер зв'язку між депресивними розладами (ДР) та метаболічним синдромом (МС) і його окремими компонентами у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ), а також взаємозв'язок між ДР та станом когнітивних функцій у цих пацієнтів.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 102 хворих (середній вік — $(64,2 \pm 7,3)$ року) з ДЕ та МС. Усім пацієнтам проведено клініко-неврологічне обстеження, загальні лабораторні тести, інструментальні дослідження. Для оцінки когнітивних функцій використовували MMSE, вихідного психічного стану хворих — шкалу астеничного стану, тяжкості ДР — шкалу Гамільтона.

Результати. Регресійний аналіз виявив вірогідний обернений зв'язок лише між індексом маси тіла (ІМТ) і тяжкістю ДР. Не встановлено вірогідних змін ІМТ і тяжкості ДР у пацієнтів з МС з віком. Легкі когнітивні порушення (КП) достовірно частіше виявляли у хворих з МС без ДР, початкову деменцію — у пацієнтів з МС та ДР. Виявлений взаємозв'язок між ступенем вираженості КП та ступенем тяжкості ДР у хворих з МС свідчить про важливу роль останнього як чинника ризику розвитку КП та ДР у пацієнтів із хронічною недостатністю мозкового кровообігу. На тяжкість астенії у хворих впливала наявність ДР, а не МС.

Висновки. Виявлено вірогідний обернений зв'язок лише між ІМТ і тяжкістю ДР. Не встановлено вірогідних змін ІМТ і тяжкості ДР у пацієнтів з МС з віком. Виявлено вірогідний взаємозв'язок між ступенем вираженості КП та ступенем тяжкості ДР у хворих з МС. На тяжкість астенії у хворих впливала наявність ДР, а не МС.

Ключові слова: депресивні розлади, когнітивні порушення, метаболічний синдром.

Протягом останніх років дедалі більше уваги приділяють депресії як незалежному чиннику, який значно впливає на якість життя пацієнтів [19, 26]. Чинники, які підвищують ризик виникнення смерті від цереброваскулярної патології: когнітивні порушення (КП), депресія, вік, чоловіча стать, наявність лакун у головному мозку [18].

У численних клінічних дослідженнях доведено, що депресивні розлади (ДР) — важливий предиктор кардіоваскулярних ускладнень [4, 23]. Згідно з даними літератури, наявність метаболічного синдрому (МС) також значно підвищує ризик та лежить в основі кардіоваскулярних подій [25], ос-

ільки МС діагностують за наявності у пацієнта щонайменше трьох із п'яти таких критеріїв: артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, підвищений рівень глюкози у плазмі крові натще. Окрім того, МС може спричиняти протромботичні та прозапальні стани [5].

У дослідженнях останніх років показано, що не лише депресія, а і наявність ДР тісно пов'язані з МС та його окремими компонентами: при цьому ДР можуть бути як чинником, що спричиняє розвиток МС, так і його наслідком [6, 9, 12, 17]. Патолофізіологічні передумови виникнення цього взаємозв'язку є складними, перш за все, до них належить хронічний

запальний процес як наслідок центрального ожиріння у пацієнтів з МС [24]. Є відомості щодо ролі прозапальних цитокінів у виникненні ДР [9, 11]. Наявність депресії супроводжується активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирикової осі, гіперсекрецією кортикотропін-рилізінг-гормону, адренкортикотропного гормону та кортизолу [8]. Такі зміни призводять до накопичення вісцеральної жирової тканини, яка виробляє прозапальні цитокіни: ІЛ-1, ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин α . Відомо, що ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин α беруть участь у розвитку інсулінової резистентності, яка відіграє ключову роль у виникненні метаболічних порушень. Прозапальна відповідь, пов'язана з депресією, також може призводити до розвитку дисліпідемії [11].

У літературі наведено суперечливі дані щодо зв'язку між МС, його окремими компонентами та ДР. Так, L. Sarason та співавт. виявили тісний зв'язок МС саме з нейровегетативною складовою ДР (втома, втрата енергії, ангедонія) та менш виражений зв'язок — з тлом настрою та когнітивними показниками [9]. В іншому дослідженні встановлено достовірний зв'язок МС як з когнітивними, так і з афективними складовими ДР [12]. F. Kamezaki та співавт. виявили, що депресивні симптоми у хворих були пов'язані лише з підвищеним рівнем тригліцеридів [17]. T.N. Akbaraly та співавт. зафіксували зв'язок між рівнем депресії, центральним ожирінням та підвищеним рівнем ліпопротеїнів низької щільності і не виявили достовірного зв'язку між депресією та артеріальною гіпертензією, а також між депресією та підвищеним рівнем глюкози у крові [6].

Згідно з даними сучасних досліджень, наявність ДР майже вдвічі підвищує ризик можливих КП у людей похилого віку [7, 15], саме тому ДР можуть бути важливим клінічним предиктором розвитку когнітивних та функціональних порушень у майбутньому [22].

У літературі запропоновано кілька гіпотез, які пояснюють взаємозв'язок між депресією та КП: депресія може бути іноді раннім симптомом або продромом виникнення КП; клінічне обстеження, необхідне для диференційної діагностики депресії та КП, дає змогу раніше розпізнати початкові прояви деменції; пацієнти, у яких діагностовано ознаки когнітивного дефіциту, мають значно більший ризик розвитку депресії [20, 21].

Доведено провідну роль МС та його окремих компонентів у виникненні та прогресуванні судинних КП [10, 14, 27].

У випадках, коли депресія є причиною виникнення КП, лікування депресії сприяє відновленню когнітивних функцій у пацієнтів, в інших випадках застосування антидепресивної терапії сприяє поліпшенню когнітивних функцій у хворих, але не повній ліквідації когнітивного дефіциту [20]. Крім того, успішне лікування ДР та корекція судинних

чинників ризику позитивно впливають на якість життя хворих та зменшують ризик цереброваскулярної смертності [18].

Мета дослідження — вивчити характер зв'язку між ДР та МС і його окремими компонентами у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ), а також взаємозв'язок між ДР та станом когнітивних функцій у цих пацієнтів.

Матеріали і методи

Обстежено 102 хворих (середній вік — $64,2 \pm 7,3$ року) з хронічною недостатністю мозкового кровообігу та МС, які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Центрального госпіталю Міністерства внутрішніх справ України. Клінічний діагноз у всіх випадках — ДЕ змішаної етіології (атеросклеротичної, гіпертонічної, дисметаболическої). Всі пацієнти пройшли клініко-неврологічне обстеження з вимірюванням артеріального тиску (АТ), визначенням антропометричних показників — маси тіла, зросту, за допомогою яких обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{Маса тіла (кг)}}{\text{Зріст (м)}^2}$$

Згідно з рекомендаціями ВООЗ інтерпретація показників ІМТ така: 16 кг/м² і менше — виражений дефіцит маси тіла; 16,5—18,49 кг/м² — недостатня маса тіла; 18,5—24,99 кг/м² — норма; 25—29,99 кг/м² — надлишкова маса тіла; 30—34,99 кг/м² — ожиріння першого ступеня; 35—39,99 кг/м² — ожиріння другого ступеня; 40 кг/м² і більше — ожиріння третього ступеня [5].

Усім хворим також проведено загальні лабораторні тести (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідограма, аналіз крові на гормони щитоподібної залози); інструментальні дослідження: електрокардіографічне обстеження, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, комп'ютерна та/або магнітно-резонансна томографія головного мозку. МС у хворих діагностували згідно з оновленими критеріями [5].

Для оцінки когнітивних функцій використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination — MMSE) (орієнтування в часі, місці, стан нетривалої тривалої пам'яті, функція мови, гнозису, праксису) [13]. За даними MMSE суму 29—30 балів оцінювали як відсутність порушення когнітивних функцій, 28—27 балів — як легкі порушення, 24—26 — як помірні КП, 20—23 бали — як початкову стадію деменції, < 20 балів — як вираженіші стадії деменції [1].

Для оцінки вихідного психічного стану хворим пропонували заповнити тестовий бланк шкали астеничного стану (ШАС). Ця шкала містить 30 пунктів-тверджень, які відображають характеристики астеничного стану, і використовується для вимірювання ступеня вираженості останнього [2]. Для визна-

чення наявності ДР застосовували діагностичні критерії депресій, коморбідних соматичним захворюванням [3], для оцінки тяжкості ДР — шкалу Гамільтона [16]: 0—13 балів — відсутність депресії, 14—17 балів — легка депресія, 18—25 балів — помірна депресія, > 25 балів — тяжка депресія.

Пацієнтів залежно від наявності ДР розподілено у дві групи: основну, до якої ввійшли 63 хворих з МС та ДР, і контрольну, яку становили 39 хворих з МС без ДР. Для вивчення впливу віку на вираженість ДР пацієнти основної групи були розподілені на три вікових підгрупи: 45—59 років — середній вік, 60—74 роки — похилий вік, 75—89 років — старечий вік.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel 2003. Достовірність різниці між середніми значеннями двох вибірок встановлювали за коефіцієнтом Стюдента (t). Для з'ясування ступеня взаємозв'язку між показниками визначали коефіцієнт кореляції (r). Щоб оцінити характер взаємозв'язку між двома показниками, використовували лінійний регресійний аналіз. Залежність між показниками апроксимували лінійним рівнянням $Y = A + B \cdot X$, де А і В — регресійні коефіцієнти, задані рівнем вірогідності. Для оцінки вірогідності різниці кількох відносних величин, пов'язаних між собою, використовували показник відповідності χ^2 .

Результати та обговорення

Хворі скаржилися на зниження настрою, підвищену дратівливість, тривожність, зниження працездатності, порушення нічного сну, головний біль, запаморочення, шум у голові, вухах, зниження пам'яті, порушення концентрації уваги, хиткість при ходьбі, оніміння кінцівок. При об'єктивному огляді в неврологічному статусі у пацієнтів виявлено:

ослаблену конвергенцію очних яблук, виражені субкортикальні рефлекси, ознаки пірамідної та екстрапірамідної недостатності, патологічні рефлекси згинальної та розгинальної групи, координаторні та чутливі порушення.

За результатами дуплексного сканування брахіоцефальних судин у більшості пацієнтів виявлено: ехографічні ознаки атеросклерозу без значущих локальних та системних гемодинамічних змін (100 % випадків), ознаки гіпертонічної ангіопатії з формуванням характерних артеріальних деформацій (100 %), ознаки зниження швидкісних показників кровоплину порівняно з нормативними значеннями в інтракраніальних відділах артерій каротидного та вертебробазиллярного басейнів з обох боків (98 %), ознаки вертеброгенної деформації хребтових артерій — позитивна поворотна проба на наявність екстравазального впливу на кровоплин в інтракраніальних сегментах хребтових артерій (84 %).

На магнітно-резонансній томограмі головного мозку в більшості хворих обох клінічних груп спостерігали мультифокальне ураження в базальних гангліях, білій речовині головного мозку, численні ділянки лейкоареозу перивентрикулярно і в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальній корі, вогнища ішемії в медіальних відділах скроневих часток, таламусі, в деяких випадках — численні та/або поодинокі лакунарні вогнища, розташовані в глибинних відділах білої речовини, лобній та скроневій частках.

Пацієнти основної та контрольної груп достовірно не відрізнялися за віковим, статевим складом, рівнем освіти, стадією ДЕ ($\chi^2 = 0,06$, $p > 0,05$). В основній групі ДЕ II стадії діагностовано у 34 (54 %) хворих, ДЕ III стадії — у 29 (46 %), у контрольній — у 17 (44 %) та 22 (56 %) відповідно.

Дані щодо компонентів МС у пацієнтів основної та контрольної груп наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Частота компонентів МС у хворих з депресивними розладами та без них

Показник	Основна група (n = 63)	Контрольна група (n = 39)	p
Надлишкова маса тіла, %	33	16	< 0,05
Ожиріння, %	67	84	< 0,05
ІМТ, кг/м ²	30,9 ± 3,6	31,0 ± 1,5	> 0,05
Цукровий діабет 2 типу, %	44	44	> 0,05
Артеріальна гіпертензія або вживання гіпотензивних препаратів, %	100	100	> 0,05
Підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові $\geq 1,7$ ммоль/л, %	100	84	< 0,05
Зниження рівня холестерину ЛПВЩ: чоловіки < 1 ммоль/л, жінки < 1,3 ммоль/л	100	77	< 0,001
Підвищення рівня глюкози у плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л або терапія гіперглікемії	46	44	> 0,05
Прийом статинів або інших ліпідознижувальних препаратів, %	22	23	> 0,05

ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності.

Т а б л и ц я 2

Регресійна залежність між окремими компонентами МС і тяжкістю ДР

Компонент МС	r	p
Артеріальна гіпертензія	-0,005	> 0,05
Ожиріння	-0,520	< 0,05
Гіперглікемія натще $\geq 5,6$ ммоль/л	-0,027	> 0,05
Підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові $\geq 1,7$ ммоль/л	-0,130	> 0,05
Зниження рівня холестерину ЛПВЩ: чоловіки < 1 ммоль/л, жінки < 1,3 ммоль/л	0,080	> 0,05

В основній групі вірогідно частіше реєстрували осіб з надлишковою масою тіла, підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові ($p < 0,05$) та зниження рівня холестерину ЛПВЩ ($p < 0,001$), тоді як у контрольній — вірогідно частіше виявляли осіб з ожирінням ($p < 0,05$). Частота інших компонентів МС суттєво не відрізнялася в обох групах ($p > 0,05$).

За допомогою регресійного аналізу ми вивчили характер зв'язку між окремими компонентами МС та ступенем вираження ДР у хворих з ДЕ (табл. 2). Вірогідний обернений зв'язок зареєстровано лише між ІМТ і тяжкістю ДР (рис. 1).

При проведенні аналізу впливу віку на тяжкість ДР не виявлено достовірної різниці щодо частоти легких та помірних ДР між пацієнтами середнього, похилого та старечого віку ($p > 0,05$). З огляду на встановлений обернений зв'язок між ІМТ та ступенем тяжкості ДР у пацієнтів з МС, а також на відсутність вірогідного впливу віку на тяжкість ДР, ми вважали за потрібне оцінити, чи відбувається зміна ІМТ з віком в основній групі хворих. При порівнянні пацієнтів середнього, похилого та старечого віку достовірної різниці щодо частоти осіб з ожирінням не

виявлено ($\chi^2 = 0,13$; $p > 0,05$). Отже, з віком не спостерігали достовірних змін ІМТ у пацієнтів з МС та ДР.

За результатами обстеження з використанням MMSE, легкі КП достовірно частіше були у хворих з МС без ДР ($\chi^2 = 4,57$; $p < 0,05$), а початкова деменція — у пацієнтів з МС та ДР ($\chi^2 = 6,25$; $p < 0,05$);

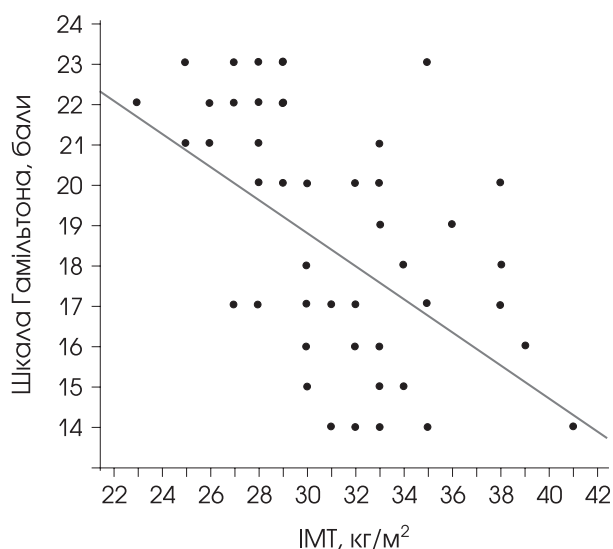
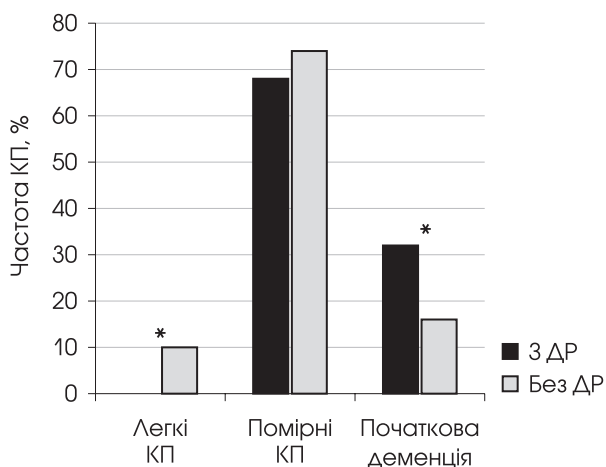
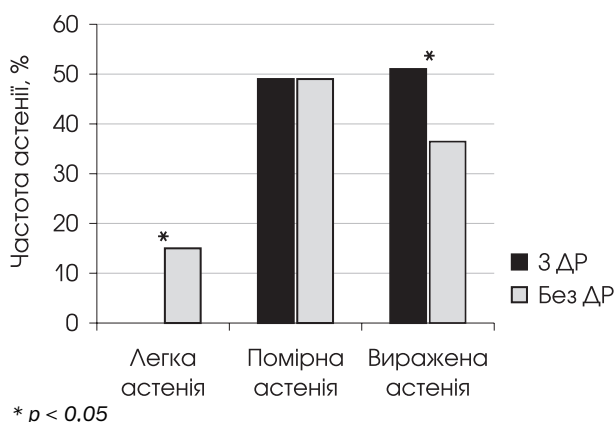


Рис. 1. Регресійна залежність між індексом маси тіла і тяжкістю ДР за даними шкали Гамільтона



* $p < 0,05$

Рис. 2. Частота когнітивних порушень різного ступеня тяжкості у пацієнтів з МС і ДР та без ДР



* $p < 0,05$

Рис. 3. Частота астенії різного ступеня тяжкості за даними ШАС у пацієнтів з МС з ДР та без ДР

не встановлено суттєвої різниці щодо частоти помірних КП між групами пацієнтів з МС ($p > 0,05$; (рис. 2).

В основній групі пацієнтів виявлено вірогідний обернений кореляційний зв'язок середньої сили між тяжкістю ДР та ступенем вираження КП за даними MMSE ($r = -0,48$; $p < 0,05$).

Згідно з даними ШАС легка астенія достовірно частіше була у пацієнтів з МС без ДР ($p < 0,05$), а тяжка астенія — у пацієнтів з МС та ДР ($p < 0,05$; рис. 3). Отже, на тяжкість астенії у хворих впливала наявність ДР, а не МС.

Наявність зворотного зв'язку між ІМТ та тяжкістю ДР суперечить гіпотезі про можливу роль вісцерального ожиріння та хронічного запалення у виникненні ДР [24]. Це питання потребує додаткового дослідження.

Таким чином, пацієнтів з МС слід обов'язково обстежувати з використанням шкал, які дають змогу виявити наявність ДР, оскільки останні

призводять до виникнення та поглиблення КП у пацієнтів з МС, що суттєво знижує якість життя таких хворих. Обізнаність лікаря та пацієнта щодо наявності ДР сприятиме поліпшенню прихильності хворих до антидепресивної терапії, а отже, поліпшенню якості життя, фізичних та когнітивних можливостей. Лікування ДР у пацієнтів з МС має бути введене до переліку обов'язкових заходів для корекції МС. Можна припустити, що адекватне лікування МС поряд зі зміною способу життя сприятиме зменшенню частоти ДР у хворих.

Висновки

Вірогідний обернений зв'язок виявлено лише між ІМТ і тяжкістю ДР. Не встановлено вірогідних змін ІМТ і тяжкості ДР у пацієнтів з МС з віком.

Зареєстровано вірогідний взаємозв'язок між ступенем вираження КП і ступенем тяжкості ДР у хворих з МС. На тяжкість астенії у хворих впливала наявність ДР, а не МС.

Література

1. Бачинська Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений // *Нейро News*.— 2010.— № 2/1.— С. 12—17.
2. Практикум по экспериментальной и прикладной психологии: Учеб. пособие / Под ред. А.А. Крылова.— Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1990.— 272 с.
3. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Рук-во для врачей.— М.: Мед. информ. агентство, 2001.— 256 с.
4. Albert N.M., Fonarow G.C., Abraham W.T. et al. Depression and clinical outcomes in heart failure: an OPTIMIZE-HF analysis // *Am. J. Med.*— 2009.— Vol. 122.— P. 366—373.
5. Alberti K.G.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention, National heart, lung, and blood institute, American heart association, World heart federation, International atherosclerosis society, and International association for the study of obesity // *Circulation*.— 2009.— Vol. 120.— P. 1640—1645.
6. Akbaraly T.N., Kivimaki M., Brunner E.J. et al. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study // *Diabetes Care*.— 2009.— N 32 (3).— P. 499—504.
7. Barnes D.E., Alexopoulos G.S., Lopez O.L. et al. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: Findings from the cardiovascular health study // *Arch Gen Psychiatry*.— 2006.— Vol. 63.— P. 273—279.
8. Bjorntorp P., Rosmond R. The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? // *Br. J. Nutr.*— 2000.— Vol. 83 (1).— P. 49—57.
9. Capuron L., Su Sh., Miller A.H. et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? // *Biol. Psychiatry*.— 2008.— Vol. 64 (10).— P. 896—900.
10. Danner M., Kasl S.V., Abramson J.L., Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein // *Psychosom. Med.*— 2003.— Vol. 65 (3).— P. 347—356.
11. Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C. et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older persons // *Diabetes Care*.— 2007.— Vol. 30.— P. 2655—2660.
12. Dunbar J.A., Reddy P., Davis-Lameloise N. et al. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population // *Diabetes Care*.— 2008.— Vol. 31.— P. 2368—2373.
13. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical // *J. Psychiatr. Res.*— 1975.— N 12.— P. 189—198.
14. Gatto N.M., Henderson V.W., St John J.A. et al. Metabolic syndrome and cognitive function in healthy middle-aged and older adults without diabetes // *Neuropsychol. Cogn.*— 2008.— N 15 (5).— P. 627—641.
15. Geda Y.E., Knopman D.S., Mrazek D.A. et al. Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: A prospective cohort study // *Arch. Neurol.*— 2006.— Vol. 63.— P. 435—440.
16. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.— 1960.— Vol. 23.— P. 56—62.
17. Kamezaki F., Shinjo Sonoda Sh., Nakata S. et al. Elevated depressive symptoms are associated with hypertriglyceridemia in Japanese male workers // *Intern. Med.*— 2011.— Vol. 50.— P. 2485—2490.
18. Lavretsky H., Zheng L., Weiner M.W. et al. Association of depressed mood and mortality in older adults with and without cognitive impairment in a prospective naturalistic study // *Am. J. Psychiatry*.— 2010.— Vol. 167 (5).— P. 589—597.
19. Meyer B., Ringel F., Winter Y. et al. Health-related quality of life in patients with subarachnoid haemorrhage // *Cerebrovasc. Dis.*— 2010.— N 30.— P. 423—431.
20. Middleton L., Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (10).— P. 1210—1215.
21. Ownby R.L., Crocco E., Acevedo A. et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis // *Arch. Gen. Psychiatry*.— 2006.— Vol. 63 (5).— P. 530—538.
22. Paul B., Rosenberg P.B., Mielke M.M. et al. Depressive symptoms predict incident cognitive impairment in cognitively healthy older women // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*.— 2010.— Vol. 18 (3).— P. 204—211.
23. Phillips A.C., Batty G.D., Gale C.R. et al. Generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and their comorbidity as predictors of all-cause and cardiovascular mortality: the Vietnam experience study // *Psychosom. Med.*— 2009.— Vol. 71.— P. 395—403.
24. Santos A.C., Lopes C., Guimaraes J.T., Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome // *Int. J. Obes.*— 2005.— Vol. 29 (12).— P. 1452—1456.
25. Vaccarino V., McClure C., Johnson B.D. et al. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk // *Psychosom. Med.*— 2008.— Vol. 70.— P. 40—48.
26. Winter Y., Balzer-Geldsetzer M., Spottke A. et al. Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany // *Eur. J. Neurol.*— 2010.— Vol. 17.— P. 1156—1163.
27. Yaffe K., Weston A.L., Blackwell T., Krueger K.A. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (3).— P. 324—328.

О.О. КОПЧАК

Влияние метаболического синдрома и его отдельных компонентов на тяжесть депрессивных расстройств и когнитивных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией

Цель — изучить характер связи между депрессивными расстройствами (ДР) и метаболическим синдромом (МС) и его отдельными компонентами у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), а также взаимосвязь между ДР и состоянием когнитивных функций у этих больных.

Материалы и методы. В исследование включили 102 больных (средний возраст — $64,2 \pm 7,3$ года) с ДЭ и МС. Всем пациентам проведено клиничко-неврологическое обследование, общие лабораторные тесты, инструментальные исследования. Для оценки когнитивных функций использовали MMSE, исходного психологического состояния больных — шкалу астенического состояния, тяжести ДР — шкалу Гамильтона.

Результаты. Регрессионный анализ выявил достоверную обратную связь только между индексом массы тела (ИМТ) и тяжестью ДР. Не обнаружено достоверных изменений ИМТ и тяжести ДР у пациентов с МС с возрастом. Легкие когнитивные нарушения (КН) достоверно чаще выявляли у больных с МС без ДР, начальную деменцию — у пациентов с МС и ДР. Установленная достоверная связь между выраженностью КН и степенью тяжести ДР у больных с МС свидетельствует о важной роли последнего как фактора риска развития КН и ДР у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. На тяжесть астении у больных влияло наличие ДР, а не МС.

Выводы. Установлена достоверная обратная связь между ИМТ и тяжестью ДР. Не обнаружено достоверных изменений ИМТ и тяжести ДР у пациентов с МС с возрастом. Установлена достоверная взаимосвязь между выраженностью КН и степенью тяжести ДР у больных с МС. На тяжесть астении влияло наличие ДР, а не МС.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, метаболический синдром.

О.О. КОПЧАК

Investigation of the influence of metabolic syndrome and its components on the severity of depressive disorders and cognitive impairment in patients with chronic insufficiency of cerebral circulation

Objective – to investigate whether elevated depressive symptoms (DS) are associated with: metabolic syndrome (MS), its components and with cognitive status of patients with chronic insufficiency of cerebral circulation (CICC).

Methods and subjects. 102 patients with CICC and MS (64.2 ± 7.3 years) enrolled into the study. Diagnostic evaluation included clinical examination, laboratory tests and instrumental investigation. Cognitive assessment consisted of Mini-Mental State. Psychological status of patients was elucidated by means of Asthenia Status Scale. We assessed severity of depressive symptoms using Hamilton scale.

Results. Using regression analysis we found that out of MS components only BMI was significantly associated with DS severity. We did not observe significant changes of BMI and DS severity in different age groups of MS patients. Mild cognitive impairment was more frequent in MS patients without DS; at the same time light dementia was significantly more often observed in MS patients with DS. Correlation of cognitive impairment and DS severity in patients with MS underlines significant role of MS as a risk factor of development of cognitive impairment and DS in patients with CICC. The severity of asthenia was influenced by DS presence, but not by MS.

Conclusions. Evidenced correlation was found of BMI and DS severity. We did not observe significant changes of BMI and DS severity depending on the age. Intensity of cognitive impairments depends on DS severity in patients with MS. According to our results diagnostic evaluation of patients with MS must include scales that assess depression, because the presence of DS leads to increasing of cognitive impairment severity.

Key words: depressive symptoms, cognitive impairment, metabolic syndrome.



Е.А. ТРУФАНОВ

ГЗ «Луганский государственный
медицинский университет»

Скорость прогрессирования болезни Паркинсона в зависимости от стороны появления (доминантная, субдоминантная) первых двигательных симптомов

Цель — изучить скорость прогрессирования болезни Паркинсона в зависимости от стороны появления (доминантная, субдоминантная) первых двигательных симптомов (брадикинезия, тремор, ригидность).

Материалы и методы. Обследовано 205 больных с идиопатической болезнью Паркинсона. Для оценки тяжести болезни Паркинсона использовали шкалу UPDRS, модифицированную шкалу Hoehn—Yahr, шкалу повседневной жизненной активности Schwab—England.

Результаты. Болезнь Паркинсона чаще начиналась на доминантной стороне тела (в 62,26 % случаев). У больных с началом заболевания на субдоминантной стороне тела была сильнее выражена двигательная асимметрия. У пациентов с началом болезни Паркинсона на доминантной стороне тела заболевание прогрессировало быстрее.

Выводы. Сторону появления болезни Паркинсона (доминантная или субдоминантная) можно рассматривать как один из прогностических факторов прогрессирования болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, сторона начала заболевания, прогрессирование болезни.

В большинстве случаев имеется значительная асимметрия двигательных симптомов при спорадических и наследственных формах болезни Паркинсона. Механизмы развития этой асимметрии не изучены. Сообщается лишь о том, что асимметрия двигательных симптомов и сторона начала болезни Паркинсона могут быть генетически обусловлены [3].

Асимметричное начало двигательных симптомов является одним из наиболее надежных диагностических факторов как спорадических, так и наследственных форм болезни Паркинсона [6, 7].

Зависимость прогрессирования болезни Паркинсона от стороны начала заболевания практически не исследована [13]. В одной из современных работ указывается на то, что сторона начала болезни Паркинсона не влияет на последующую тяжесть заболевания по шкале UPDRS [2].

Проведено исследование связи когнитивных нарушений с асимметрией двигательных симптомов при болезни Паркинсона. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных болезнью Паркинсона с началом заболевания на левой стороне тела были более выраженные когнитивные нарушения по сравнению с больными, у которых болезнь Паркинсона начиналась с правой стороны [5, 9]. Этот факт позволяет предположить, что повреждение допаминовой системы правого полушария играет непропорционально большую роль в снижении когнитивных функций у больных болезнью Паркинсона [9].

В другом современном исследовании установлено, что у больных, у которых болезнь Паркинсона начиналась с левой стороны тела, наблюдали более выраженное нарушение зрительной памяти, а у больных, у которых заболевание начиналось с

правой стороны тела, сильнее нарушалась вербальная память. Сделан вывод о том, что сторона начала болезни Паркинсона ассоциировалась с асимметричной дисфункцией памяти [1].

Нарушение речи было менее выражено у больных болезнью Паркинсона с началом заболевания в виде тремора на правой стороне тела по сравнению с больными, у которых заболевание начиналось с тремора на левой стороне тела или с брадикинезии/ригидности на любой стороне тела [5].

Исследование, проведенное на животных (крысах), показало нейрхимическую латерализацию допаминергической системы с большей плотностью D1- и D2-рецепторов в базальных ганглиях правого полушария. Если такая зависимость существует и у людей, то, возможно, увеличение плотности D1- и D2-рецепторов в базальных ганглиях правого полушария характеризуется большим числом проекций на лобные доли. Из этого следует, что повреждение базальных ганглиев правого полушария может приводить к более грубым когнитивным и поведенческим расстройствам [4, 5].

Одни исследователи указывают на то, что болезнь Паркинсона чаще всего начинается на доминантной стороне тела [12, 13], другие отрицают это [8].

Леворукие больные болезнью Паркинсона имели тенденцию к более выраженным проявлениям заболевания на левой стороне тела [10], а праворукие — на правой [11].

Цель работы — изучить скорость прогрессирования болезни Паркинсона в зависимости от стороны появления (доминантная, субдоминантная) первых двигательных симптомов (брадикинезия, тремор, ригидность).

Статья является фрагментом НИР «Дифференциальный диагноз и прогноз болезни Паркинсона, паркинсонических синдромов и эссенциального тремора» (государственный регистрационный номер 0112 U 001892).

Материалы и методы

В исследование включено 205 пациентов с болезнью Паркинсона, 188 из них были праворукими, 16 — леворукими. В одном случае не представлялось возможным выявить доминантную сторону тела.

У 127 (62,26 %) больных заболевание началось на доминантной стороне тела, у 76 (37,25 %) — на субдоминантной и только у 1 (0,49 %) больного — симметрично.

Средняя длительность болезни Паркинсона на момент осмотра составляла 8,23 года, в группе больных с началом заболевания на доминантной стороне тела — 8,43 года, в группе больных с началом заболевания на субдоминантной стороне тела — 7,81 года.

На момент осмотра у 10 (4,88 %) больных имела место симметричная симптоматика (брадикинезия, тремор, ригидность), у 93 (45,37 %) — двигательные синдромы были более выражены на правой стороне тела, у 102 (49,76 %) — на левой.

Для оценки тяжести болезни Паркинсона использовали модифицированную шкалу Hoehn — Yahr; шкалу повседневной жизненной активности Schwab — England; шкалу UPDRS — общая сумма баллов и суммы баллов по I, II, III и IV разделам («мышление, поведение, настроение», «повседневная жизненная активность», «исследование двигательных функций», «осложнения терапии»), суммы баллов по шкалам брадикинезии и ригидности (19, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 31), шкалам тремора (16, 20, 21), шкалам падений, застывания, ходьбы, вставания со стула, позы, походки и постральной стабильности (13, 14, 15, 27, 28, 29, 30), шкалам дискинезии (32—35) и клинических флуктуаций (36—39). Также оценивали отдельные инвалидизирующие двигательные, психические и вегетативные симптомы.

Для статистической обработки полученных результатов использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни для двух независимых выборок и угловой критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от оценки асимметрии по шкале UPDRS приведено на рис. 1. Наибольшее количество баллов (12) имел 1 (0,49 %) больной. У большинства больных (113) асимметрия оценена 3—6 балами.

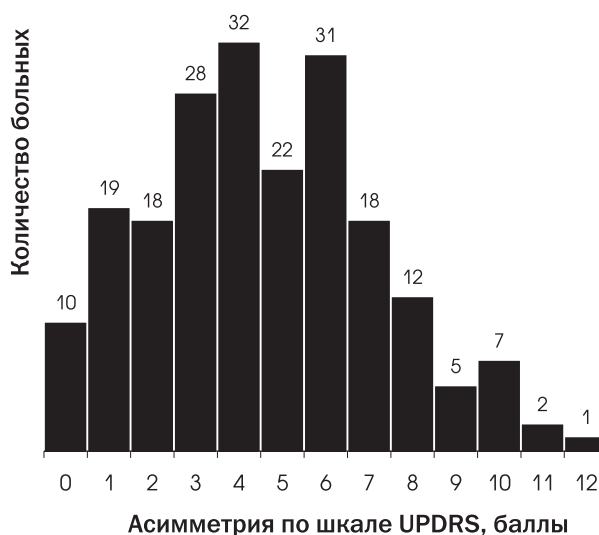


Рис. 1. Распределение пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от оценки асимметрии по шкале UPDRS (подшкалы 20—26; брадикинезия, тремор, ригидность)

Мы условно раздели всех пациентов с болезнью Паркинсона на больных с симметричной двигательной симптоматикой (нет асимметрии по 20—26 подшкалам UPDRS), нерезко асимметричной (1—3 балла), умеренно асимметричной (4—6 баллов) и значительно асимметричной двигательной симптоматикой (7 баллов и больше). Большинство больных имели нерезко асимметричную (31,71 %) и умеренно асимметричную (41,46 %) двигательную симптоматику (рис. 2).

У больных с началом заболевания на субдоминантной стороне тела сильнее выражена двигательная асимметрия по сравнению с больными, у которых заболевание начиналось с доминантной стороны тела ($p < 0,003$; рис. 3).

Из 127 больных болезнью Паркинсона, у которых заболевание начиналось с доминантной стороны тела, на момент осмотра у 99 лиц двигательная симптоматика (брадикинезия, тремор, ригидность) преобладала на доминантной стороне тела, у 10 — была симметричной, у 18 — более выраженной на субдоминантной стороне тела. Из 76 больных, у которых заболевание начиналось с субдоминантной стороны тела, на момент осмотра брадикинезия, тремор и ригидность преобладали на субдоминантной стороне тела у 74, двигательные симптомы были более выражены на доминантной стороне тела у 2. Не было ни одного больного с симметричной двигательной симптоматикой (рис. 4).

Тяжесть болезни Паркинсона, оцененная по шкале повседневной жизненной активности Schwab — England у больных с началом заболевания на доминантной стороне тела была несколько выше по сравнению с больными, у которых болезнь Паркинсона начиналась с субдоминантной стороны тела (табл. 1). Данные, полученные по другим шкалам оценки тяжести болезни Паркинсона (UPDRS, модифицированная шкала Hoehn — Yahr), были недостоверны.

Тяжесть болезни Паркинсона по II разделу шкалы UPDRS и по шкалам дискинезии UPDRS у больных с началом заболевания на доминантной сто-

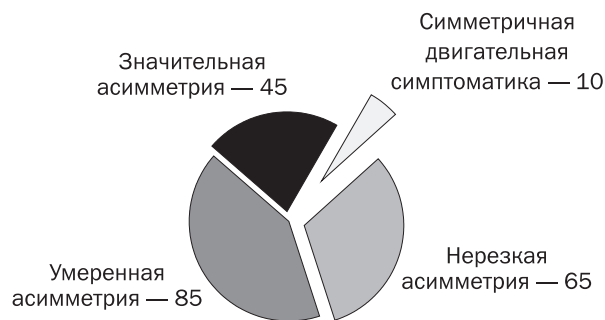


Рис. 2. Распределение пациентов с болезнью Паркинсона по степени асимметрии по шкале UPDRS (подшкалы 20—26; брадикинезия, тремор, ригидность)

роне тела была выше по сравнению с больными, у которых болезнь Паркинсона начиналась с субдоминантной стороны тела (см. табл. 1).

Не получено достоверных различий между группами больных с началом заболевания на доминантной и субдоминантной стороне тела при оценке тяжести болезни Паркинсона по I, III и IV разделам UPDRS, шкалам тремора, брадикинезии и ригиднос-

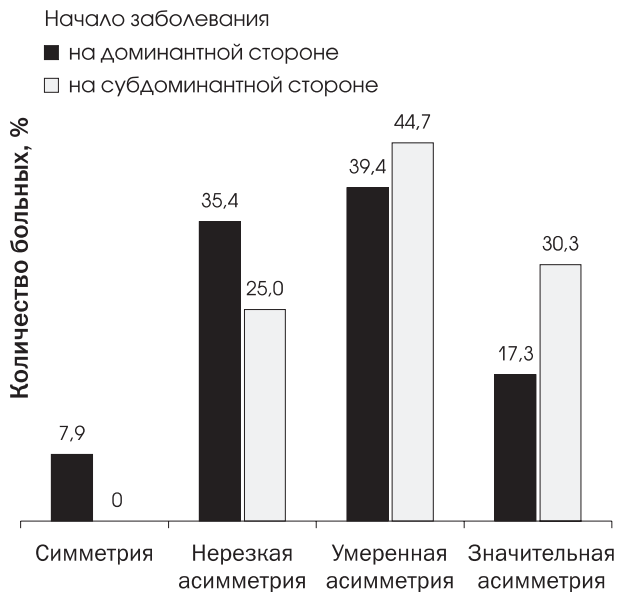


Рис. 3. Степень асимметрии двигательных синдромов по шкале UPDRS (подшкалы 20—26; брадикинезия, тремор, ригидность) у пациентов с болезнью Паркинсона с началом заболевания на доминантной и субдоминантной стороне тела

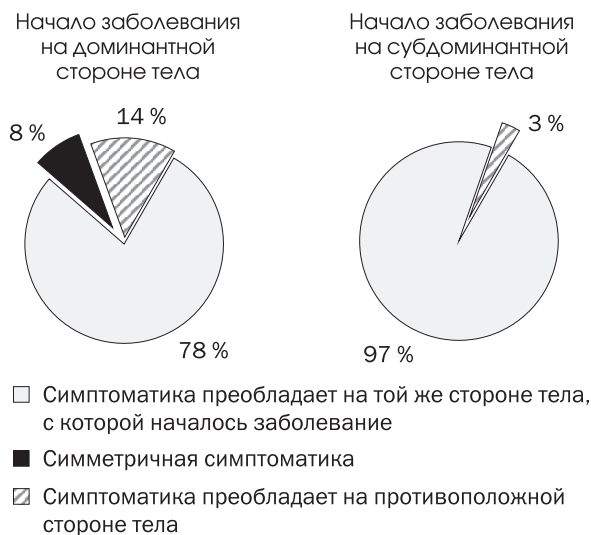


Рис. 4. Преобладание двигательных синдромов (брадикинезия, тремор, ригидность) на доминантной и субдоминантной стороне тела в зависимости от стороны начала болезни Паркинсона

Таблиця 1

Тяжесть болезни Паркинсона по шкале UPDRS, разделам UPDRS, модифицированной шкале Hoehn — Yahr, шкале повседневной жизненной активности Schwab — England (медиана (верхний квартиль; нижний квартиль))

Шкала	Начало заболевания на доминантной стороне тела (n = 127)	Начало заболевания на субдоминантной стороне тела (n = 76)	p
UPDRS (общий показатель), баллы	51 [31; 70]	42 [22; 62]	> 0,05
Раздел I, баллы	2 [1; 5]	2 [1; 3]	> 0,05
Раздел II, баллы	12 [6; 18]	9,5 [4; 15,5]	< 0,05
Раздел III, баллы	33 [21; 42]	26,5 [16; 40,5]	> 0,05
Раздел IV, баллы	3 [1; 5]	3 [1; 5]	> 0,05
Шкалы брадикинезии и ригидности, баллы	26 [16; 33]	22 [12; 30]	> 0,05
Шкалы тремора, баллы	4 [2; 6]	4 [2; 6]	> 0,05
Шкалы падений, застывания, ходьбы, вставания со стула, позы, походки и поструральной стабильности, баллы	5 [3; 11]	5 [1; 8,5]	> 0,05
Шкалы дискинезии, баллы	1 [0; 2]	0 [0; 1]	< 0,02
Шкалы клинических флуктуаций, баллы	0 [0; 2]	0 [0; 2]	> 0,05
Hoehn — Yahr, баллы	2,5 [2; 3,5]	2 [2; 3]	> 0,05
Schwab — England, %	70 [50; 80]	80 [55; 90]	< 0,04

ти, шкалам падений, застывания, ходьбы, вставания со стула, позы, походки и поструральной стабильности и шкалам клинических флуктуаций UPDRS.

Доля пациентов с высокой тяжестью болезни Паркинсона по шкале UPDRS, модифицированной шкале Hoehn — Yahr и шкалам брадикинезии и ригидности UPDRS в группе больных с началом заболевания на доминантной стороне тела была досто-

верно больше по сравнению с пациентами, у которых болезнь Паркинсона начиналась на субдоминантной стороне тела (табл. 2). У больных с началом заболевания на доминантной стороне тела в полтора раза чаще встречалась дискинезия.

Такие инвалидизирующие не двигательные симптомы, как нарушение глотания, галлюцинации и ряд вегетативных нарушений (учащенное

Таблиця 2

Количество больных болезнью Паркинсона с высокой тяжестью заболевания по шкале UPDRS, разделам UPDRS, модифицированной шкале Hoehn — Yahr, шкале повседневной жизненной активности Schwab — England

Шкала	Начало заболевания на доминантной стороне тела (n = 127)	Начало заболевания на субдоминантной стороне тела (n = 76)	p
UPDRS (≥ 50 баллов)	68 (53,54 %)	29 (38,16 %)	< 0,05
UPDRS, раздел I (≥ 3 баллов)	56 (44,09 %)	25 (32,89 %)	> 0,05
UPDRS, раздел II (≥ 15 баллов)	45 (35,43 %)	22 (28,95 %)	> 0,05
UPDRS, раздел III (≥ 40 баллов)	40 (31,5 %)	21 (27,63 %)	> 0,05
UPDRS, раздел IV (≥ 5 баллов)	43 (33,86 %)	23 (30,26 %)	> 0,05
UPDRS, шкалы брадикинезии и ригидности (≥ 25 баллов)	68 (53,54 %)	29 (38,16 %)	< 0,05
UPDRS, шкалы тремора (≥ 5 баллов)	49 (38,58 %)	29 (38,16 %)	> 0,05
UPDRS, шкалы падений, застывания, ходьбы, вставания со стула, позы, походки и поструральной стабильности (≥ 7 баллов)	54 (42,52 %)	26 (34,21 %)	> 0,05
Больные с наличием дискинезии	81 (63,78 %)	32 (42,11 %)	< 0,01
Больные с наличием клинических флуктуаций	58 (45,7 %)	35 (46,05 %)	> 0,05
Hoehn — Yahr (2,5—5,0 балла)	71 (55,91 %)	31 (40,79 %)	< 0,05
Schwab — England (70—10 %)	67 (52,76 %)	34 (44,74 %)	> 0,05

Т а б л и ц а 3

Частота отдельных клинических симптомов у больных болезнью Паркинсона

Шкала	Начало заболевания на доминантной стороне тела (n = 127)	Начало заболевания на субдоминантной стороне тела (n = 76)	p
Падения	46 (36,22 %)	20 (26,32 %)	> 0,05
Застывание при ходьбе	44 (34,65 %)	23 (30,26 %)	> 0,05
Нарушение глотания	43 (33,86 %)	17 (22,37 %)	< 0,05
Гипосмия или anosmia	64 (50,39 %)	50 (65,79 %)	< 0,05
Нарушение сна (инсомния или чрезмерная сонливость)	71 (55,91 %)	43 (56,58 %)	> 0,05
Яркие и живые сновидения	67 (52,76 %)	37 (48,68 %)	> 0,05
Галлюцинации	22 (17,32 %)	7 (9,21 %)	< 0,05
Спутанность сознания	14 (11,02 %)	5 (6,58 %)	> 0,05
Интеллектуальные нарушения	71 (55,91 %)	34 (44,74 %)	> 0,05
Депрессия	40 (31,5 %)	26 (34,21 %)	> 0,05
Слюнотечение	44 (34,65 %)	29 (38,16 %)	> 0,05
Симптоматическая ортостатическая гипотензия	50 (39,37 %)	28 (36,84 %)	> 0,05
Учащенное мочеиспускание, связанное с болезнью Паркинсона	52 (40,94 %)	20 (26,32 %)	< 0,05
Непроизвольное мочеиспускание при позывах, связанное с болезнью Паркинсона	16 (12,6 %)	5 (6,58 %)	> 0,05
Задержки мочеиспускания, связанные с болезнью Паркинсона	10 (7,87 %)	2 (2,63 %)	< 0,05
Запоры	73 (57,48 %)	29 (38,16 %)	< 0,01

мочеиспускание, задержки мочеиспускания, запоры), достоверно чаще регистрировали у больных с началом заболевания на доминантной стороне тела по сравнению с больными, у которых болезнь Паркинсона начиналась с субдоминантной стороны (табл. 3).

Нарушение обоняния достоверно чаще встречалось у больных с началом болезни Паркинсона на субдоминантной стороне тела.

Выводы

Болезнь Паркинсона чаще начиналась с доминантной стороны тела (в 62,26 % случаев, $p < 0,001$). У больных с началом заболевания на субдоминантной стороне тела сильнее выражена двигательная асимметрия по сравнению с больными, у которых заболевание начиналось с доминантной стороны тела ($p < 0,003$).

При начале болезни Паркинсона на доминантной стороне тела по мере прогрессирования заболевания двигательные синдромы (брадикинезия, тремор, ригидность) преобладали на доминантной стороне тела только у 77,95 % больных, в то время как при начале заболевания на субдоминантной стороне тела двигательные синдромы преобладали на той же стороне тела у 97,37 %

больных ($p < 0,001$). Тяжесть болезни Паркинсона по шкале повседневной жизненной активности Schwab — England, а также количество больных с тяжелыми формами болезни Паркинсона по шкале UPDRS и модифицированной шкале Hoehn — Yahr в группе больных с началом заболевания на доминантной стороне тела были достоверно выше по сравнению с больными, у которых болезнь Паркинсона начиналась на субдоминантной стороне тела.

Дискинезия встречалась достоверно чаще, выраженность ее была выше у больных с началом заболевания на доминантной стороне.

Инвалидизирующие недвигательные симптомы — нарушение глотания, галлюцинации и вегетативные нарушения (учащенное мочеиспускание, задержки мочеиспускания, запоры) — достоверно чаще встречались у больных с началом заболевания на доминантной стороне тела.

У больных с началом болезни Паркинсона на доминантной стороне тела заболевание прогрессировало быстрее. На наш взгляд, сторону начала болезни Паркинсона (доминантная или субдоминантная) можно рассматривать как один из прогностических факторов прогрессирования болезни Паркинсона.

Литература

- Amick M.M., Grace J., Chou K.L. Body side of motor symptom onset in Parkinson's Disease is associated with memory performance // J. Intern. Neuropsychol. Society.— 2006.— Vol. 12, N 5.— P. 736—740.
- Barrett M.J., Wylie S.A., Harrison M.B., Wooten G.F. Handedness and motor symptom asymmetry in Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2011.— Vol. 82.— P. 1122—1124.
- Djaldetti R., Ziv I., Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease // Lancet Neurol.— 2006.— Vol. 5, N 9.— P. 796—802.
- Giardino L. Right-left asymmetry of D1- and D2-receptor density is lost in the basal ganglia of old rats // Brain Research.— 1996.— Vol. 720, N 1—2.— P. 235—238.
- Katzen H.L., Levin B.E., Weiner W. Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease // Movement Disorders.— 2006.— Vol. 21, N 11.— P. 1947—1953.
- Melamed E., Poewe W. Taking sides: Is handedness involved in motor asymmetry of Parkinson's disease? // Movement Disorders.— 2012.— Vol. 27, N 2.— P. 171—173.
- Newman E.J., Breen K., Patterson J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's Disease: a clinic-pathological study of 100 cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1992.— Vol. 55, N 3.— P. 181—184.
- Stochl J., Hagtvet K.A., Brozova H. et al. Handedness does not predict side of onset of motor symptoms in Parkinson's disease // Movement Disorders.— 2009.— Vol. 24, N 12.— P. 1836—1839.
- Tomer R. Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease // Ann. Neurol.— 1993.— Vol. 34, N 4.— P. 579—584.
- Uitti R.J., Baba Y., Whaley N.R. et al. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry // Neurology.— 2005.— Vol. 64, N 11.— P. 1925—1930.
- Van der Hoorn A., Bartels A.L., Leender K.L., de Jong B.M. Handedness and dominant side of symptoms in Parkinson's disease // Parkinsonism & Related Disorders.— 2011.— Vol. 17, N 1.— P. 58—60.
- Van der Hoorn A., Burger H., Leenders K.L. et al. Handedness correlates with the dominant parkinson side: A systematic review and meta-analysis // Mov. Disord.— 2012.— Vol. 27, N 2.— P. 206—210.
- Yust-Katz S., Tesler D., Treves T.A. et al. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease // Parkinsonism & Related Disorders.— 2008.— Vol. 14, N 8.— P. 633—635.

Є.О. ТРУФАНОВ

Швидкість прогресування хвороби Паркінсона залежно від сторони появи (домінантна, субдомінантна) перших рухових симптомів

Мета — вивчити швидкість прогресування хвороби Паркінсона залежно від сторони появи (домінантна, субдомінантна) перших рухових симптомів (брадிகінезія, тремор, ригідність).

Матеріали і методи. Обстежено 205 хворих з ідіопатичною хворобою Паркінсона. Для оцінки тяжкості хвороби Паркінсона використовували шкалу UPDRS, модифіковану шкалу Hoehn—Yahr, шкалу повсякденної життєвої активності Schwab—England.

Результати. Хвороба Паркінсона найчастіше починалася з домінантної сторони тіла (у 62,26 % випадків). У хворих з початком захворювання на субдомінантній стороні була вираженішою рухова асиметрія. У хворих з початком хвороби Паркінсона на домінантній стороні тіла швидше прогресувало захворювання.

Висновки. Сторона початку хвороби Паркінсона (домінантна або субдомінантна) може розглядатися й ураховуватися як один із прогностичних факторів прогресування хвороби Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, сторона початку захворювання, прогресування хвороби.

Ye.A. TRUFANOV

The rate of Parkinson disease progression according to the side of motor onset (dominant, subdominant)

Objective – to analyze the rate of Parkinson disease progression according to the side (dominant, subdominant) of motor onset (bradykinesia, tremor, rigidity).

Methods and subjects. 205 consecutive patients with idiopathic Parkinson disease were examined at time of routine clinic visits. The following methods were applied: UPDRS, modified Hoehn—Yahr staging, Schwab—England activities of daily living scale.

Results. There was a more rapid disease progression in Parkinson disease patients who had motor onset on the dominant side of the body (62.26 % cases). Parkinson disease patients who had motor onset on the subdominant side of the body demonstrated more prominent asymmetry of motor symptoms.

Conclusions. In our opinion, the side of motor onset (dominant, subdominant) can be considered and taken into account as a prognostic factor of Parkinson disease progression.

Key words: Parkinson disease, side of motor onset, disease progression.



Д.В. ЩЕГЛОВ

ГУ «Научно-практический центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины», Киев

Разрывы мешотчатых церебральных аневризм после успешной эндоваскулярной окклюзии

Цель — изучить частоту возникновения разрывов мешотчатых аневризм (МА) после успешной эндоваскулярной окклюзии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты эндоваскулярного лечения 598 больных с МА. Оценку эффективности эндоваскулярной окклюзии МА проводили с помощью контрольного наблюдения за пациентами. Изучены возможные предикторы и причины рецидивирующего кровоизлияния.

Результаты. В течение 5 лет контрольного наблюдения выявлено 9 повторных кровоизлияний из totally окклюзированных аневризм: 5 разрывов — в течение первого месяца после инициальной окклюзии, 3 — через 2 года и 1 — через 5 лет. Все 9 случаев были летальными. Возможные предикторы рецидивирующего кровоизлияния: тотальная реконструктивная окклюзия МА, плотная тампонада полости МА, отсутствие реканализации после повторного разрыва. Причинами рецидивирующего кровоизлияния могли быть: «воздействие» спиралей на стенки аневризмы при плотной тампонаде МА, 3Н-терапия, изменение соотношения шейки МА — материнская артерия, пришеечный разрыв аневризмы, постановка люмбального дренажа в острый период кровоизлияния и изменение внутричерепного давления.

Выводы. Большинство повторных кровоизлияний происходит в первый месяц после инициальной окклюзии МА — более 55 % ($p < 0,005$). Рецидивирующие разрывы МА в более чем 60 % случаев приводят к тяжелым и фатальным последствиям. Тотальная окклюзия церебральных аневризм не может гарантировать отсутствие повторных кровоизлияний.

Ключевые слова: мешотчатая аневризма, тотальная окклюзия, повторный разрыв.

Проблема разрывов церебральных мешотчатых аневризм (МА) после успешной эндоваскулярной их окклюзии остается актуальным вопросом современной эндоваскулярной нейрохирургии. Даже при тотальном (100 %) закрытии МА возникают разрывы аневризм. В международных исследованиях приводятся разные показатели частоты этого осложнения. Так, по данным The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [4, 5], частота разрывов аневризм после эндоваскулярных операций составляет 2,4 %, после клипирования — 1 %. Согласно результатам исследований The Cerebral Aneurysm Rupture After Treatment (CARAT), HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) Study и др. [1—3], разрывы после окклюзий встречаются в 3,4 % случаев, после клипирования — в 1,4 %.

Цель исследования — изучить частоту возникновения разрывов мешотчатых аневризм после успешной эндоваскулярной окклюзии.

Материалы и методы

В ГУ «Научно-практический центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины» в период с 2006 по 2012 г. с помощью спиралей прооперировано 598 больных с МА головного мозга. Оценку эффективности эндоваскулярной окклюзии МА проводили с помощью контрольного наблюдения за пациентами (контрольные клинические и ангиографические исследования). С 73 (12 %) пациентами связь была утрачена по независящим от нас причинам.

Для оценки качества жизни больных мы использовали модифицированную шкалу Рэнкина,

для оценки эффективности окклюзии — ангиографическое исследование с определением степени окклюзии по шкале Реймонда.

Результаты и обсуждение

Контрольное наблюдение проведено за 525 пациентами. У 9 (1,7 %) из них выявлены повторные разрывы МА: в течение 1 мес после первичной окклюзии МА — у 5 (55,6 %) больных ($p < 0,005$), на протяжении последующих 2 лет — у 3 (33,3 %), через 5 лет — у 1 (11,1 %) больного.

Среди пациентов с повторным кровоизлиянием было 5 (67 %) мужчин и 4 (33 %) женщины в возрасте от 40 до 68 лет, средний возраст — 52 года. 8 (89 %) больных были прооперированы в острый период первичного кровоизлияния (через 3—12 дней после манифестации заболевания) на фоне некритического ангиоспазма. Первичное субарахноидальное кровоизлияние (САК) (0—2 балла по шкале WFNS) диагностировано у 4 (45 %) больных, субарахноидально-паренхиматозное (СПК) (3 балла) — у 3 (33 %), субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние (СПВК) (4 балла) — у 2 (22 %) пациентов. У всех больных окклюзия аневризм была тотальной (100 %).

Каких-либо видимых предикторов возможного рецидива кровоизлияния у данных больных не отмечено. У всех пациентов не было интраоперационных осложнений. До момента кровоизлияния не наблюдали какого-либо ухудшения клинического состояния. Однако все 9 повторных геморрагических инсультов сопровождались стремительным (за 1—2 ч) ухудшением состояния пациентов до комы III—IV степени.

У 1 пациента повторное кровоизлияние произошло в первые сутки после операции (5-е сутки после СПК) (рис. 1, 2), у 1 — на 6-е сутки после окклюзии МА (11-е сутки после САК) (рис. 3—6), у 3 — на 9—14-е сутки (21-е сутки после первичной геморрагии в виде САК, СПК, СПВК соответственно).

Возможные причины отсроченных кровоизлияний, по данным контрольного обследования:

- в 1 случае рецидива, установленного год спустя после операции, пациент отказался от повторного эндоваскулярного лечения. В результате возник разрыв МА;
- 1 аневризма *de novo*;
- 1 кровоизлияние неаневризматической этиологии (в зону ишемических постгеморрагических изменений);

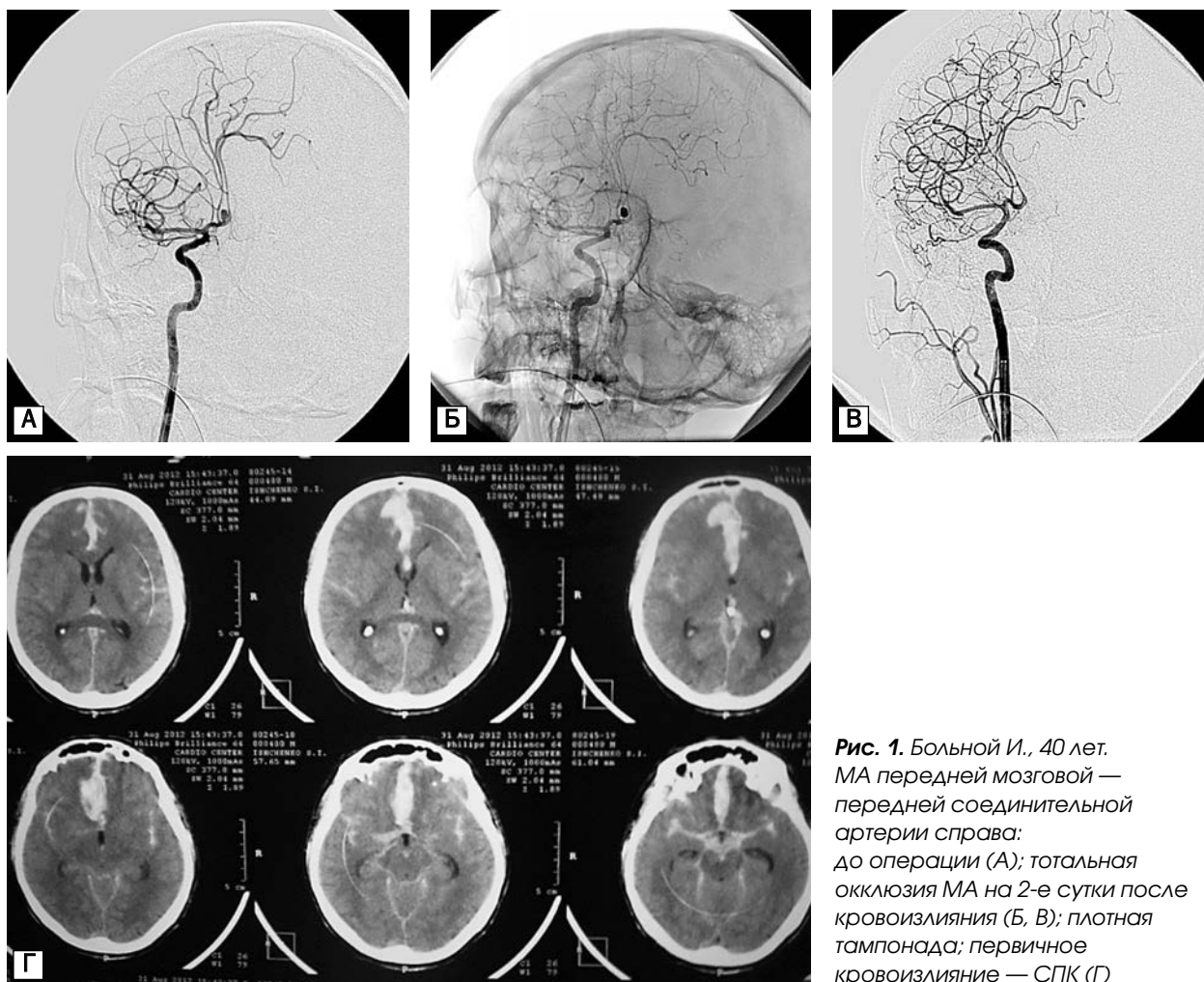


Рис. 1. Больной И., 40 лет. МА передней мозговой — передней соединительной артерии справа: до операции (А); тотальная окклюзия МА на 2-е сутки после кровоизлияния (Б, В); плотная тампонада; первичное кровоизлияние — СПК (Г)

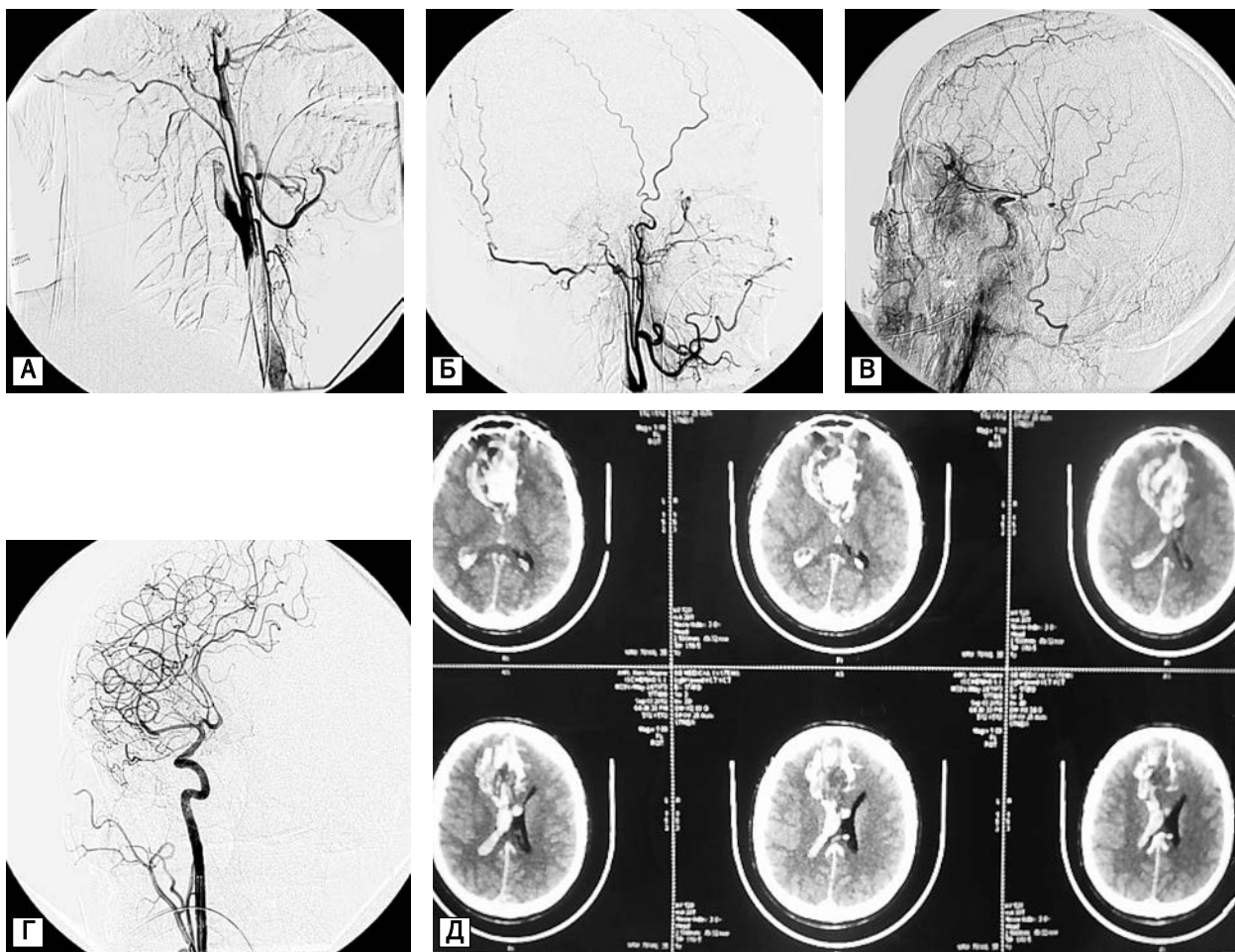


Рис. 2. Больной И., 40 лет. Повторное кровоизлияние через сутки после инициальной окклюзии (СПВК): выраженный ангиоспазм, тампонада МА — без изменений (А—Г); компьютерная томограмма (Д)

• 1 кровоизлияние неясной этиологии (через 5 лет). По данным клинко-инструментальных исследований диагностировано кровоизлияние. Возможно, причиной его стал рецидив МА, ранее не установленный по причине отказа больного являться на контрольные обследования (информация получена от родственников).

В зависимости от данных компьютерной томографии и церебральной ангиографии, больным, доступным для дальнейшего наблюдения и лечения, проводили по показаниям костно-пластическую трепанацию черепа с широкой декомпрессией, постановку вентрикулярных дренажей, фармакодилатацию или ангиопластику спазмированных церебральных сосудов.

Однако все 9 случаев рецидивирующего церебрального кровоизлияния закончились летально.

Отдельно проанализированы возможные причины, приведшие к повторному кровоизлиянию в первый месяц после инициальной окклюзии МА. Во всех случаях рецидивирующего разрыва выявлены определенные закономерности (рис. 7):

• особенности строения МА — обычно это аневризмы небольшого размера (4—12 мм), ко-

торые позволяют провести операцию без использования протекционной техники;

- тотальная реконструктивная окклюзия МА;
- плотная тампонада полости аневризмы спиралями;

- отсутствие реканализации после повторного разрыва, по данным церебральной ангиографии.

Проанализировав причины рецидивирующего разрыва и результаты контрольных ангиографий, мы пришли к выводу, что существует ряд факторов, которые могут потенцировать или вызывать повторный разрыв МА:

1. «Воздействие» спиралей на стенки аневризмы при плотной тампонаде МА спиралями.

2. ЗН-терапия, применяемая в большинстве случаев в острой фазе инициального кровоизлияния для профилактики и коррекции сосудистого ангиоспазма.

3. Изменение соотношения шейки МА — материнская артерия на фоне регресса ангиоспазма.

4. Пришеечный разрыв аневризмы.

5. Постановка люмбального дренажа в острый период кровоизлияния, что может привести к изменению внутричерепного давления и вследствие этого — к изменению положения тромба.

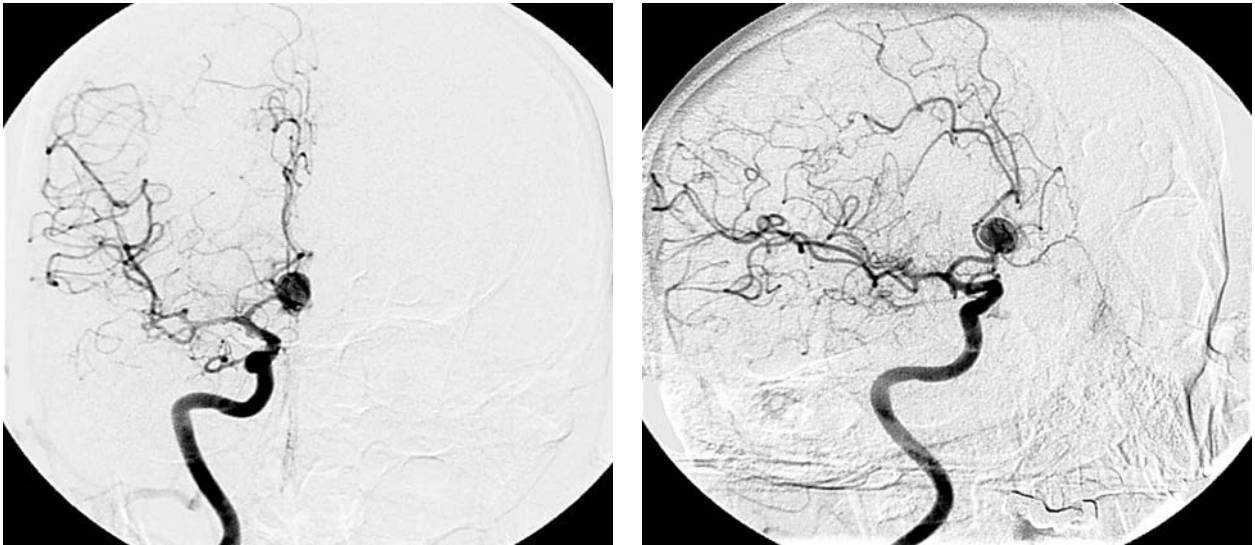


Рис. 3. Больной К., 48 лет. МА передней мозговой — передней соединительной артерии справа до операции

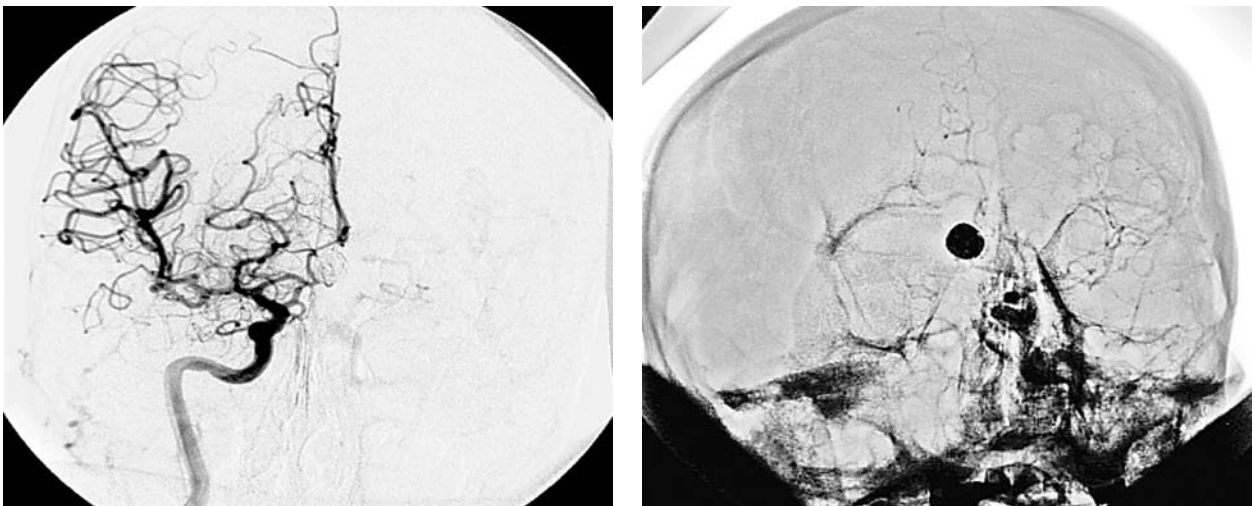


Рис. 4. Больной К., 48 лет. МА передней мозговой — передней соединительной артерии справа после операции. Отмечается плотная тампонада спиралями

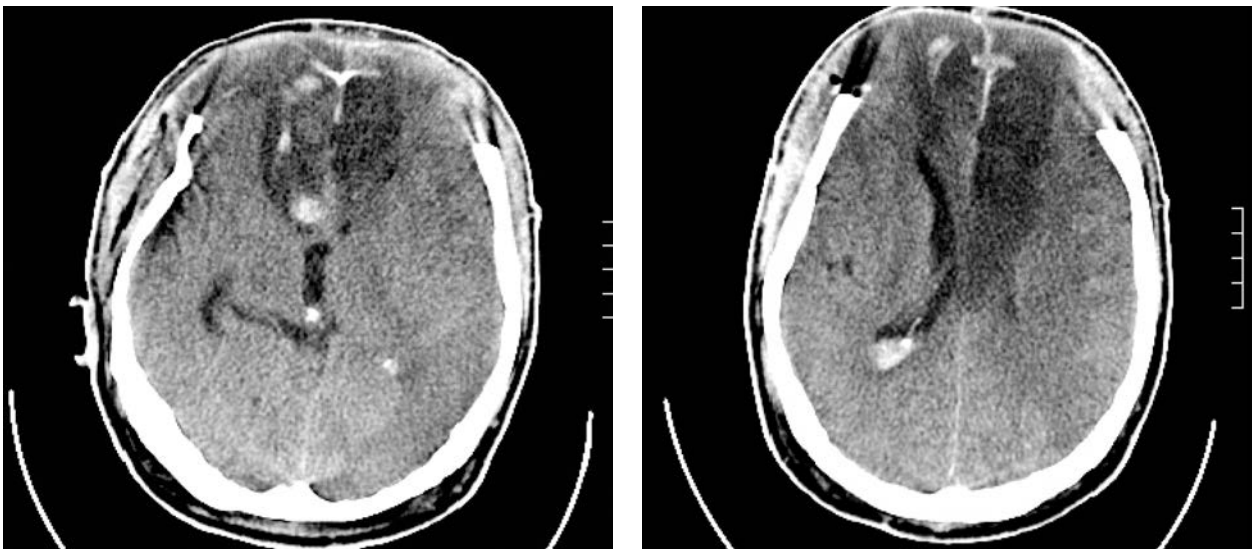


Рис. 5. Больной К., 48 лет. После повторного кровоизлияния: костно-пластическая трепанация черепа, удаление гематомы, широкая декомпрессия, отек, ишемия головного мозга

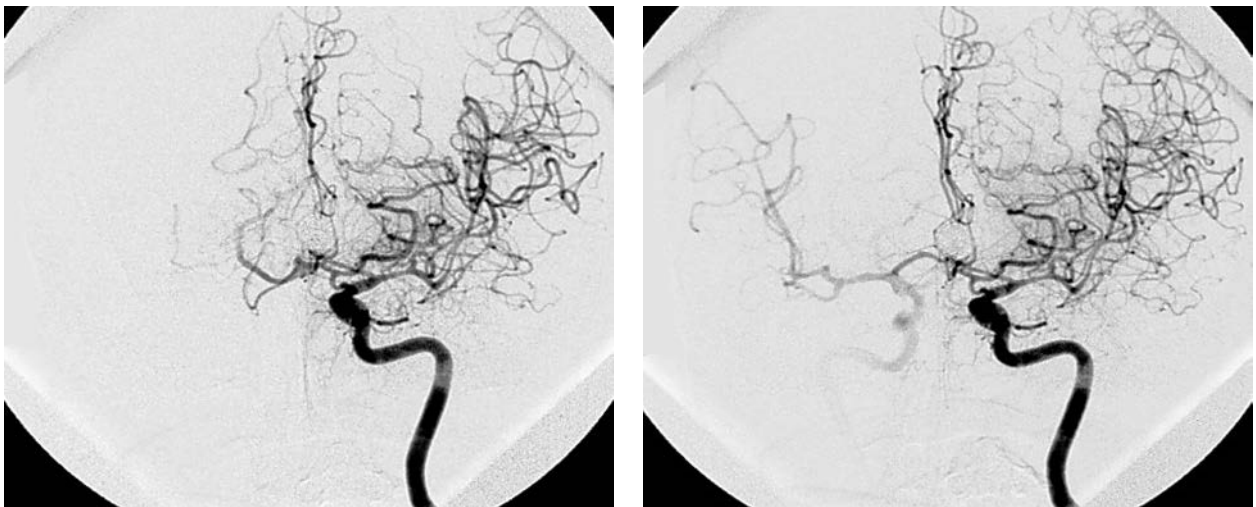


Рис. 6. Больной К., 48 лет. После повторного кровоизлияния: аневризма тотально окклюзирована, нарастающий распространенный, выраженный ангиоспазм

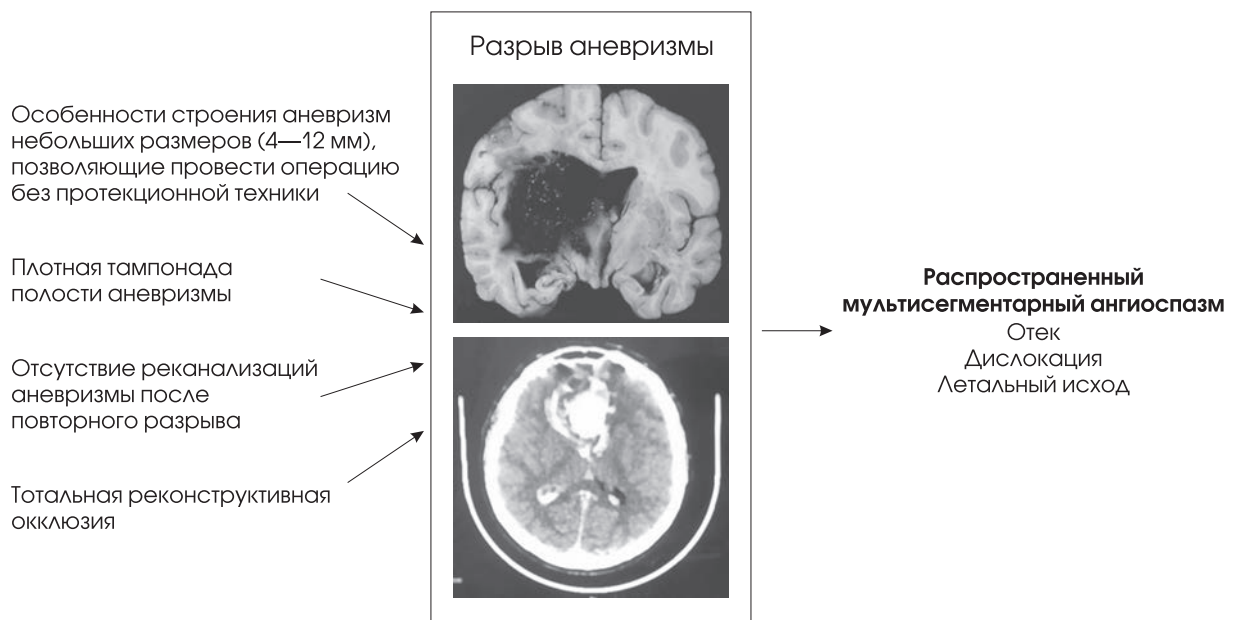


Рис. 7. Причины и последствия рецидивирующего разрыва аневризм

Таким образом, наше исследование подтвердило, что тотальная успешная окклюзия аневризмы не является 100 %-ной гарантией предотвращения повторного ее разрыва, что частично подтверждается данными мировой литературы [6, 7].

Выводы

Большинство повторных кровоизлияний происходит в первый месяц после инициальной окклюзии МА — более 55 % ($p < 0,005$).

Рецидивирующие разрывы МА достаточно часто приводят к тяжелым и фатальным последствиям. В

нашем исследовании — это 100 % случаев, однако небольшое количество больных не позволяет на данном этапе исследования говорить об абсолютной достоверности этого показателя. Согласно данным мировой литературы, частота летальных последствий после повторных кровоизлияний превышает 60 %.

Тотальная окклюзия церебральных аневризм не может гарантировать отсутствие повторных кровоизлияний.

Выявлены ряд особенностей окклюзии и возможные предикторы повторных разрывов МА, которые требуют более глубокого изучения.

Литература

1. Cloft H.J. Hydrocoil for endovascular aneurysm occlusion (HEAL) study: 3–6 month angiographic follow-up results // AJNR.— 2007.— Vol. 28.— P. 152–154.
2. Gallas S., Pasco A., Cottier J.P. et al. A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable Coils // AJNR.— 2005 — Vol. 26.— P. 1723–1731.
3. Johnston S.C., Dowd C.F., Higashida R.T. et al., for the CARAT investigators. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study // Stroke.— 2008.— Vol. 39.— P. 120–125.
4. Molyneux A., Kerr R., Stratton I. et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial // Lancet.— 2002.— Vol. 360.— P. 1267–1274.
5. Molyneux A., Kerr R., Yu L.M. et al., for the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 809–817.
6. Naidech A.M., Janjua N., Kreiter K.T. et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage // Arch. Neurol.— 2005.— Vol. 62.— P. 410–416.
7. Slob M.J., Sluzewski M., van Rooij W.J. et al. Additional coiling of previously coiled cerebral aneurysms: clinical and angiographic results // AJNR.— 2004.— Vol. 25.— P. 1373–1376.

Д.В. ЩЕГЛОВ

Розрив мішкоподібних церебральних аневризм після успішної ендоваскулярної оклюзії

Мета — вивчити частоту виникнення розривів мішкоподібних аневризм (МА) після успішної ендоваскулярної оклюзії.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати ендоваскулярного лікування 598 хворих з МА. Оцінку ефективності ендоваскулярної оклюзії проводили за допомогою контрольного спостереження за хворими. Вивчено можливі предиктори і причини рецидивного крововиливу.

Результати. Протягом 5 років контрольного спостереження виявлено 9 повторних крововиливів із тотально оклюзованих МА: 5 розривів — протягом першого місяця після ініціальної оклюзії, 3 — упродовж 2 років, 1 — упродовж 5 років. Усі 9 випадків були летальними. Можливі предиктори рецидивного крововиливу: тотальна реконструктивна оклюзія МА, щільна тампонада порожнини МА, відсутність реканалізації після повторного розриву. Причини рецидивного крововиливу: «вплив» спіралей на стінку аневризми під час щільної тампонади, 3Н-терапія, зміна співвідношення шийки МА — материнська артерія, пришийковий розрив, установа люмбального дренажу та зміна внутрішньочерепного тиску.

Висновки. Більшість повторних крововиливів відбуваються впродовж першого місяця після ініціальної оклюзії МА (більш ніж 55 %, $p < 0,005$). Рецидивні розриви у більш ніж 60 % випадків призводять до тяжких та фатальних наслідків. Тотальна оклюзія МА не може гарантувати відсутність повторних розривів.

Ключові слова: мішкоподібна аневризма, тотальна оклюзія, повторний розрив.

D.V. SHCHEGLOV

Saccular cerebral aneurysm ruptures after successful endovascular occlusion

Objective – to research features of saccular aneurysm (SA) reruptures after the successful endovascular occlusion.

Methods and subjects. Endovascular treatment results for 598 patients with CA have been given. Endovascular occlusion efficacy assessment was performed by patients control observation. Possible predictors and recurrent haemorrhage causes have been examined.

Results. 9 recurrent reruptures were found during the subsequent 5 years control period: 5 rebleeding – during the first month after an initial occlusion, 3 – in 2 and 1 – in 5 years, all 9 cases were lethal. All SA initially had been occluded totally. Some predictors were marked as: the total reconstructive occlusion, compact packing of SA cavity, and the absence of recanalization after the rerupture. Some predictors were marked: the total reconstructive occlusion, compact packing of SA cavity and the absence of recanalization after the rerupture. For the main causes we have marked: coil pressure on the SA walls due to compact packing, 3H-therapy, changing of the correlation CA neck – maternal artery, cervical rupture, lumbar drainage and intracranial pressure differential.

Conclusions. The most repeated hemorrhages take place in the first month after SA initial occlusion – more than 55 % ($p < 0.005$). The recurring hemorrhages of SA sufficiently in the high percent of cases result in heavy and fatal outcomes (more than 60 %). SA total occlusion can't guarantee absence of the repeated hemorrhages. Detection of the number of features and possible predictors for the rerupture requires a further, severe investigation.

Key words: cerebral aneurysm, total occlusion, recurring hemorrhage.

Е.И. СЛЫНЬКО¹, В.А. ХОНДА², А.Н. ХОНДА²¹ГУ «Институт нейрохирургии
им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев²Киевский медицинский университет УАНМ

Дифференцированное эндоваскулярное и микрохирургическое лечение спинальных сосудистых мальформаций

Цель работы — разработать комбинированный метод лечения спинальных артериовенозных мальформаций (АВМ) и оценить его эффективность.

Материалы и методы. Проанализированы серии случаев спинальных АВМ, в которых применены комбинированные методы лечения. У 148 больных регистрировали такие спинальные мальформации: интрамедуллярные АВМ (глосусные или ювенильные), интрадуральные и дуральные артериовенозные фистулы. Лечение спинальных АВМ предусматривало эндоваскулярную окклюзию и открытое микрохирургическое вмешательство. Изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Результаты. Большинство ювенильных, интрамедуллярных АВМ и интрадуральных артериовенозных фистул оперированы комбинированным методом. При иных типах АВМ использовали только микрохирургические вмешательства. Выявлена высокая эффективность комбинированного вмешательства, увеличение радикальности выключения АВМ, уменьшение объема интраоперационного кровотечения. Среди методов эндоваскулярной окклюзии эмболизация жидкими эмболизирующими веществами является методом выбора.

Выводы. Успешное лечение спинальных АВМ зависит не только от метода хирургического вмешательства, но и от структурных их особенностей, ангиоархитектуры, возможностей эндоваскулярного и микрохирургического лечения.

Ключевые слова: спинальные мальформации, артериовенозные мальформации, артериовенозные фистулы, лечение, методы.

Лечение спинальных АВМ до настоящего времени является наименее разработанным в отличие от лечения других мальформаций ЦНС. Применяют открытые микрохирургические вмешательства и трансвазальные эмболизирующие операции, эффективность которых значительно варьирует. Многие авторы при выборе лечения спинальных АВМ основываются на собственном опыте использования того или иного метода. В последние годы отмечено развитие как открытых микрохирургических методов лечения спинальных АВМ, так и методов трансвазальных вмешательств [10, 12, 28].

Трансвазальные эмболизирующие операции применяют как самостоятельные вмешательства или как этап перед микрохирургическим выключением артериовенозных мальформаций (АВМ). Использование их в качестве самостоятельного

метода лечения имеет строгие показания в зависимости от типа АВМ. В большинстве случаев трансвазальные эмболизирующие операции применяют для предварительной окклюзии притоков или гнезда АВМ. Как микрохирургические, так и эндоваскулярные вмешательства имеют свои ограничения, показания, противопоказания [9—11]. Многие авторы полагают, что наиболее эффективным и рациональным является применение дооперационной эмболизации АВМ с последующим микрохирургическим вмешательством, направленным на удаление мальформации [3, 16]. Однако использовать эти методы по отдельности или в сочетании следует в зависимости от особенностей клинического случая.

К недостаткам микрохирургического вмешательства относят риск, связанный с кровоточивос-

тью в зоне АВМ, особенно АВМ, сопровождающихся шунтированием большого количества крови (ювенильные и внутримозговые АВМ, перимедулярные фистулы IVb, IVc типа). Другим недостатком открытых вмешательств является риск повреждения спинного мозга при удалении АВМ, особенно содержащих сосудистые конгломераты (внутримозговые гломусные АВМ, ювенильные АВМ) [3]. Необходимо учитывать риск ишемических нарушений в спинном мозге после радикальной деваскуляризации АВМ. При вентральной локализации АВМ или питающих ее сосудов открытое хирургическое вмешательство технически трудно выполнимо и требует определенных хирургических приемов [6].

Минимальная инвазивность рентгенэндоваскулярных манипуляций, отсутствие необходимости в ламинэктомии и риска интраоперационной кровоточивости являются их преимуществами [3]. Эндovasкулярная эмболизация приводит к быстрому устранению патологического шунтирования крови, восстановлению нормального кровотока. Идеальным результатом этого метода считают тромбирование композиционными материалами патологического конгломерата сосудов (гнезда) или зоны артериовенозной фистулы (АВФ), а затем тромбирование приводящих сосудов АВМ. Однако даже в случае тромбирования патологического конгломерата сосудов (гнезда) недостатком эндovasкулярной эмболизации является сохранение масс-эффекта [16]. Во многих случаях из-за анатомического строения питающих сосудов АВМ невозможно ввести тромбирующие агенты непосредственно в сосуды гнезда АВМ, вследствие чего приходится облитерировать основные питающие сосуды АВМ. Эндovasкулярной технологией добиться выключения всех питающих сосудов спинальной АВМ практически невозможно. После такого вмешательства сохраняются сосуды гнезда АВМ, а также мелкие притоки к ним. Эти мелкие притоки в дальнейшем способны гипертрофироваться и превращаться в полноценные питающие сосуды [16], что обуславливает высокую частоту послеоперационной реканализации АВМ. Еще одним существенным недостатком эндovasкулярной технологии является крайне высокий риск или невозможность суперселективной катетеризации мелких притоков и опасность окклюзии функционально важных спинальных сосудов в случае эмболизации через корешковую спинальную артерию [20, 28].

Показания к трансваскулярной эмболизации основываются на возможностях данного метода, связанных с техническим уровнем селективной катетеризации сосудов АВМ и техническими характеристиками тромбирующих агентов, применяемых для эмболизации АВМ.

Разработка новых типов суперселективных катетеров для доставки мелких тромбирующих агентов в АВМ является важной задачей. В насто-

ящее время используют следующие катетеры: Tracker-10, 18 — микрокатетеры с соответствующими проводниками (Target Co., США), Transit-микрокатетеры и проводники (Cordis Co., США), Jetstream микрокатетеры (Mis Co., США), Mag 3F/2F — микрокатетеры (Balt Co., Франция) [12].

С внедрением суперселективных микрокатетеров (Tracker-18 vascular access system — один из первых таких катетеров) удалось повысить эффективность эмболизации микрочастицами путем введения их более дистально к АВМ. Наружный диаметр проксимального, дистального отдела и конца катетера составляет 3,0; 2,2 и 2,7 F соответственно. Максимальный калибр внутреннего просвета катетера — 0,018 дюйма. Недавно внедренный Tracker-10 имеет меньший диаметр (2,0 F), чем Tracker-18, и увеличивает доступ к АВМ. Частицы-эмболы из поливинилалкоголя (ПВА) имеют диаметр от 130 до 330 мкм и легко проходят через катетер. T.H. Suh и L. Alexander [27] установили, что диаметр нормальной передней спинальной артерии варьирует от 340 до 1100 мкм, тогда как диаметр нормальной сульфокомиссуральной артерии — от 60 до 72 мкм. Поэтому частицы ПВА свободно проходят через переднюю спинальную артерию, не проникая в сульфокомиссуральные артерии, но проникая в расширенные сосуды, питающие АВМ. По сообщению H. Touho и соавт., при использовании стандартной эмболизирующей техники у 18 больных (6 гломусных АВМ, 4 ювенильных, 3 экстрамедулярных и 5 дуральных АВФ) путем установки катетера у начала сегментарных питающих артерий и инъекции частиц ПВА размером 500—1000 мкм, по данным контрольных ангиографий, частота реканализации составляла 71,4 % (10 больных), а частота появления новых питающих артерий — 35,7 %. С внедрением нового поколения катетеров Tracker авторы использовали ПВА-частицы диаметром 150—350 мкм. У 5 больных (4 гломусных АВМ, 1 ювенильная, 3 дуральные АВФ) удалось добиться непосредственного улучшения. У 3 пациентов с выраженным дооперационным дефицитом неврологическая картина после операции не изменилась. У 1 больного с гломусным типом АВМ наблюдали временное ухудшение неврологического статуса вследствие попадания эмболов в переднюю спинальную артерию. У больного с ювенильной АВМ возникло субарахноидальное кровотечение вследствие перфорации катетером радикуломедулярной артерии. По данным отдаленных ангиографий, частота реканализации при использовании нового катетера составила 50,0 %, а частота появления новых притоков — 25 % [32].

Для эмболизации АВМ в прошлом применяли различные материалы: кусочки губки, пропитанные тромбином [30], частицы Ivalon [32] или частицы ПВА [3], цианокрилат [3], отделяемые баллоны, от-

деляемые спирали. В настоящее время используют следующие тромботические агенты: 1) НБЦА (Н-бутил-2-цианокрилат) в низкой концентрации (25—30 %) и в небольшом количестве (0,08—0,15 мл) при медленном введении в гнездо АВМ; 2) embosphere (Guerbet Co., Франция) — желатиновые микросферы с гидрофильной мембраной. Чаще всего применяют частицы с диаметром от 500 до 700 мкм. Для облитерации гнезда с применением медленной инъекции используют небольшое количество частиц; 3) pulsar (MIS Co., США) — рентген-контрастные частицы с гидрофильной мембраной, покрытой титановым порошком; 4) микробаллоны (Bait Co., Франция) — баллоны, используемые только для окклюзии больших притоков при больших АВМ; 5) microcoils и microspirals (платиновые или из каленой стали, спирали MDS или GDC) используют в тех же случаях, что и баллоны; 6) моливинил-алкогольная пена с шелковыми нитями [12]; 7) эмболизирующая композиция «Эмболин», состоящая из 10 % медицинского полиуретана, растворенного в диметилсульфоксиде. Для визуализации смеси при рентгенографии в нее добавлен 1 % этиотраст — жирорастворимый контраст [1].

S. Tadavarthu и соавт. в 1975 г. впервые продемонстрировали клиническое значение ПВА (Ивалон) как эмболического материала в лечении спинальных АВМ [29]. W. Casraneda-Zuniga и соавт. сообщили, что при использовании частиц ПВА через 9 мес обнаруживаются частично кальцифицированные тромбы в АВМ [5]. R. White установил, что не всегда эмболизация ПВА дает положительный результат, так как частицы ПВА способны мигрировать дистально [34]. Позже J. Horron и соавт. зафиксировали высокую частоту реканализации при эмболизации частицами Ивалона у 2/3 больных [8]. Другими авторами также подтверждено, что эмболизация Ивалоном оказывает только временный эффект. Причиной неудачных эмболизаций, как полагают, является формирование коллатералей через интрадуральные-экстрадуральные каналы при проксимальном расположении эмболизирующих частиц в радикуломедулярной артерии [21].

Несмотря на риск реканализации, большинство интервенционных нейрорадиологов предпочитают ПВА-частицы [13]. Китайские авторы [3] полагают, что большинство спинальных артерий слишком длинные и извитые, чтобы проводить через них микрокатетер. Авторы использовали прямое введение ПВА-частиц в метамерные артерии без суперселективной катетеризации. Размер частиц подбирали в зависимости от ангиоархитектоники АВМ. При проведении эмболизации через переднюю спинальную артерии авторы не применяли частицы диаметром более 100 мкм. По их мнению, несмотря на высокую частоту реканализации, учитывая качество жизни больных после эмболизации, им можно выполнять периодическую эмбо-

лизацию АВМ по мере ее реканализации. По данным авторов, из 80 больных у 23 были ювенильные АВМ, у 15 — гломусные, у 27 — интрадуральные АВФ у 8 — дуральные фистулы и у 7 — мальформации другого типа. У 22 больных с ювенильными АВМ проведена эмболизация ПВА-частицами. Один больной умер вследствие субарахноидального кровоизлияния. У 17 (74 %) в дальнейшем проведены эмболизации вследствие клинического рецидива и реканализации АВМ. Некоторым больным эмболизацию проводили много раз. Из 15 больных с гломусными интрамедуллярными АВМ у 11 имелось гнездо медианной или дорсальной локализации. У них была выполнена эмболизация, а затем микрохирургическая резекция. У 2 больных проведена только эмболизация в связи с латеральным расположением гнезда. У 1 больного, у которого гнездо кровоснабжалось только сульфокомиссуральными артериями, выполнена открытая резекция гнезда. У 5 больных с интрадуральными фистулами проведено открытое вмешательство, у 9 пациентов для окклюзии применили спирали, из них 4 были оперированы. У 7 больных выполнена эмболизация отделяемыми баллонами, 3 из них затем оперированы. У одного больного эмболизация ПВА-частицами через переднюю спинальную артерию привела к облитерации артерии. У 3 больных с дуральными фистулами использована эмболизация акрил- α -цианокрилатом, у 2 — ПВА-частицами. Из них у 2 через 3 мес проведены открытые вмешательства вследствие реканализации. У 1 больного с паравертебральной АВМ выполнена эмболизация акрил- α -цианокрилатом. У 1 пациента после эмболизации акрил- α -цианокрилатом проведено открытое оперативное вмешательство. Из 76 больных, которым выполнены эмболизация или прямые операции, 86,8 % отметили улучшение, у 7,9 % состояние не изменилось и у 5,3 % неврологический статус ухудшился.

Для повышения эффективности эмболизации M.K. Morgan и W.R. Marsh предложили сочетать ПВА с микрофибриллярным коллагеном [19].

Акрил- α -цианокрилат-мономер — раствор, характеризующийся низкой вязкостью. Скорость полимеризации обратно пропорциональна длине алкильной цепи. Раствор немедленно полимеризуется в крови и стабилен в 5 % растворе декстрозы. Несколько факторов влияют на полноту облитерации АВМ: время полимеризации, скорость инъекции, скорость кровотока, положение катетера, размеры притоков. Медленная инъекция со скоростью 0,3 мл/с приводит к облитерации сосудов непосредственно в месте введения, тогда как инъекция со скоростью 0,6 мл/с — к попаданию фрагментов эмболов в мелкие артерии и даже вены. M. Riche сообщил об успешной эмболизации спинальных АВМ таким методом у 21 больного. Один больной умер после эмболизации внутри-

мозговой АВМ на шейном уровне [22]. По сообщению G. Scialfa, эмболизация АВМ была успешной у 5 больных [25]. Другие авторы настороженно относятся к данному полимеру [3]. По их мнению, время полимеризации сложно контролировать и этим полимером труднее эмболизировать само гнездо. Из-за жидкого состояния полимер может диффундировать в нормальные сосуды мозга через анастомозы даже если катетер подведен непосредственно к гнезду. В отличие от спинальных АВМ, при АВМ головного мозга данный полимер является методом выбора.

НБЦА — цианокрилатный полимер, обладающий значительной твердостью. Хотя ИБЦА (изобутил-2-цианокрилат) — недавно предложенный для применения полимер — более мягкий по сравнению с предшественником, оба полимера слишком твердые, и в случаях, когда планируют последующее оперативное вмешательство, предпочтительнее использовать ПВА-частицы [2].

ЭЦА — этил-2-цианокрилат — внедрен недавно, он значительно мягче, чем НБЦА. ЭЭЦА — этоксиэтил-цианокрилат — характеризуется более мягкими эмболами по сравнению с ЭЦА. Недавно внедрен этилен-винил-алкогольный сополимер, который характеризуется низкой вязкостью и образует губчатообразный гель. Этот эмболический материал следует использовать, если планируется последующее оперативное вмешательство [2].

W.A. Hall и соавт. сообщили, что частота реканализации АВМ после эмболизации любым типом полимера или эмболизирующих частиц — сходная и составляет 83,8 % [7]. Учитывая высокую частоту реканализации, авторы полагают, что в лечении спинальных АВМ микрохирургические вмешательства остаются методом выбора [7].

Показания к применению эндоваскулярной эмболизации определяют с учетом типа АВМ и ее ангиоархитектоники.

Дуральные АВФ

Эмболизация дуральных АВФ приводит только к временному эффекту. Эмболизированные АВФ часто реканализуются, что ведет к рецидиву клинической симптоматики. Эмболизация не может быть проведена безопасно в тех случаях, когда фистулу и спинной мозг питает одна и та же артерия [21]. В случае дуральных АВФ, если удастся провести селективную катетеризацию притоков фистулы, предпочитают использовать жидкие эмболизирующие агенты [18]. Временная окклюзия частицами часто ведет к быстрой реканализации [7, 19]. Полагают, что жидкие материалы проникают более дистально в сосудистое русло АВМ. Однако слишком дистальное проникновение чревато отсроченным тромбозом вен коронарного сплетения спинного мозга и поздними осложнениями в виде кровоизлияний и параплегии. У большинства

больных притоки к дуральным фистулам слишком тонкие и извитые, чтобы можно было применить эмболизацию. В таких случаях требуется проведение открытых хирургических вмешательств. Если эмболизация не приводит к полной окклюзии АВФ, то имеется риск проникновения эмболов в коронарное венозное сплетение спинного мозга с последующей венозной гипертензией. В этих случаях необходимо проведение открытой операции [2].

По данным J.J. Merland и соавт. [17, 18], из 63 больных с дуральными АВФ эмболизация проведена у 36, открытые оперативные вмешательства — у 27. Для эмболизации авторы использовали ИБЦА. По их данным, у 80 % больных частично регрессировали неврологические проявления, у 63 % — получены хорошие результаты. В наблюдениях K.L. Mourier и соавт. у примерно 40 % больных состояние улучшилось, у 30 % — стабилизировалось и у 30 % — ухудшилось [20].

Интрамедуллярные гломусные АВМ

С совершенствованием микрохирургической техники стала возможной резекция интрамедуллярных гломусных АВМ [24]. Наиболее доступны для такого удаления дорсально или центрально расположенные гломусные АВМ, которые можно тотально удалить, не повреждая спинной мозг. Дооперативная эмболизация значительно уменьшает кровотечение и облегчает прямое удаление гнезда АВМ.

По данным A. Biondi и соавт. [4], 35 больным с внутримозговыми спинальными АВМ (15 больных с ювенильными АВМ) проведено 158 эмболизаций. Авторы использовали в основном ПВА-частицы, причем у 63 % больных отмечено улучшение непосредственно после операции. Однако частая и быстрая реканализация была причиной повторных эмболизаций каждые 6—12 мес. Отдаленные результаты прослежены у 19 больных. У 54 % из них неврологический статус остался стабильным, у 26 % отмечено дальнейшее улучшение, у 20 % наблюдали ухудшение. M.C. Riche и соавт. [22] провели эмболизацию у 17 больных. Состояние 9 больных улучшилось, у 3 — ухудшилось, у 5 — неопределенный результат.

В случае АВМ передней локализации, питающихся сульфокомиссуральными артериями от передней спинномозговой артерии, проведение эмболизации сопряжено с определенными сложностями, учитывая возможность окклюзии передней спинальной артерии. Из-за особенностей ангиоархитектуры многие АВМ с мелкими сосудами для эмболизации не подходят. Удаление этих АВМ микрохирургическим путем долгое время представляло опасность. Недавно описана методика заднебокового доступа с ротацией спинного мозга [14, 15], что значительно облегчает такое удаление и делает доступным обзор передне-спинальной ар-

терии и ее притоков. Для удаления этих АВМ используют также разные варианты передних доступов с корпорэктомией и корпородезом. Некоторые авторы используют задний доступ со срединной миелотомией и отделением гнезда от спинного мозга. В процессе отделения обнаруживают притоки от передней спинальной артерии, которые постепенно коагулируют [6]. Методом выбора в лечении внутримозговых глобусных АВМ большинство авторов считают микрохирургическую технику в комбинации с эндоваскулярной окклюзией или без нее.

Ювенильные АВМ

До настоящего времени лечение ювенильных АВМ дает наиболее плохие результаты. Многие авторы сообщают о сочетанном применении открытых вмешательств после эмболизации [26, 32]. Однако, используя технику открытых вмешательств, можно удалить только поверхностную часть АВМ [26]. Окклюзия притоков приводит к краткосрочному результату [26]. С развитием интервенционной радиологии эмболизация таких АВМ стала методом выбора. Сообщается о многих успешных операциях при использовании данной техники [13]. О выборе агентов для эмболизации нет единого мнения [7, 19]. Несмотря на риск реканализации, многие авторы предпочитают проводить эмболизацию микрочастицами [13]. Н. Touho считает, что только радикальное хирургическое удаление АВМ после эмболизации может привести к выключению АВМ [32]. Используя эмболизацию, невозможно добиться полной облитерации ювенильных АВМ. По мнению В. Thompson и Е. Oldfield, исчезновение ангиографических признаков АВМ еще не означает, что ее сосудистая сеть полностью выключена [31].

Интрадуральные перимедуллярные фистулы

В лечении интрадуральных перимедуллярных фистул применяют различные методы. Лучшим методом лечения АВФ IVa типа является хирургическое иссечение короткого сегмента артериализированной вены, так как саму фистулу часто трудно идентифицировать, а питающие артерии, отходящие от передней спинальной артерии, обычно слишком тонкие и извитые для суперселективной эмболизации. Инъекция жидких эмболических агентов через переднюю спинальную артерию может привести к ее окклюзии, а применение для эмболизации слишком мелких частиц — к их миграции в венозное русло или в сосудистую систему всего организма. АВМ IVb типа имеют более широкие питающие сосуды, пригодные для эмболизации жидким материалом или спиралями. АВМ IVc типа характеризуются крупными притоками, через которые можно провести отделяемые баллоны или спирали в область фистулы. Хирургическое вмешательство при таких фистулах, без предшествующей

эмболизации, очень опасно [17, 18]. Оно может быть рекомендовано, если эмболизация не привела к полной окклюзии или произошла реваскуляризация эмболизированной АВФ [31].

Цель работы — разработать комбинированный метод лечения спинальных мальформаций и оценить его эффективность.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования и лечения 148 больных, которым в 1995—2012 гг. проводилось лечение по поводу спинальных АВМ. У 60 больных имелись дуральные АВФ (I тип), у 24 — глобусные интрамедуллярные АВМ (II тип), у 16 — интрадуральные ювенильные АВМ (II тип), у 48 — интрадуральные перимедуллярные АВФ (IV тип).

С учетом типа АВМ у 32 больных проведена дооперационная эмболизация клеящими композициями притоков и гнезда АВМ. Открытое микрохирургическое выключение притоков и оттоков или резекцию гнезда АВМ применили как самостоятельный вид лечения у 116 больных, после предварительной трансвазальной эмболизации АВМ — у остальных.

Показания и противопоказания к трансвазальной эмболизации, открытым хирургическим вмешательствам или их сочетаниям в каждом случае устанавливали по данным клинической картины и ангиографического исследования.

Результаты и обсуждение

На основании данных ангиографии проведено изучение ангиоанатомии АВМ и оценена возможность проведения дооперационной эмболизации АВМ. Для этого независимо от типа АВМ необходимо было выявить значительный объем шунтирования и питающие артерии АВМ, не участвующие в кровоснабжении спинного мозга.

Мы применили две принципиально различные техники трансвазальной эмболизации: 1) селективное проведение катетера к питающей артерии или непосредственно в гнездо АВМ с последующим введением эмболизирующего материала в фистулу; 2) эмболизация по току крови эмболами или полимером, вводимым в проксимальный участок питающей артерии. Первый тип являлся более селективным и безопасным. При такой технике эмболизирующий материал доставлялся непосредственно в АВМ и полностью исключалась опасность выключения функционально важных артерий, питающих спинной мозг. Вторым вариантом техники менее управляемый и более опасный, его применяли в тех случаях, когда селективно катетеризировать непосредственные притоки АВМ не удавалось. При первом типе техники чаще всего использовали жидкий окклюзирующий полимер, при втором — эмболы-частицы.

Первый вид техники чаще всего использовали при дуральных фистулах, иногда — при внутримоз-



Рис. 1. Интрамедуллярная гломусная АВМ на уровне ThVIII—ThIX. МРТ нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника. На уровне ThVIII—ThIX видны плотно расположенные зоны «пустого» МРТ-сигнала, соответствующие высокому кровотоку в сосудах гнезда. Эти же зоны прослеживаются до уровня LV, что соответствует кровотоку по дренирующим венам

говых гломусных АВМ (рис. 1), второй тип — при перимедуллярных фистулах и ювенильных АВМ.

Техника селективного проведения сосудистого катетера и введения жидкого эмболизирующего материала в фистулу или АВМ была следующей. Выполняли пункцию правой бедренной артерии, в которой устанавливали клапанную катетеризационную систему. Через нее в сосудистое русло вводили ангиографический катетер (наружный диаметр 7 F, внутренний — 0,38—0,35 Din (Simons I-II)). Катетеризировали магистральный ствол *a. intercostalis*, от которой отходили питающие АВМ сосуды. Через основной ангиографический катетер проводили тонкий лечебный катетер, который доставлялся в питающие АВМ артерии, отходящие от *a. intercostalis*, как можно ближе к АВМ. Выполняли суперселективную ангиографию для определения возможности эмболизации. Если эмболизация была возможна, то через лечебный катетер вводили жидкую тромбирующую композицию (ИБЦА, ПВА, полиуретановая тромбирующая композиция) в количестве, необходимом для выключения АВМ, как правило, 0,2—0,3 мл (рис. 2—6).

В наших наблюдениях при эмболизации дуральных АВФ большое значение имела оценка функциональной значимости питающего сосуда. Если передняя спинальная артерия получала кровоснабжение из той же сегментарной артерии, что и дуральная АВФ, это было противопоказанием к эмболизации. При решении вопроса об эмболизации учитывали возможность селективно катетеризировать приток. Эмболизация дуральных АВФ наиболее хорошо удавалась при введении эмболов в виде микрочастиц. Иногда проводили эмболизацию жидкими полимерами. Чаще всего эмболизация дуральных АВФ приводила к полному выключению сегментарной межреберной артерии (рис. 7).

Техника эмболизации спинальных АВМ по току крови с использованием эмболов-частиц была следующей. Для эмболизации через межреберную артерию катетер устанавливали в проксимальной части артерии. Дистальный конец артерии необходимо перекрыть баллоном-катетером для того, чтобы эмболы с током крови попадали в спинальные ветви сегментарной межреберной артерии, а не в ее дистальные отделы. Размеры эмбольных частиц подбирали таким образом, чтобы они свободно проходили через приводящие переднюю или заднюю спинномозговые артерии или расширенные сульфокомиссуральные артерии к АВМ, не вызывая окклюзии важных для кровоснабжения спинного мозга сосудов. Учитывая, что диаметр нормальной спинальной артерии варьирует от 340 до 1100 мкм, а диаметр нормальных сульфокомиссуральных артерий — от 60 до 72 мкм, частицы размером 150—250 мкм должны проходить через спинальную артерию и не попадать в нормальные сульфокомиссуральные артерии, а

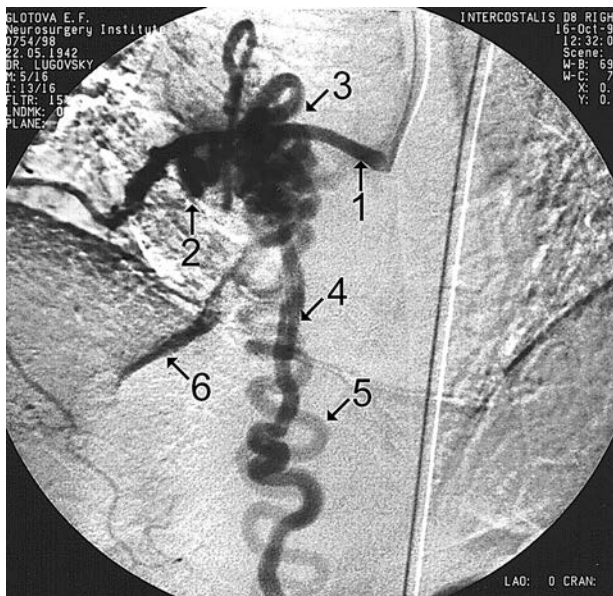


Рис. 2. Селективная ангиография ThVIII правой сегментарной артерии: 1 — сегментарная артерия; 2 — питающий сосуд; 3 — конгломерат сосудов гнезда; 4 — вентральная вена, дренирующая в каудальном направлении; 5 — дорсальная вена, дренирующая в каудальном направлении; 6 — сегментарная дренирующая вена (радикулотомедулярная)



Рис. 3. Селективная ангиография ThIX правой сегментарной артерии (начальная фаза): 1 — сегментарная артерия; 2 — питающий сосуд; 3 — конгломерат сосудов гнезда. Сосуды гнезда, которые питаются от ThIX правой сегментарной артерии, отличаются от сосудов, которые питаются от ThVIII правой сегментарной артерии, меньшим диаметром

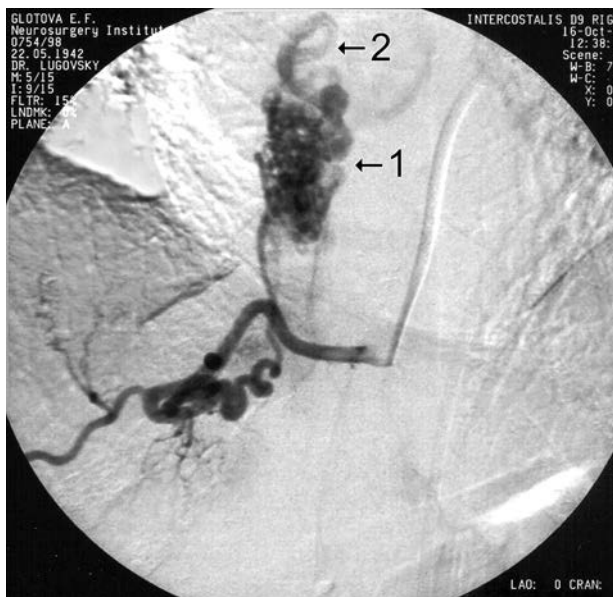


Рис. 4. Селективная ангиография ThIX правой сегментарной артерии (средняя фаза). По-прежнему заполняются тонкие сосуды гнезда (1). Частично начинают заполняться сосуды гнезда большого диаметра (2). Эти сосуды соответствуют таковым при ангиографии ThVIII правой сегментарной артерии

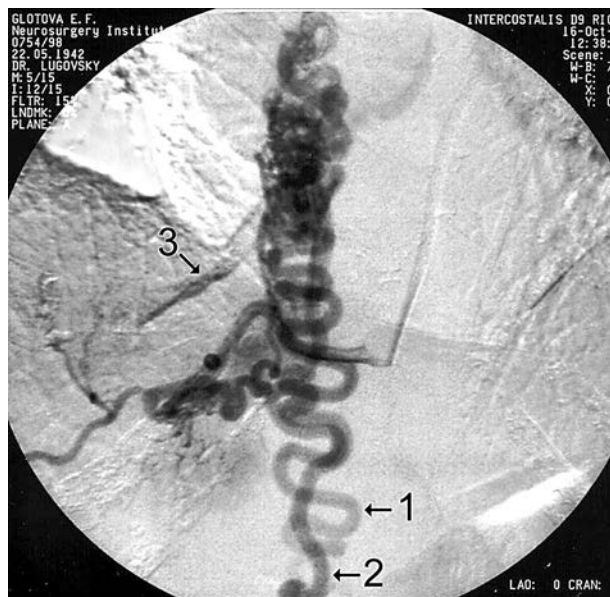


Рис. 5. Селективная ангиография ThIX правой сегментарной артерии (конечная фаза). Рисунок венозного дренирования соответствует таковому при ангиографии ThVIII правой сегментарной артерии: 1 — дорсальная дренирующая вена; 2 — вентральная дренирующая вена; 3 — сегментарная дренирующая вена (радикулотомедулярная)



Рис. 6. Селективная ангиография ThVIII правой сегментарной артерии после ее эндоваскулярной облитерации. Контрастируется сегментарная артерия слева, справа она не видна



Рис. 7. Селективная ангиография ThIX правой сегментарной артерии после эндоваскулярной облитерации питающего АВМ сосуда



Рис. 8. Интраоперационное фото. Каудальный полюс раны на уровне ThX-L. Видна дорсальная дренирующая вена

проходить в расширенные артерии, кровоснабжающие АВМ.

Контрольная суперселективная ангиография продемонстрировала выключение АВМ либо необходимость проведения дополнительной эмболизации. Для более безопасной эмболизации применяли поэтапную методику. Небольшими порциями вводили эмболизирующий материал, проводили контрольную ангиографию и снова вводили эмболизирующий материал до полной облитерации АВМ. После подтверждения выключения АВМ терапевтический катетер удаляли и выполняли ангиографию *a. intercostalis*. В случае выключения АВМ из кровотока и отсутствия других сосудов, питающих АВМ, удаляли ангиографический катетер и клапанную катетеризационную систему из бедренной артерии.

Дооперационная эмболизация проведена нами у 32 больных, в первую очередь с внутримозговыми гломусными и ювенильными АВМ, характеризовавшимися значительно увеличенным кровотоком. У всех больных с ювенильными АВМ выполнена эмболизация главных притоков гнезда, после чего проведено микрохирургическое удаление мальформации. Эмболизацию выполняли также в случае перимедуллярных фистул с высоким кровотоком (VI b-с тип). В последующем этим больным проведено открытое оперативное вмешательство для резекции АВМ.

Для надежной окклюзии внутримозговой гломусной АВМ необходима облитерация гнезда, а не проксимальных питающих сосудов, которая могла привести как к неврологическому дефициту, так и к быстрому рецидиву за счет развития коллатеральных притоков. В наших наблюдениях большой успех отмечен, если удавалось облитерировать АВМ, кровоснабжающиеся из передней спинальной артерии. Это обусловлено высоким кровотоком по данной артерии, а также ее относительно большими размерами по сравнению с другими спинальными артериями. Перед эмболизацией необходимо было визуализировать переднюю спинальную артерию выше и ниже АВМ, а также выявить все радикулярные артерии, участвующие в питании АВМ. На боковых рентгенограммах устанавливали расстояние между передней спинальной артерией и гнездом АВМ, это позволяло определить длину сульфокомиссуральных артерий, выбрать материал для эмболизации или определить особенности хирургической тактики. Наличие гнезда АВМ непосредственно у передней спинальной артерии с короткими и расширенными сульфокомиссуральными артериями было показанием к эмболизации вообще и, в частности, жидким полимером. Во время эмболизации мы старались сохранить нормальные сульфокомиссуральные арте-

рии. Для эмболизации также необходимо, чтобы питающие сосуды гнезда АВМ были больше, чем нормальные спинальные артерии. Эмболизацию АВМ в грудном отделе обычно проводили через расширенную артерию Адамкевича. Для эмболизации в шейном отделе селективно катетеризировали ветви позвоночной артерии. Если в питании гнезда АВМ участвовала задняя спинномозговая артерия, то выполнение эмболизации через нее удавалось редко (рис. 8).

Микрохирургическое удаление АВМ проводили обычно на второй день после ее трансвазального выключения. Во всех случаях выполнения дооперационной эмболизации АВМ интраоперационно отмечали значительную редукцию кровотока по АВМ и ее притокам, что значительно облегчало оперативное вмешательство. Установлено, что у 7 из 32 больных после трансвазального вмешательства АВМ не была полностью выключена из кровотока, несмотря на данные контрольной ангиографии, не выявившие заполнения сосудов АВМ. Это наблюдали при ювенильных, гломусных АВМ, перимедулярных фистулах. При микрохирургическом вмешательстве выявлены мелкие или крупные питающие сосуды, не выключенные из кровотока, которые ангиографически после трансвазальной облитерации не выявлялись. При эмболизации гнезда АВМ клеевыми композициями также выявлена неполная его окклюзия. Часть гнезда или конгломерата была облитерирована, в то время как в других его участках наблюдали кровоток. Микрохирургическое вмешательство заключалось в коагуляции дополнительных притоков и резекции гнезда. Часть гнезда, облитерированную клеевыми композициями, обязательно удаляли, так как она вызывала масс-эффект и компримировала спинной мозг.

В наших наблюдениях эмболизацию перимедулярных фистул IVa типа обычно считали непоказанной, так как фистула кровоснабжалась из незначительно расширенной передней спинальной артерии. Эмболы обычно не достигали такой фистулы и могли окклюзировать нормальную спинномозговую артерию. Для лечения фистул такого типа мы применяли открытое хирургическое вмешательство. При лечении фистулы IV b-c типа использовали предварительную окклюзию ее притоков большими частицами или баллонами. Чаще всего окклюзия таких фистул удавалась путем введения по току крови эмболов, выпускае-

мых через катетер в проксимальных отделах питающей артерии.

Использование дифференцированного подхода к трансвазальной управляемой облитерации и микрохирургическим вмешательствам при спинальных сосудистых мальформациях было эффективным. При сравнении случаев, в которых применяли изолированные открытые вмешательства и комбинированное трансвазальное и микрохирургическое вмешательство, установлено, что использование комбинации методов уменьшает объем интраоперационной кровопотери, операционное время, а главное — способствует повышению радикальности и атравматичности удаления АВМ, особенно при резекции АВМ, содержащих гнездо.

Хороших результатов хирургического лечения, как правило, удавалось достичь у больных с неглубокой исходной неврологической симптоматикой и умеренным шунтированием крови в АВМ. Значительный или частичный регресс дооперационной неврологической симптоматики отмечен у 118 больных в течение 1—3 мес после хирургического вмешательства. У 24 пациентов исходная симптоматика осталась прежней. У 4 больных после резекции мальформации нижний парапарез углубился.

Контрольные диагностические исследования в послеоперационный период проведены у 126 больных. Они включали спинальную селективную ангиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), МРТ-ангиографию. Ангиография и МРТ-ангиография не выявили наличия АВМ ни в одном из случаев. У 2 больных, которым проводили МРТ-ангиографию, обнаружены незначительные остаточные зоны с повышенным кровотоком. Повторные операции не выполняли.

Выводы

Особенности структуры и гемодинамики спинальных сосудистых мальформаций играют решающую роль при выборе оптимальной тактики лечения спинальных АВМ. Для повышения эффективности лечения таких АВМ необходимо дальнейшее совершенствование и развитие как трансвазальных методов, так и микрохирургических вмешательств, уточнение показаний к ним с учетом вариантов ангиоархитектоники АВМ. В настоящее время наиболее безопасным и эффективным методом лечения спинальных АВМ является сочетание дооперационной трансвазальной облитерации притоков и гнезда АВМ с их микрохирургическим удалением.

Литература

- Щеглов В.И., Громов Л.А., Шамаев М.И. и др. Результаты экспериментальных и патоморфологических исследований эмболизирующей композиции «Эмболин» // Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.— 1998.— Т 2, № 4.— С. 22—29.
- Anson J.A., Khayata M.H., Merland J.J. Spinal arteriovenous malformations: intravascular treatment // *Neurovascular surgery* / Ed. by L.P. Carter, R. F. Spetzler.— Hamilton, 1995.— P. 1213—1227.
- Bao Y., Ling F. Classification and therapeutic modalities of spinal vascular malformations in 80 patients // *Neurosurgery*.— 1997.— Vol. 40.— P. 75—81.

4. Biondi A., Merland J.J., Reizine D. et al. Embolization with particles in thoracic intramedullary arteriovenous malformations: Long-term angiographic and clinical results // *Radiology*.— 1990.— Vol. 177.— P. 651.
5. Casraneda-Zuniga W.R., Sanchez R., Amplatz K. Experimental observations on short and long-term effects of arterial occlusion with Ivalon // *Radiology*.— 1988.— Vol. 126.— P. 183.
6. Connolly E.S., Zubay G.P., McCormick P.C. et al. The posterior approach to a series of glomus (type ii) intramedullary spinal cord arteriovenous malformations // *Neurosurgery*.— 1998.— Vol. 42.— P. 774—786.
7. Hall W.A., Oldfield E.H., Doppman J.L. Recanalization of spinal arteriovenous malformations following embolization // *J. Neurosurg.*— 1989.— Vol. 70.— P. 714—720.
8. Horron J.A., Latchaw R.E., Gold L.H., Pang D. Embolization of intramedullary arteriovenous malformations of the spinal cord // *AJNR*.— 1986.— N 7.— P. 113—118.
9. Huffmann B.C., Gilsbach J.M., Thron A. Spinal dural arteriovenous fistulas: a plea for neurosurgical treatment // *Acta Neurochir.*— 1995.— Vol. 135 (1—2).— P. 44—51.
10. Hurst R.W., Bagley L.J., Marcotte P. et al. Spinal cord arteriovenous fistulas involving conus medullaris: presentation, management and embryologic considerations // *Surg. Neurology*.— 1999.— Vol. 52.— P. 95—99.
11. Lee T.T., Gromelski E.B., Bowen B.C. et al. Diagnostic and surgical management of spinal dural arteriovenous fistulas // *Neurosurgery*.— 1998.— Vol. 43.— P. 242—247.
12. Ling F., Bag Y., Zhang H., Wang D. Chinese experience in endovascular management of spinal cord vascular malformations // *Interv. Neuroradiol.*— 1999.— N 5.— P. 109—126.
13. Lundqvist C., Berthelsen B., Sullivan M. et al. Spinal arteriovenous malformations: Neurological aspects and results of embolization // *Acta Neurol. Scand.*— 1990.— Vol. 82.— P. 51—58.
14. Maarkert J.M., Chaandler W.F., Deveikis J.P., Ross D.A. Use of the extreme lateral approach in the surgical treatment of an intradural ventral cervical spinal cord vascular malformation: Technical case report // *Neurosurgery*.— 1996.— Vol. 38, N 2.
15. Martin N.A., Khanna R.K., Baizoof U. Posterolateral cervical or thoracic approach with spinal cord rotation for vascular malformations or tumors of the ventrolateral spinal cord // *J. Neurosurg.*— 1995.— Vol. 83.— P. 254—261.
16. Meisel H.J., Lasjaunias P., Brock M. Modern management of spinal and spinal cord vascular lesions // *Minim. Invasive Neurosurg.*— 1995.— Vol. 38 (4).— P. 138—145.
17. Merland J.J., Reizine D. Embolization techniques in the spinal cord // *Interventional Radiology*.— New York: Thieme Medical, 1990.— P. 433—442.
18. Merland J.J., Reizine D., Laurent A. et al. Embolization of spinal cord vascular lesions // *Interventional neuroradiology: endovascular therapy of the central nervous system* / Ed. by F. Vinuela.— New York: Raven Press, 1992.— P. 153—165.
19. Morgan M.K., Marsh W.R. Management of spinal dural arteriovenous malformations // *J. Neurosurg.*— 1989.— Vol. 70.— P. 832—836.
20. Mourier K.L., Gelbert F., Rey A. et al. Spinal dural arteriovenous malformations with perimedullary drainage. Indications and results of surgery in 30 cases // *Acta Neurochir. (Wien)*.— 1998.— Vol. 100.— P. 136.
21. Oldfield E., Doppman J. Spinal arteriovenous malformations // *Clin Neurosurg.*— 1988.— Vol. 34.— P. 161.
22. Riche M.C., Melki J.P., Merland J.J. Embolization of spinal cord vascular malformations via the anterior spinal artery // *AJNR*.— 1983.— N 4.— P. 378.
23. Riche M.C., Scialfa G., Gueguen B. et al. Giant extramedullary arteriovenous fistula supplied by the anterior spinal artery: treatment by detachable balloons // *AJNR*.— 1983.— N 4.— P. 391—394.
24. Rosenblum B., Oldfield E.H., Doppman J.L. et al. Spinal arteriovenous malformations: A comparison of dural arteriovenous fistulas and intradural AVM's in 81 patients // *J. Neurosurg.*— 1987.— Vol. 67.— P. 795.
25. Scialfa G., Scotti G., Biondi A. et al. Embolization of vascular malformations of the spinal cord // *J. Neurosurg. Sci.*— 1985.— Vol. 29.— P. 1—9.
26. Spetzler R.F., Zabramski J.M., Flom R.A. Management of juvenile spinal AVM's by embolization and operative excision: Case report // *Neurosurg.*— 1989.— Vol. 70.— P. 628.
27. Suh T.H., Alexander L. Vascular system of the human spinal cord // *Arch Neurol. Psychol.*— 1939.— Vol. 41.— P. 639—647.
28. Szajner M., Weill A., Piotin M., Moret J. Endovascular treatment of a cervical paraspinal arteriovenous malformation via arterial and venous approaches // *Am. J. Neuroradiol.*— 1999.— Vol. 20 (6).— P. 1097—1099.
29. Tadvavathy S.M., Moller J.H., Amplatz K. Polyvinyl alcohol (Ivalon) — a new embolic material // *AJR*.— 1975.— Vol. 125.— P. 609—616.
30. Takahashi H., Morita A., Ishijima B. et al. [An infant case of spinal arteriovenous malformation with a large venous aneurysm] // *No Shinkei Geka*.— 1992.— Vol. 20 (4).— P. 509—514.
31. Thompson B.G., Oldfield E.H. Spinal vascular malformations // *Neurovascular surgery*.— New York: McGraw-Hill Inc.— P. 1167—1195.
32. Touho H., Karasawa J., Ohnishi H. et al. Superselective embolization of spinal Arteriovenous malformations using the tracker catheter // *Surg. Neurol.*— 1992.— Vol. 38.— P. 85—94.
33. Touho H., Karasawa J., Shishido H. et al. Successful excision of a juvenile-type spinal arteriovenous malformation following intraoperative embolization: Case report // *J. Neurosurg.*— 1991.— Vol. 75.— P. 647—651.
34. White R.I. Jr., Strandberg J.V., Gross G.S., Barth K.H. Therapeutic embolization with long-term occluding agents and their effects on embolized tissues // *Radiology*.— 1977.— Vol. 123.— P. 677—687.

Є.І. СЛИНЬКО, В.О. ХОНДА, О.М. ХОНДА

Диференційоване ендоваскулярне і мікрохірургічне лікування спінальних судинних мальформацій

Мета — розробити комбінований метод лікування спінальних артеріовенозних мальформацій (АВМ) та оцінити його ефективність.

Матеріали і методи. Проаналізовано серію випадків спінальних АВМ, в яких застосовано комбіновані методи лікування. У 148 хворих реєстрували такі спінальні мальформації: інтрамедулярні АВМ (гломусні чи ювенільні), інтрадуральні та дуральні артеріовенозні фістули. Лікування спінальних АВМ передбачало ендоваскулярні оклюзії та подальше відкрите мікрохірургічне втручання. Вивчали як безпосередні, так і віддалені результати лікування.

Результати. Більшість ювенільних, інтрамедулярних АВМ та інтрадуральних артеріовенозних фістул проліковано комбінованим методом. При інших типах АВМ застосовували лише мікрохірургічні втручання. Виявлено високу ефективність комбінованого втручання, збільшення радикальності виключення АВМ, зменшення об'єму інтраопераційної кровотечі. Серед методів ендоваскулярної оклюзії емболізація рідкими субстанціями є методом вибору.

Висновки. Успішність лікування спінальних АВМ залежить не лише від методу хірургічного втручання, а й від структури їх особливостей, ангіоархітектури, можливостей ендоваскулярного та мікрохірургічного втручання.

Ключові слова: спінальні мальформації, артеріовенозні мальформації, артеріовенозні фістули, лікування, методи.

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

Differentiated endovascular and microsurgical treatment of spinal vascular malformations

Objective – to set up the more efficient combined method of treatment of spinal vascular malformations and to analyse its efficiency.

Methods and subjects. AVM case series were studied. Spinal vascular malformations in 148 patients were reviewed and classified into intramedullary arteriovenous malformations (AVMs) (juvenile and glomus AVMs), intradural arteriovenous fistulas (AVFs), dural AVFs. Therapeutic alternatives to each type of spinal vascular malformations meant combination of endovascular embolization and following surgery. We analysed the short-term and long-term outcomes.

Results. Most of the juvenile AVMs and the types II and III AVFs were treated by endovascular embolization and following surgery. Other lesions were preferably treated by surgery only. Therapy was consistent and demonstrated the benefit of combined treatment. Specific endovascular embolization with a permanent liquid substance is the method of choice.

Conclusions. Successful treatment in each individual spinal vascular malformation requires correct understanding of the lesion's anatomic location and its angioarchitecture, as well as the limitations of both surgery and endovascular embolization.

Key words: spinal malformations, arteriovenous malformations, arteriovenous fistulas, treatment, methods.



И.С. ЗОЗУЛЯ¹, А.В. БРЕДИХИН²,
К.А. БРЕДИХИН², О.А. ЧЕХА², А.И. ЗОЗУЛЯ¹

¹ Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

² Никопольская городская больница № 4

Электрофизиологические особенности функционального состояния мышц в норме и при патологии

Цель — изучить электроемкость мышц и их функциональное состояние в норме и патологии.

Материалы и методы. Обследовано 22 больных с поражением периферической нервной системы (травматического, воспалительного характера) и с нервно-мышечными дегенеративными заболеваниями. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Средний возраст больных и здоровых лиц составлял $(37,2 \pm 0,5)$ года. Для изучения электроемкости мышц использовали аппарат МУ 6013А с игольчатыми (биполярными или монополярными) концентрическими и поверхностными (накожными) электродами. Для определения функционального состояния мышц применили предложенный нами тест, который заключался в определении: а) электроемкости мышцы до нагрузки; б) через 40 с после непрерывной деятельности мышцы; в) после 10-минутного перерыва и 2-минутных нагрузок.

Результаты. Установлены электрофизиологические особенности определения электроемкости мышц с помощью монополярных и накожных электродов в норме и при патологии, тестирования мышечной деятельности при анаэробной и аэробной нагрузках, определения функционального состояния мышц (при нейропатии лицевого нерва и миастении).

Выводы. С помощью накожного определения электроемкости можно оценить функциональное состояние мышцы, а также ее дисфункцию при мышечной слабости или снижении мышечной силы (парез). Более информативным является определение электроемкости при монополярном положении электродов. Применение теста в виде аэробной и анаэробной нагрузок позволяет оценить функциональное состояние мышц.

Ключевые слова: электроемкость, функциональное состояние мышцы, тестирование при анаэробной и аэробной нагрузках.

Нейроны генерируют электрический потенциал. Потенциалы действия, возникающие при возбуждении мотонейронов, проводятся по эфферентным аксонам к мышце, где в нервно-мышечном соединении происходит передача импульса. Тонкие концевые веточки эфферентного аксона проходят через соединительную ткань, окружающую мышцы, и подходят к мышечным волокнам. Потенциал действия, достигающий нервно-мышечного синапса, вызывает в нем мобилизацию синаптических пузырьков и выделение в синаптическую щель попеременно-полосатых мышц медиатора ацетилхолина, под действием которого происходит изменение проницаемости постсинаптической мембраны, особенно для ионов натрия и калия. Вслед за этим появляются слабые электрические токи, направ-

ленные внутрь мышечного волокна в области нервно-мышечного соединения и в обратном направлении, на соседние с ним участки мембраны. Временная деполяризация, возникающая в двигательной концевой пластинке, называется потенциалом концевой пластинки. Если такая деполяризация достигает критического уровня, то возникает распространяющийся потенциал действия мышцы [8].

Общеизвестно, что некоторые рыбы способны вырабатывать электрический заряд большой мощности. Гальвани считал, что в мышцах лягушки имеется электрический заряд.

Указывается, что суммарная электрическая активность скелетных мышц формируется из электрических сигналов (токов) волокон, составляющих эти мышцы [6].

Маттеуччи показал, что в мышце всегда можно наблюдать электрический ток, который течет от ее неповрежденной поверхности к поперечному разрезу.

Дюбуа Раймон ввел термин «ток, регистрируемый от продольной и поперечной поверхностей мышцы» и определил его как «ток покоя», который ранее называли «ток повреждения». Уменьшение тока покоя при возбуждении он назвал током действия. К продольной поверхности мышцы обращен положительный полюс диполя, а к поперечной — отрицательный. Герман (1867) считал, что электрический заряд может возникнуть в мышце лишь при определенных условиях, а именно в условиях ее повреждения, причем поврежденная поверхность всегда оказывается отрицательно заряженной по отношению к неповрежденной. Поэтому ток покоя следует называть током повреждения [5].

Проведены исследования нервно-мышечной системы путем определения разницы потенциалов мышц. Измерения осуществляют при помощи системы, состоящей из игольчатого биполярного или монополярных концентрических электродов, с помощью которых отводится потенциал от мышцы, усилителя этого потенциала и регистрирующего прибора. Биполярный электрод имеет вид иглы, внутри которой расположены два одинаковых изолированных стержня, оголенные окончания которых разведены на десятые доли миллиметра и которые служат для измерения разности потенциалов. Концентрический электрод выполнен в виде пустотелой иглы диаметром 0,5 мм. Внутри имеется проволочный стержень из платины или нержавеющей стали, отделенный от иглы слоем изоляции. Разность потенциалов измеряется между корпусом иглы и концом центрального стержня. Игольчатые электроды используют для исследования потенциалов действия (ПД) мышечных волокон [1].

Известен также способ кожного наложения электродов без повреждения кожи. Для отведения биопотенциалов от мышц в клинической практике применяют два основных типа электродов: разные варианты подкожных (игольчатых) электродов и многочисленные типы поверхностных (накожных). Каждый тип имеет как свои преимущества, так и недостатки. Подкожные электроды позволяют регистрировать потенциалы непосредственно от мышечных волокон и исключить сопротивление кожи и соединительно-тканых оболочек, покрывающих мышцу. Однако подкожные электроды имеют существенные недостатки: прокалывание кожи и погружение иглы электрода в мышцу вызывает болевые ощущения. Болевые раздражения могут рефлекторно изменять характер эфферентных импульсов и тем самым искажать показатели биоэлектрических потенциалов. Поэтому в большинстве случаев возникает необходимость в регистрации электромиограммы (ЭМГ) с использованием поверхностных электродов, несмотря на возмож-

ное искажение ЭМГ. Накожные электроды чаще всего представляют собой небольшие (0,5 см в диаметре) серебряные диски или чашечки, иногда оправленные в изолирующий ободок. При полярной регистрации ЭМГ один из электродов накладывают над проекцией «двигательной точки», а второй — на 1—2 см дистальнее ее. При «монополярном» отведении активный электрод накладывают над «двигательной» точкой, а другой — на сухожилие той же мышцы. Закрепляют электроды на коже лейкопластырем или другим способом. Место наложения электродов смачивают физиологическим раствором или специальной электропроводящей пастой [5].

Каждое волокно, каждая клетка являются источником электрических потенциалов. Возникает вопрос, как будет отличаться величина потенциала в одной клетке от величины потенциала целого органа? Клетки и волокна в организме объединены по типу параллельного соединения (каждый полюс соединяется с аналогичным полюсом другого, то есть плюс с плюсом, а минус с минусом, поэтому общая разность потенциалов будет такой же, как и разность потенциалов одного элемента) и, следовательно, общий потенциал, например, икроножной мышцы не может быть больше, чем потенциал отдельного мышечного волокна, а в лучшем случае будет таким же, как потенциал одного волокна. Но в действительности этого не бывает из-за тока утечки. Суммарный потенциал, регистрируемый с целого органа, обычно бывает более низким, чем с одной клетки [5].

Общеизвестна формула $C = Q/U$, где C — емкость; Q — заряд; U — разность потенциалов напряжения. То есть, между емкостью и зарядом прямая зависимость, а между емкостью и разностью потенциалов — обратная. Чем больше разность потенциалов, тем меньше емкость. Однако энергетический метаболизм может изменяться при мышечной деятельности в 100 и более раз [7]. Поэтому емкость мышцы целесообразнее измерять как в покое, так и при физической нагрузке, вследствие того, что это более информативно отражает энергетические процессы в мышце, а также ее функциональные возможности как в норме, так и при патологии.

Известно, что живые ткани подобно конденсаторам, обладают определенной емкостью [5]. Так, мембрана нейрона обладает большой электрической емкостью — 1—5 мкФ [8]. В электрофизиологии уже известны примеры измерения емкости тканей, что свидетельствует о целесообразности использования параметров емкости в медицинской практике.

Ранее нами уже были предложены способы определения параметров мышц [2], диагностики функционального состояния мышц [3], оценки действия лекарственных препаратов [4] путем опреде-

ления показателей электроемкости в мышцах в расслабленном состоянии, в норме и при патологии, при введении лекарственных веществ с помощью прибора МУ 6013А. Количественную оценку изменений в мышце (мышечная слабость, снижение мышечной силы) проводили путем определения электроемкости мышцы с помощью монополярных электродов, расположенных на проксимальном и дистальном концах мышцы в местах ее перехода в сухожилие.

Цель работы — изучить электроемкость мышц и их функциональное состояние в норме и патологии.

Материалы и методы

Обследовано 22 больных с поражением периферической нервной системы (травматического, воспалительного характера) и с нервно-мышечными дегенеративными заболеваниями. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Средний возраст больных и здоровых составлял $(37,2 \pm 0,5)$ года.

Для изучения электроемкости мышц использовали прибор МУ 6013А с игольчатыми (биполярными или монополярными) концентрическими и поверхностными (накожными) электродами. Для определения функционального состояния мышц применили предложенный нами тест, который заключался в определении: а) электроемкости мышцы до нагрузки; б) через 40 с после непрерывной деятельности мышцы; в) после 10-минутного перерыва и 2-минутных нагрузок.

Перед каждым исследованием выставляли показания прибора на ноль и лишь после этого проводили измерение электроемкости в диапазоне от 0 до 200 нФ. Измерения осуществляли в расслабленном состоянии мышц с периодичностью не менее 10 с, рассчитывали их среднюю арифметическую. Функциональное состояние мышц оценивали по полученным показателям и их динамике.

Результаты и обсуждение

Показано, что электроемкость мышц и их функциональное состояние могут быть оценены конкретными количественными показателями (параметрами). Функциональное состояние мышц (мышечная слабость, атрофия) может быть также оценено количественными показателями. При этом количественные изменения могут свидетельствовать о степени и тяжести дисфункции мышцы в зависимости от патологии, например, при миастении и невропатии (хронические нарушения нервно-мышечной передачи и вторичная денервационная атрофия).

Измерение электроемкости данной мышцы до введения медикамента и через 10 мин после введения (внутримышечного или внутривенного) позволяло выбрать для медикаментозной коррекции наиболее эффективный путь. Более оптимальным

методом для пациента является накожное определение электроемкости мышцы, которое проводят следующим образом. После подготовки прибора МУ 6013А, установки нуля электрод со знаком «+» накладывают на дистальную точку мышцы, а со знаком «-» — на проксимальную точку мышцы в месте перехода ее в сухожилие. Места наложения электродов смачивают физиологическим раствором. Измерение проводят в расслабленном состоянии мышцы не менее 5—6 раз с интервалом не менее 10 с. Полученные таким способом показатели после усреднения используют для характеристики функционального состояния мышц [1, 2].

Пример 1. Пациент Н., 25 лет, поступил на лечение с диагнозом: Невропатия левого лицевого нерва. В неврологическом статусе выявлен левосторонний прозопапарез (левосторонний лагофтальм, левосторонний парез *m. orbicularis oculi et oris*). Проведено исследование электроемкости *m. orbicularis oculi* (круговая мышца глаза), *pars orbitalis*, левой и правой. Первый накожный электрод накладывали на нижнюю часть *m. orbicularis oculi, pars orbitalis*, в месте перехода в *lig. palpebre lateralis*, к которому подключали клемму со знаком «+», второй накожный электрод — в месте перехода нижней части мышцы в *lig. palpebre medialis*, к которому подключали электрод со знаком «-». Все измерения проводили в расслабленном состоянии мышц. Установлено, что средние значения электроемкости *m. orbicularis oculi, pars orbitalis* у пациента с невропатией левого лицевого нерва были следующими: слева — $(123 \pm 8,5)$ нФ, справа — $(175 \pm 12,4)$ нФ при монополярном наложении электродов. Следовательно, на стороне пареза имело место уменьшение электроемкости на *m. orbicularis oculi, pars orbitalis* на 29 %.

При накожном наложении электродов в тех же точках были получены следующие усредненные показатели: на здоровой стороне *m. orbicularis oculi* — $(6,3 \pm 0,6)$ нФ, а на стороне пареза — $(4,1 \pm 0,4)$ нФ, то есть при накожном наложении электродов определяется уменьшение электроемкости на стороне пареза (слева) *m. orbicularis oculi pars orbitalis* на 34 %. Полученные результаты свидетельствуют о том, что функциональное состояние мышцы в норме и при парезе может быть оценено с помощью количественных электрофизиологических показателей (электроемкости) с использованием как монополярных электродов, так и накожного наложения электродов. При этом количественные показатели могут свидетельствовать о степени тяжести дисфункции мышцы в зависимости от патологии, в данном случае — невропатии лицевого нерва.

Существует определенная последовательность включения и преобладания определенных путей ресинтеза АТФ для продолжения мышечной деятельности: первые 2—3 с ращепляется только АТФ, затем начинается ее ресинтез, в период от 3

до 20 с — преимущественно за счет креатинфосфата, через 30—40 с достигает максимальной интенсивности гликолиз, в дальнейшем постепенно все больше превалирует аэробное окисление [8].

В связи с этим нами был предложен мышечный тест для определения функционального состояния мышцы при ее мышечной деятельности [2].

Пример 2. Проведено исследование *m. abductor digiti minimi* (мышца, отводящая мизинец) на правой верхней конечности у пациента Ч. контрольной группы, 45 лет. При использовании монополярных электродов установлено, что среднее значение электроемкости *m. abductor digiti minimi* составляло в расслабленном состоянии на правой верхней конечности — (103 ± 7,5) нФ, после 40-секундной нагрузки — (110 ± 8,0) нФ (увеличение на 6,9 %), после 10-минутного отдыха с последующей 2-минутной нагрузкой — (225 ± 11,5) нФ (увеличение на 105 %).

Пример 3. Пациент контрольной группы Б., 55 лет. Электроемкость *m. abductor digiti minimi* справа в расслабленном состоянии составила (60 ± 4,7) нФ, после 40-секундной непрерывной нагрузки — (80 ± 5,7) нФ (увеличение на 33 %), после 10-минутного перерыва с последующей 2-минутной нагрузкой — (107 ± 8,0) нФ (увеличение на 85 %).

Таким образом, при анаэробной нагрузке в примере 2 отмечено увеличение электроемкости на 6,9 %, а при аэробной — на 105 %, в примере 3 — на 33 и 78 %. Это указывает на то, что при аэробной нагрузке электроемкость повышается более существенно — на 105 и 85 %, а при анаэробной — на 6,9 и 33 %, а также на наличие индивидуальных колебаний электроемкости при анаэробной и аэробной нагрузках. Данный тест позволяет оценить функциональное состояние мышцы при анаэробной и аэробной нагрузках.

Пример 4. Пациентка М., 27 лет. DS: миастения, глазная форма. Проведено исследование на левой и правой *m. orbicularis oculi, pars orbitalis*. Один электрод накладывали на нижнюю часть *m. orbicularis oculi, pars orbitalis* в месте ее перехода в *lig. palpebre lateralis* и к нему подключали клемму со знаком «+», другой — снизу в месте перехода мышцы в *lig. palpebre medialis*, к нему подключали электрод со знаком «-». Все измерения проводили в расслабленном состоянии мышц. Установлено, что среднее значение электроемкости *m. orbicularis oculi, pars orbitalis* слева — (8 ± 0,5) нФ, справа — (7,1 ± 0,7) нФ. После этого пациентке было проведено следующее тестирование: а) нагрузка в виде открывания—закрывания глаз в течение 40 с, в результате которого она отметила нарастание утомляемости и слабости со стороны век левого и правого глаз, при этом электроемкость составила слева — (6,5 ± 0,8) нФ, справа — (6,7 ± 0,5) нФ; б) после 10-минутного отдыха больной проведено тестирование в виде непрерывного открывания—

закрывания глаз в течение 2 мин. Электроемкость составила слева — (4,7 ± 0,4) нФ (уменьшение на 30 %), справа — (5,3 ± 0,8) нФ (уменьшение на 25 %).

Пример 5. При исследовании пациента контрольной группы на *m. orbicularis oculi, pars orbitalis* изначально были получены следующие данные: слева — (7,8 ± 0,6) нФ, справа — (8,1 ± 0,7) нФ. После непрерывного открывания—закрывания глаз в течение 40 с электроемкость составила слева — (8,0 ± 0,7) нФ, справа — (8,2 ± 0,8) нФ. После 10-минутного отдыха и непрерывного открывания—закрывания глаз в течение 2 мин у пациента отмечено уменьшение утомляемости глазных мышц при выполнении теста, что согласно спортивной терминологии, соответствует выражению «открылось второе дыхание». Проведено повторное определение электроемкости: слева — (11,2 ± 1,0) нФ (увеличение на 43 %), справа — (10,4 ± 0,9) нФ (увеличение на 28 %).

Пациентка с миастенией. Исследование *m. abductor digiti minimi* на правой и левой конечностях показало, что электроемкость мышцы в расслабленном состоянии составляла слева — (5,4 ± 0,5) нФ, справа — (5,8 ± 0,5) нФ. После теста путем непрерывного отведения—приведения мизинца в течение 40 с — соответственно (4,3 ± 0,4) и (4,8 ± 0,4) нФ, после 10 мин отдыха и непрерывного отведения—приведения мизинца в течение 2 мин слева — (2,9 ± 0,3) нФ (уменьшение на 46 %), справа — (3,9 ± 0,4) нФ (уменьшение на 32 %). При исследовании электроемкости *m. abductor digiti minimi* в контрольной группе получены следующие данные: до тестовой нагрузки в расслабленном состоянии электроемкость составила слева — (6,2 ± 0,5) нФ, справа — (6,4 ± 0,5) нФ. После физической нагрузки путем отведения и приведения мизинца в течение 40 с — (6,5 ± 0,6) и (6,6 ± 0,6) нФ соответственно. После 10-минутного отдыха с последующей мышечной нагрузкой в течение 2 мин электроемкость составила слева — (7,4 ± 0,7) нФ (увеличение на 19 %), справа — (7,9 ± 0,7) нФ (увеличение на 23 %). Таким образом, при физической нагрузке (анаэробная нагрузка в течение 40 с и аэробная нагрузка в течение 2 мин) у пациентки с миастенией наблюдалась тенденция к уменьшению показателей электроемкости, особенно при аэробной нагрузке (на *m. orbicularis oculi* уменьшение слева на 30 % и справа — на 25 %, на *m. abductor digiti minimi* уменьшение слева — на 46 %, справа — на 32 %), а у пациента контрольной группы — тенденция к увеличению электроемкости при физической нагрузке, более выраженная при аэробной нагрузке (на *m. orbicularis oculi* увеличение слева — на 43 %, справа — на 28 %, на *m. abductor digiti minimi* увеличение слева — на 19 %, справа — на 23 %).

Данное исследование, несмотря на его дискуссионный характер, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения электрофизиологи-

ческих процессов, происходящих в мышцах, и создания нового класса диагностической аппаратуры.

Выводы

С помощью накожного определения электроемкости можно оценить функциональное состояние мышц, а также ее дисфункцию при мышеч-

ной слабости или снижении мышечной силы (парез). Более информативным является определение электроемкости при монополярном наложении электродов.

Применение теста в виде анаэробной и аэробной нагрузок позволяет оценить функциональное состояние мышц.

Литература

1. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней.— М.: Медицина, 1991.— 538 с.
2. Зозуля І.С., Бредихін К.О., Бредихін О.В. та ін. Спосіб визначення параметрів м'язів. Деклараційний патент України № 9834». Опубл. 17.10.2005. Бюл. № 10.
3. Зозуля І.С., Бредихін К.О., Бредихін О.В., Зозуля А.І. Спосіб діагностики функціонального стану м'яза. Деклараційний патент України № 14533. Опубл. 15.05.2006. Бюл. № 5.
4. Зозуля І.С., Бредихін К.О., Бредихін О.В., Зозуля А.І. Спосіб оцінки дії лікарських препаратів. Деклараційний патент України № 16173 Опубл. 17.07.2006. Бюл. № 7.
5. Лакомкин А.И., Мягков И.Ф. Электрофизиология.— М.: Высш. шк., 1997.— 232 с.
6. Матюшкин Д.П. Основы электрофизиологии.— Л., 1984.— 103 с.
7. Физиология человека: в 4 томах / Пер с англ. под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса.— М.: Мир, 1996.— 266 с.
8. Шаде Дж., Форд Д. Основы неврологии.— М.: Мир, 1976.— 350 с.
9. Doll E., Keppler D. Muskelstoffwechsel.— Stuttgart: Verlag Thieme, 1969.— 237 s.

І.С. ЗОЗУЛЯ, О.В. БРЕДИХІН, К.О. БРЕДИХІН, О.А. ЧЕХА, А.І. ЗОЗУЛЯ

Електрофізіологічні особливості функціонального стану м'язів у нормі і при патології

Мета — вивчити електроємність м'язів та їх функціональний стан у нормі і при патології.

Матеріали і методи. Обстежено 22 хворих з ураженням периферичної нервової системи (травматичного і запального характеру), а також з нервово-м'язовими дегенеративними захворюваннями. Контрольну групу становили 15 здорових осіб. Середній вік хворих і здорових осіб становив $(37,2 \pm 0,5)$ року. Для вивчення електроємності м'язів використовували пристрій МУ 6013А з голчатими (біполярними і монополярними) концентричними та поверхневими (нашкірними) електродами. Для оцінки функціонального стану м'язів при їх діяльності застосували запропонований нами тест, який полягав у визначенні: а) електроємності м'язів до навантаження, б) після 40 с безперервної діяльності, в) після 10-хвилинної перерви та 2-хвилинного навантаження.

Результати. Установлено електрофізіологічні особливості визначення електроємності м'язів з допомогою монополярних і нашкірних електродів у нормі і за патології, тестування м'язової діяльності при анаэробному і аэробному навантаженнях, визначення функціонального стану м'язів.

Висновки. З допомогою нашкірного дослідження електроємності м'язів можна оцінити функціональний стан м'язів, а також їхню дисфункцію при м'язовій слабкості або зниження м'язової сили (парези). Інформативнішим є визначення електроємності при монополярному положенні електродів. Застосування тесту у вигляді аэробного і анаэробного навантаження дає змогу оцінити функціональний стан м'язів.

Ключові слова: електроємність, функціональний стан м'яза, тестування при анаэробному і аэробному навантаженнях.

I.S. ZOZULIA, A.V. BREDIKHIN, K.A. BREDIKHIN, O.A. CHEKHA, A.I. ZOZULIA

Electrophysiological features of functional muscles state in normal state and in case of pathology

Objective – to study the electric capacity and functional state of the muscles at norm and in case of pathology.

Methods and subjects. 22 patients with peripheral nervous system impairments (traumatic and inflammatory) and with nervous muscular degenerative diseases were examined. The control group consisted of 15 healthy subjects. The mean age of patients and healthy people participated in the study was 37.2 ± 0.5 . In the study there was used MY 6013A with needle (bipolar and monopolar) concentric and surface (skin) electrodes. We suggested using the test to measure the functional state of the muscles during their functional activity which included: a) measuring electric capacity muscles of the muscles before the load; b) measuring electric capacity muscles in 40 seconds after the uninterrupted activity; c) measuring electric capacity after 10 minutes break; d) measuring electric capacity muscles after 2 minutes load.

Results. This article presents electrophysiological features of determination of the muscles electric capacity by means of monopolar and surface (skin) electrodes in normal state and in case of pathology, testing the muscles activity during anaerobic and aerobic loads, determination of the functional and dysfunctional muscles state.

Conclusions. The functional state of the muscles, either their dysfunction in muscle weakness or reduction of muscles strength (paresis), can be evaluated by surface (skin) examination of muscles electric capacity. The determination of electric capacity by monopolar electrodes position is more informative. Anaerobic and aerobic loading test allows to evaluate functional and dysfunctional state of the muscles. In spite of its discussable character this research points out the necessity of further study of electrophysiological processes in muscles and necessity of creating new classes of diagnostic equipment.

Key words: electric capacity, functional muscles state, testing during anaerobic and aerobic loads.



V.I. ЦИМБАЛЮК^{1,2}, Є.С. ЯРМОЛЮК²

¹ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ

²Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Модифікована модель експериментального ішемічного інсульту в щурів з використанням монофіламентів із силіконовим покриттям

Мета — розробити надійну та відтворювану експериментальну модель фокальної церебральної ішемії шляхом перманентної монофіламентної оклюзії середньої мозкової артерії і блокування колатерального кровообігу для доклінічного дослідження методів та засобів медикаментозного і хірургічного лікування ішемічного інсульту та його наслідків.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 50 щурах, розподілених на 5 експериментальних груп (по 10 тварин у кожній): «операційний контроль» — без введення монофіламентів, контрольна — з використанням методики E. Longa та співавт., дослідна № 1 — з використанням монофіламентів Dossol, дослідна № 2 — з використанням методики E. Longa та співавт. і перев'язкою контралатеральної внутрішньої сонної артерії, дослідна № 3 — модифікована модель. Поведінкові реакції досліджували у 1-шу, а морфологічні зміни — на 3-тю добу після моделювання церебральної ішемії.

Результати. У групі тварин з модифікованим моделюванням фокальної церебральної ішемії відзначено виражений неврологічний дефіцит і найбільший об'єм ділянки інфаркту порівняно з тваринами інших груп.

Висновки. Стійкість функціональних порушень та їх кореляція з морфологічними змінами свідчать про перевагу запропонованої моделі над іншими моделями фокальної церебральної ішемії і зумовлюють можливість її використання для доклінічної апробації засобів та методів лікування пацієнтів з ішемічним інсультом.

Ключові слова: ішемічний інсульт, експериментальна модель, фокальна церебральна ішемія, монофіламентна оклюзія, середня мозкова артерія.

Цереброваскулярна патологія посідає одне з перших місць у структурі смертності і є найчастішою причиною інвалідизації дорослого населення у розвинених країнах [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно від інсульту помирає близько 5 млн людей (1 випадок на 1000 населення) [14]. Серед осіб, які вижили після інсульту, 50—70 % повертаються до активного життя і лише 20 % — до повноцінної трудової діяльності. Третина хворих, які перенесли інсульт, — це люди працездатного віку.

Ішемічний інсульт (ІІ) — одна з найпоширеніших клінічних форм гострого порушення мозкового кровообігу, на частку якої припадає близько 80—85 % у структурі судинних уражень головного моз-

ку [8, 14]. Близько третини хворих, які перенесли ІІ, мають стійкі рухові, чутливі та когнітивні порушення [8]. З позицій доказової медицини лише використання тканинного активатора плазміногену протягом перших 3 год від початку захворювання дає змогу відновити ефективну церебральну перфузію [15]. Проте, враховуючи високий ризик геморагічних ускладнень, обмеженість «терапевтичного» вікна та малодоступність тромболітизму для широкого кола пацієнтів, пошук нових ефективних і безпечних методів лікування ІІ та його наслідків залишається актуальною медико-соціальною проблемою.

Упровадження в клінічну практику новітніх медикаментозних та інтервенційних технологій є три-

валим процесом, на кожній стадії якого визначено жорсткі вимоги до статистичної вірогідності одержаних даних. Позитивні результати експериментальних досліджень нового лікарського засобу або лікувальної методики — підстава для їх подальшої клінічної апробації. Для розробки нових терапевтичних методів і засобів при ІІ необхідно розкриття патофізіологічних механізмів, які лежать в основі загибелі клітин у ділянці інфаркту мозку, та нейросудинної репарації [8, 15]. Клінічна варіабельність ІІ з точки зору причин, тривалості, локалізації та вираженості ішемії потребує залучення великих груп пацієнтів.

Моделювання ішемічного ушкодження головного мозку — необхідна умова для апробації методів лікування хворих з ІІ. Використання експериментальних моделей ІІ *in vivo* дає змогу уникнути статистичних похибок завдяки контролю варіабельних чинників і можливості вивчення окремих аспектів патогенезу та засобів терапевтичного впливу при ІІ [9]. Моделі ІІ — це основа для визначення механізмів клітинної загибелі та нейрональної репарації *in vivo*, а також для первинного вивчення нейропротекторних агентів. У зв'язку з цим розроблено експериментальні моделі фокальної церебральної ішемії (ФЦІ), які відображують основні зміни, що виникають при ІІ у людини, та є об'єктом дослідження еволюції ділянки ішемічного ушкодження й випробування нових лікувальних методик.

Першою спробою моделювання ІІ можна вважати введення емболів у судинне русло головного мозку близько 160 років тому [10]. На сьогодні запропоновано велику кількість моделей ішемії головного мозку, які умовно можна розподілити на дві групи: моделі глобальної і фокальної церебральної ішемії (ФЦІ). Оскільки ІІ — це локальне ураження тканин головного мозку, саме моделі ФЦІ використовують для вивчення методів його лікування [9].

Рутинно використовують близько 10 моделей ІІ, які варіюють за подібністю до ІІ у людини. Їх застосовують для дослідження механізмів нейрональної альтерації та репарації [19].

ІІ у людини є гетерогенним за своєю природою, може спричинятися оклюзією артеріол, дрібних судин або артерій великого діаметра, а також артеріо-артеріальною або кардіальною емболією [6]. Кожне джерело інсульту асоціюється з різними механізмами та розмірами інфаркту — від лакунарного інсульту й захворювання дрібних судин до великих клиноподібних кортикальних і субкортикальних вогнищ при емболічному інсульті [6, 10]. Незважаючи на це, масштабні клінічні випробування та застосування рутинних ангиографічних і нейровізуалізаційних методів обстеження допомогли визначити загальні характеристики інсульту в людини. Більшість з них можуть бути відтворені за допомогою тваринних моделей інсульту. Так, було розроблено концепцію еволюції ішемічного ушкодження, при

якій клітинна загибель або стресова відповідь прогресують після первинної альтерації, а також концепцію ішемічної пенумбри [5].

Запропоновано велику кількість експериментальних моделей, які мають на меті відтворити різноманітні патологічні стани або механізми ІІ в людини. Таке розмаїття свідчить про відсутність ідеальної моделі, яка б повною мірою відповідала вимогам дослідників.

Фізіологічна, міжвидова і популяційна варіабельність, використання різних засобів та способів для моделювання судинної оклюзії, велика кількість методів оцінки ступеня оклюзії та морфологічних змін і функціональних наслідків у тварин — це чинники, які обмежують безпосередню клінічну екстраполяцію даних [4]. У зв'язку з цим експериментальна модель повинна бути ретельно відібрана відповідно до клінічного завдання, а рекомендації, розроблені за результатами дослідження, слід застосовувати з урахуванням досліджуваного патофізіологічного механізму [5, 6]. Подібність до патофізіологічних механізмів, які спостерігають при ІІ в людини, відтворюваність, технічна простота та малі інвазивність, можливість застосування у кількох видів тварин і раціональне використання матеріальних коштів та зусиль — це основні умови для розробки моделі ФЦІ [3].

Стандартизація експериментальних процедур і уніфікація підходів до оцінки результатів лабораторних досліджень згідно з рекомендаціями SFES (Society for Experimental Stroke) дають змогу проводити раціональну клінічну інтерпретацію експериментальних даних [12].

Моделювання ІІ можна здійснювати на різних видах тварин. Використання приматів, котів та собак як піддослідних тварин дає змогу застосовувати мультимодальний моніторинг фізіологічних параметрів, зокрема аналіз ЕЕГ і викликаних потенціалів, а також методи нейровізуалізації [16]. Макроскопічна будова кори півкуль мозку у великих тварин більш подібна до такої у людини, що свідчить про подібність структури та функції їх головного мозку до мозку людини. Водночас інвазивність хірургічних втручань, висока вартість і морально-етичні застереження суттєво обмежують моделювання ФЦІ на тваринах великих розмірів.

Гризуні належать до найпридатніших експериментальних об'єктів. Це зумовлено такими чинниками: 1) подібність анатомічних структур, зокрема судинної системи головного мозку, та фізіологічних процесів у гризунів і людини; 2) зручність утримання тварин у лабораторних умовах; 3) простота виконання, анестезії та хірургічних маніпуляцій; 4) невелика вартість; 5) незначна вартість і простота забору, зберігання та дослідження тканин; 7) можливість здійснення генетичних маніпуляцій, особливо у мишей; 8) етична прийнятність дослідів [3, 5, 12].

Розмаїття механізмів II у людини ускладнює вибір ідеальної тваринної моделі, на якій можна вивчити більшість аспектів II. Різноманітність моделей інсульту дає змогу обрати найадекватнішу відповідно до завдань експерименту. Оскільки II часто спричиняє оклюзія середньої мозкової артерії (СМА) або однієї з її гілок, то найпридатнішими для експериментального моделювання є моделі ізольованої оклюзії СМА (ІОСМА) або оклюзії судин у басейні СМА [20].

Таким чином, дослідження, пов'язані з тестуванням нових нейропротекторних препаратів або методів відновного лікування, мають використовувати експериментальні моделі ІОСМА.

Залежно від мети та завдань дослідження, моделі ФЦІ можна умовно розподілити на моделі клітинного ушкодження та моделі структурно-функціонального відновлення після інсульту, а також моделі ішемічного прекодиціонування і толерантності [16, 20]. За тривалістю та вираженістю ішемії розрізняють постійну і тимчасову оклюзію [3, 16], за механізмом — моделі ендovasкулярної та прямої хірургічної оклюзії, тромбоемболічні моделі, моделі з використанням фізичного (фотохімічний тромбоз) і фармакологічного (ендотелін-індукованого) методу виключення судини з кровоплину [4, 20].

Тромбоемболічна модель з використанням автologічних тромбів найповніше відтворює тромбоемболічний інсульт у людини та найкраще підходить для доклінічного тестування тромболітиків. Водночас спонтанна реканалізація та висока варіабельність зони інфаркту роблять її менш привабливою з точки зору статистичної вірогідності одержаних результатів при дослідженні дії нейропротекторних агентів і клітинної терапії [16, 20]. Використання як емболів різних хімічних композицій, включаючи мікрочастинки, також широко застосовують в експерименті, незважаючи на мультифакторність і гетерогенність ішемічного ураження.

Найменш інвазивні фототромботична та ендотелінова моделі [17, 20]. Перша передбачає систему ін'єкцію фотоактивної речовини (найчастіше — бенгальського рожевого) з подальшою іррадіацією поверхні мозку крізь інтактний череп або хірургічно виділену СМА джерелом світла з певною довжиною хвилі [17]. Це спричиняє фокальну деструкцію ендотелію, активацію та агрегацію тромбоцитів як піальних, так і внутрішньомозкових судин у межах опроміненої ділянки.

Ендотелін-1 — потужний вазоактивний пептид, який має здатність зв'язуватися з рецепторами різних церебральних судин і спричиняти виражену вазоконстрикцію. Аплікацію ендотеліну-1 можна проводити безпосередньо на СМА або в прилегли до СМА ділянки за допомогою стереотаксичної інтрацеребральної ін'єкції чи на поверхню кори мозку [7]. Можливість відтворення мозкового інфаркту у будь-якій зоні кори та контролю розмірів і локалі-

зації вогнища ураження — важливі переваги зазначених моделей. Водночас мала подібність до патofізіологічних процесів при II у людини, а також недостатній контроль тривалості й вираженості ішемії (ендотелінова модель) роблять їх менш популярними порівняно з моделями монофіламентної та прямої хірургічної оклюзії СМА [7, 17].

Екстракраніальна оклюзія сонної або хребтової артерії без подальшої хірургічної інтервенції або індукованої артеріальної гіпотензії не призводить до розвитку II у гризунів завдяки колатеральному кровоплину, який забезпечується вилізієвим колом. Винятком є монгольські гербіли, в яких роз'єднане вилізієве коло, і шури зі спонтанною гіпертензією та недостатньо розвиненими колатеральними [3, 4]. У зв'язку з цим запропоновано методи селективної оклюзії СМА шляхом краніотомії або введення спеціальних оклюдерів у просвіт артерії.

У 1981 р. А. Tamura та співавт. запропонували модель перманентної ФЦІ у шурів шляхом субтемпоральної краніотомії та коагуляції СМА на поверхні кори мозку, що призводило до розвитку вогнищ інфаркту в корі мозку і смугастому тілі [18]. У подальшому розроблено методики тимчасової оклюзії СМА з використанням мікрокліпс і лігатур [4, 20]. Тандемна оклюзія дистального відділу СМА і обох загальних сонних артерій (трехсудинна модель) у різних варіантах (постійна або тимчасова оклюзія) спричиняє розвиток великих неокортикальних інфарктів з незначною варіабельністю розмірів вогнища ушкодження [16, 20]. Хірургічні моделі характеризуються можливістю контролю місця оклюзії СМА (проксимально або дистально) і розмірів зони ушкодження, тривалим виживанням тварин у разі невеликих розмірів вогнища ішемії. Недоліками цієї групи моделей є інвазивність і пов'язана з нею залежність від технічних навичок хірурга [12].

На сьогодні найпоширеніша модель ФЦІ — це ендovasкулярна оклюзія СМА, яка передбачає введення монофіламентної нитки у просвіт внутрішньої сонної артерії до ділянки відгалуження середньої мозкової артерії, що блокує кровоплин у СМА [11]. Ця модель характеризується розвитком відтворюваних вогнищ інфаркту в басейні СМА (включаючи фронто-парієтальну кору і латеральний каудопутамен), подібних до тих, які спостерігаються після проксимальної електрокоагуляції СМА [11, 20]. Важлива особливість моделі — відносна простота маніпуляцій і контрольоване відтворення як постійної, так і тимчасової ішемії, що дає змогу дослідникам вивчати ефекти реперфузії на еволюцію зони ішемічного ушкодження. Крім того, інтраюмінальна монофіламентна оклюзія СМА придатна для вивчення нейропротекторних речовин завдяки достатнім розмірам зони пенумбри у межах 60—90-хвилинної оклюзії [7].

Припинення кровоплину в басейні СМА підтверджується даними лазерної доплерівської

флоуметрії. З моменту першого опису інтралюмінальної ІОСМА J. Koizumi та співавт. запроповано багато модифікацій цього методу [11, 20]. Монофіламентну оклюзію СМА, вперше здійснену J. Koizumi (1986), у різних модифікаціях використовують у багатьох лабораторіях. Вона рекомендована SFES для проведення доклінічних випробувань лікарських речовин і генно-клітинних технологій при II [11, 12]. Ця модель відтворює умови, близькі до патофізіологічних при II у людей. Монофіламентну нитку можна вводити крізь загальну або зовнішню сонну артерію. Відтворюваність зони ураження залежить від багатьох чинників: діаметр нитки, покриття (силіконове чи полі-Л-лізінове), довжина введення нитки, додаткова оклюзія екстракраніальних артерій, температура тіла тварини, рівень глюкози та парціальний тиск газів у крові, системний артеріальний тиск тощо [7, 12, 20]. Оклюдери можуть бути виготовлені в умовах виробництва або кустарним способом (нагрівання кінчика нитки, напилення різних речовин) з розмірами відповідно до виду та маси тіла тварини, яку використовують в експерименті. Незважаючи на зазначені переваги, використання оклюдерів асоціюється з ризиком розриву судини, субарахноїдального крововиливу, гіпертермії, пов'язаної з блокуванням гіпоталамічної артерії [16, 17, 20]. Недостатня оклюзія є недоліком цієї моделі. Використання комерційно виготовлених ниток із силіконовим покриттям і контроль кровоплину в басейні СМА за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії дають змогу звести до мінімуму кількість ускладнень і досягти задовільної відтворюваності вогнищ церебральної ішемії [17]. Доведено, що застосування оклюдерів, покритих адгезивами, сприяє зменшенню частоти ускладнень (субарахноїдальний крововилив) і підвищенню надійності оклюзії [3]. Комерційно виготовлені монофіламенти із силіконовим покриттям рекомендовані SFES для використання у доклінічних випробуваннях [12, 17].

Фізико-механічні властивості оклюдерів, особливості хірургічної техніки та правильний вибір експериментальних тварин — це ключові чинники, які визначають кінцевий результат моделювання — розвиток II певних розмірів і локалізації, який виявляється стійким вираженням функціональним дефектом [20]. При цьому коливання розмірів ділянки ішемічного ушкодження та ступеня неврологічних порушень у лабораторних тварин повинні бути мінімальними.

Важливий нюанс хірургічної техніки при інтралюмінальній оклюзії СМА — виключення колатерального кровоплину, чого досягають коагуляцією та перев'язкою гілок зовнішньої сонної (ЗоСА) та крилопіднебінної (екстракраніальна гілка внутрішньої сонної артерії) артерії за методикою E. Longa та співавт. [13]. Проте ці методики не дають змоги виключити колатеральний кровоплин через передню та задню сполучні артерії.

Мета роботи — розробити надійну та відтворювану експериментальну модель фокальної церебральної ішемії шляхом перманентної монофіламентної оклюзії СМА і блокування колатерального кровоплину для доклінічного дослідження методів та засобів медикаментозного і хірургічного лікування ішемічного інсульту та його наслідків.

Матеріали і методи

Дослідження провели на білих безпородних щурів-самцях з масою тіла 280—320 г. Середній вік тварин — 4—5 міс. Усі експерименти проводили відповідно до «Правил виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених МОЗ України. Сформовано такі експериментальні групи тварин: група «операційний контроль», в якій здійснювали всі хірургічні маніпуляції, за винятком введення монофіламенту (n = 10); контрольна група — тваринам цієї групи моделювали перманентну ІОСМА за методикою E. Longa та співавт. з використанням кустарно виготовлених монофіламентів (n = 10); дослідна група № 1, тваринам якої проводили ІОСМА з використанням монофіламентів із силіконовим покриттям (n = 10); дослідна група № 2 — тваринам цієї групи моделювали перманентну ІОСМА за методикою E. Longa та співавт. [13] з використанням кустарно виготовлених монофіламентів і перев'язкою контралатеральної внутрішньої сонної артерії (ВСА) (n = 10); дослідна група № 3, в якій використовували модифіковану модель ІОСМА з перев'язкою контралатеральної ВСА (n = 10). Усі маніпуляції проводили з урахуванням норм біоетики.

Запропонована нами модель ФЦІ за допомогою інтралюмінальної монофіламентної оклюзії СМА у щурів відрізняється від традиційних методик тим, що за допомогою комерційно виготовленого монофіламентного оклюдера із силіконовим покриттям здійснюється постійна ендovasкулярна оклюзія СМА в умовах блокування колатерального кровоплину таким чином, що дистальний кінець оклюдера із силіконовим покриттям герметично блокує просвіт судини завдяки щільній адгезії силіконового покриття до ендотелію, забезпечуючи надійне виключення СМА із кровоплину і створюючи умови для розвитку гострого порушення мозкового кровообігу з формуванням чітко окресленої зони ішемічного інфаркту, що виявляється виникненням стійкого неврологічного дефіциту в піддослідних тварин.

Моделювання II здійснювали таким чином. Самців білих безпородних щурів чистої лінії з масою тіла 280—320 г утримували в умовах віварію протягом 12 год вночі без їжі, проте з вільним доступом до води. Оперативні втручання здійснювали під загальним знеболюванням, якого досягали шляхом внутрішньочеревиного введення суміші розчинів ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща) з розрахунку 10 мг/кг

маси тіла і кетаміну (Каліпсол, Гедеон Ріхтер А.О., Угорщина) з розрахунку 75 мг/кг маси тіла.

Щура фіксували на операційному столику у положенні на спині. Після гоління шерсті в ділянці передньої поверхні шиї операційне поле обробляли розчинами антисептиків (бетадін, 70 % етиловий спирт) та ізолювали асептично. Шкіру та м'які тканини інфільтрували 0,5 % розчином новокаїну. Лінійний розріз шкіри довжиною до 3 см проводили по середній лінії від під'язикової кістки до яремної вирізки груднини. Шкіру по обидва боки відсепарували та розводили за допомогою кровоспинних затискачів. Тупим шляхом єдиним блоком виділяли виличкову та щитоподібну залози, які відводили вгору. Мікрохірургічний ранорозширювач встановлювали між груднинно-ключично-соскоподібним і двочеревцевим м'язами, а лопатково-під'язиковий м'яз коагулювали і розділяли дистально. За допомогою хірургічного мікроскопа під збільшенням $\times 10$ виділяли праву загальну сонну артерію (ЗСА), ЗоСА та ВСА. Шляхом гострої дисекції судини звільняли від сполучної тканини та нервів.

Блукаючий нерв відділяли від ЗСА та ВСА. ЗСА і ЗоСА відводили за допомогою лігатур. Потім виділяли потиличну гілку ЗоСА, коагулювали та пересікали. Наступним кроком ізолювали верхню щитоподібну і висхідну глоткову артерію, які також коагулювали та пересікали. ЗоСА виділяли дистально і разом із кінцевими гілками (язикова та верхньощелепна артерія) коагулювали та пересікали.

При подальшій дисекції ідентифікували петлю язикоглоткового нерва у ділянці відходження крило-піднебінної артерії — екстракраніальної гілки ВСА. Останню перев'язували за допомогою поліамідної нитки Ethilon 7/0 (Ethicon, США) біля її відходження. Лігатуру Ethilon 6/0 (Ethicon, США) нещільно фіксували навколо ЗоСА біля біфуркації ЗСА. Мікросудинні тимчасові кліпси (ПТО «Медтехника», Казань, Росія) накладали на ЗСА і ВСА. ЗоСА пересікали на відстані 1—2 мм від біфуркації ЗСА (рис. 1).

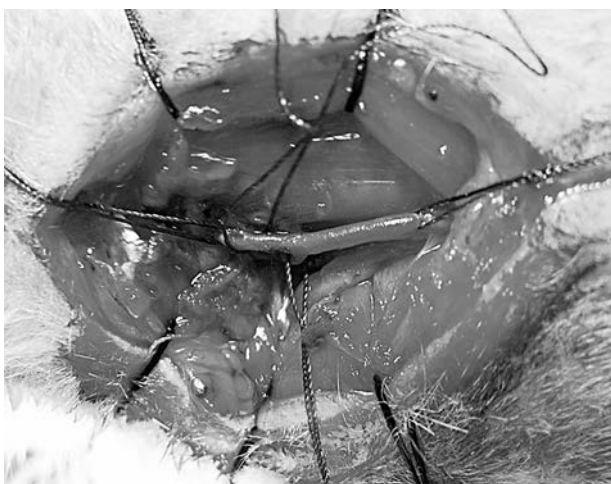


Рис. 1. Інтраопераційне фото: накладено тимчасові кліпси на ЗСА і ВСА, пересічення ЗоСА

За допомогою накладеної лігатури мобілізований проксимальний кінець ЗоСА підтягували і в його просвіт вводили монофіламентний оклюдер 4/0 (Dossol corp., США) довжиною 3 см із силіконовим покриттям довжиною 5—6 мм з діаметром дистального кінця 0,38 мм та позначкою на відстані 18—20 мм від дистального кінця, нанесеною за допомогою перманентного срібного маркера. У контрольній і дослідній групі № 2 для оклюзії СМА використовували монофіламентні нитки Ethilon 4/0 (Ethicon, США), які розрізали на фрагменти довжиною 3 см, після чого кінчик нитки нагрівали на спиртовій горілці таким чином, щоб утворилося потовщення округлої форми з діаметром 0,37—0,39 мм. Після введення дистального кінця оклюдера у ВСА, лігатуру на куксі ЗоСА щільно затягували, фіксуючи монофіламент у просвіті судини (рис. 2). Кліпси знімали і оклюдер вводили інтракраніально до відчуття легкого опору, який зазвичай виникав при введенні 18—20 мм монофіламенту (срібна позначка) і свідчив про його потрапляння у просвіт передньої мозкової артерії та блокування СМА (рис. 3).

Після цього у тварин дослідних груп № 2 і № 3 виділяли та перев'язували контралатеральну ЗСА. Кінець оклюдера відсікали, рану зашивали пошарово нитками Prolen 4/0 (Ethicon, США). Лінію швів обробляли антисептиками. Моделювання ІОСМА здійснювали протягом 25—30 хв.

Після закінчення маніпуляцій тварин протягом 2—4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30—33 °С) до повного пробудження, що є необхідною вимогою з огляду на застосування ксилазину. У подальшому прооперованих тварин утримували у спеціальних клітках, по 3—6 особини у кожній, при середній температурі у приміщенні 21—24 °С, з періодичною вентиляцією. Тварини мали вільний доступ до води та їжі. Протягом першого тижня після операції щодня проводили заміну тирсової підкладки, далі — тричі на тиждень.



Рис. 2. Інтраопераційне фото: монофіламентну нитку введено у просвіт ВСА

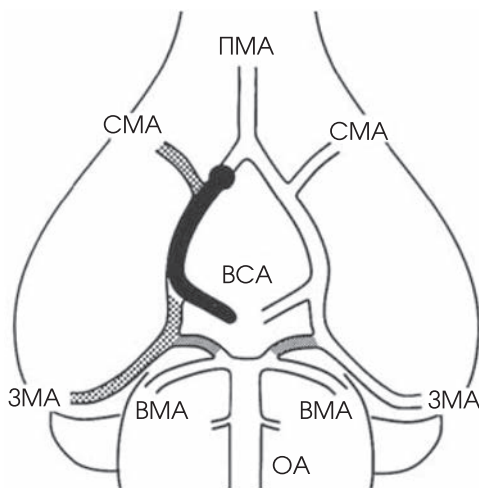


Рис. 3. Схема розташування оклюдера у просвіті внутрішньої сонної артерії (7): ПМА — передня мозкова артерія; СМА — середня мозкова артерія; ЗМА — задня мозкова артерія; ВМА — верхня мозочкова артерія; ОА — основна артерія

Загальна летальність за період проведення експериментального дослідження не перевищувала 25 % і була зумовлена переважно загибеллю тварин протягом перших 3 діб після проведення оперативного втручання внаслідок формування масивного вогнища інфаркту мозку зі значним перифокальним набряком і дислокацією серединних структур. Загиблих тварин до експериментальних груп не включали.

Вираженість неврологічного дефіциту у тварин оцінювали на 1-шу добу за допомогою шкали J. Bederson та співавт. [2]. Ця шкала дає змогу оцінити головну ознаку фокальної ішемії — флексію контралатеральної кінцівки, яка є особливо чутливою до ушкодження смугастого тіла.

Оцінку проводили таким чином. Щура обережно піднімали за хвіст на висоту до 1 м над підлогою та спостерігали флексію кінцівок. Інтактний щур симетрично витягує обидві кінцівки у напрямку до горизонтальної поверхні (0 балів). Легкий дефіцит визначають у разі тоничної флексії кінцівки на протилежному боці ураження (1 бал). При цьому положення ураженої кінцівки варіює від помірної флексії зап'ястка та приведення плеча з екстензією в ліктьовому суглобі до повної флексії зап'ястка, ліктьового суглоба, приведення та внутрішньої ротатії плеча.

Далі щура поміщали на великий аркуш м'якого, вкритого пластиком лабораторного паперу, який щур міг міцно вхопити за допомогою кігтів. Піднімаючи щура за хвіст, робили легкий латеральний поштовх позаду плеча тварини так, щоб передні лапи щура сковзнули по паперу на кілька сантиметрів. Цю маніпуляцію повторювали кілька разів у різних напрямках. Інтактні щури або щури з лег-

ким дефіцитом демонстрували однакову резистентність до поштовху в обох напрямках. При помірній дисфункції спостерігали знижену резистентність до латерального поштовху (2 бали). У подальшому щура відпускали, дозволяли йому вільно рухатися і визначали наявність циркумдукції. У щурів, які оберталися у паретичний бік, відзначали виражений дефіцит (3 бали).

Кількісне морфологічне дослідження проводили у 20 тварин (по 5 з контрольної та дослідних груп) на 3-тю добу після ЮСМА. Тварин знеболювали сумішшю Каліпсолу (75 мг/кг маси тіла) та ксилазину (10 мг/кг маси тіла) внутрішньоочеревинно і проводили прижиттєву фіксацію тканин за допомогою транскардіальної перфузії. Передню черевну стінку розсікали лінійним розрізом від пупка до мечоподібного відростка, а також розсікали діафрагму. Утримуючи мечоподібний відросток за допомогою затискачів, V-подібно у напрямку до пахвових ямок розсікали грудну клітку. Мечоподібний відросток відводили рострально та візуалізували грудну порожнину. Видаляли сполучну тканину навколо серця таким чином, щоб серце можна було утримувати між пальцями верхівкою донизу. Перфузійну голку 22 G вводили крізь верхівку серця в лівий шлуночок та просували до аорти так, щоб кінчик голки можна було бачити в дузі аорти (рис. 4). Надсікали стінку правого передсердя, даючи вихід венозній крові. В аорту вводили близько 200 мл холодного 0,9 % розчину натрію під тиском близько 100 мм рт. ст. Перфузію продовжували доти, доки рідина, яка витікала з серця, не ставала прозорою. Далі проводили декапітацію тварини за допомогою гострих ножиць і видаляли мозок. Останній відмивали у чашці Петрі з фізіологічним розчином. За допомогою вібратора робили корональні зрізи товщиною 2 мм, які поміщали у 2 % розчин 2,3,5-трифенілтетразолію хлориду (ТТС, Sigma, США) на 15 хв при температурі 37 °С. Після цього зрізи вий-



Рис. 4. Інтраопераційне фото: транскардіальна перфузія щура. Голку введено у порожнину лівого шлуночка



Рис. 5. Фотознімки гістологічних зрізів після їх фарбування ТТС через 72 год після оклюзії правої СМА. Незабарвлені ділянки зрізів — це зона інфаркту. Біла речовина (мозолисте тіло) не зафарбовується в інтактних ділянках мозку

мали, викладали на міліметровий папір і фотографували за допомогою цифрової фотокамери Canon PowerShot A710 IS (Японія).

Цифрову обробку зображень та планіметричний аналіз розмірів вогнища інфаркту проводили за допомогою програми Adobe Photoshop CS 5 (Adobe Systems Inc., США, <http://www.adobe.com>).

ТТС — це жовтуватий порошок, за хімічною структурою — протонний акцептор для багатьох піридинових нуклеотид-зв'язаних ензимів-дегідрогеназ (наприклад сукцинат-дегідрогенази). Розчин ТТС у 0,9 % розчині натрію хлориду за температури 37 °C є безбарвним, проте у живій тканині мозку під впливом мітохондріальних дегідрогеназ ця речовина відновлюється до червоного ліпід-розчинного формазану, тоді як нежива тканина чи ділянка інфаркту залишаються незабарвленими [12]. Це дає змогу легко відмежувати зону ішемії від інтактної мозкової речовини (рис. 5).

Оскільки збільшення інфарктної тканини за рахунок набряку та її зменшення за рахунок зморщування можуть призвести до переоцінки або недооцінки об'єму зони інфаркту, проводили розрахунок коригованої площі зони інфаркту на зрізі за формулою:

$$S_1 = S_{1TC} - S_{1Ni},$$

де S_1 — коригована площа зони інфаркту; S_{1TC} — загальна площа контралатеральної (інтактної півкулі); S_{1Ni} — ділянка інтактної тканини в ураженій півкулі мозку.

Скориговану величину об'єму інфаркту одержували за допомогою формули:

$$V = \sum S_1 n_1$$

де S_1 — коригована площа зони інфаркту; n_1 — товщина зрізу; \sum — сума добутків коригованої площі інфаркту на товщину зрізу (залежно від кількості зрізів).

Статистичну обробку первинних цифрових експериментальних даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0.

Дані морфометричних досліджень наведено у вигляді ($M \pm m$), де M — середнє значення, а m — стандартна середня похибка. Для порівняльної оцінки результатів моніторингу неврологічних функцій, вираженої у балах за шкалою J. Bederson та співавт., та встановлення вірогідності різниці показників між порівнюваними групами і підгрупами використовували непараметричний аналіз рангів Крускала — Уолліса для багатьох груп. Відмінності вважали статистично значущими за умови $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За даними літератури, максимально виражені функціональні порушення в експериментальних тварин спостерігають наприкінці 1-ї доби після індукції ІОСМА [3, 16, 17]. З огляду на це оцінку неврологічної симптоматики, відповідно до методики, запропонованої J. Bederson та співавт., проводили через 24 год після оклюзії СМА (рис. 6).

Найвираженіший неврологічний дефіцит у вигляді стійкої циркумдукції та зниженої резистентності до бічного поштовху відзначено в дослідній групі № 3 (середній показник — 2,6 бала), тоді як у контрольній групі та в дослідній групі № 2 цей показник був меншим (1,5 і 1,8 бала відповідно, $p < 0,05$), у дослідній групі № 1 — становив 2,2 бала.

Таким чином, результати функціонального тестування свідчать про перевагу використання комерційно виготовлених оклюдерів із силіконовим покриттям над оклюдерами, виготовленими кустарним методом. При цьому навіть виключення коллатералей відіграє меншу роль порівняно з надійністю оклюзії СМА.

Як свідчать численні дослідження, на 3-тю добу після ІОСМА спостерігається чітко окреслена зона ішемічного ушкодження, при цьому зона перифокального набряку менш виражена, ніж на 1-шу—2-гу добу [16, 18, 20]. З огляду на дані літератури, морфометричну оцінку розмірів зони ураження проводили через 72 год з моменту оклюзії (рис. 7).

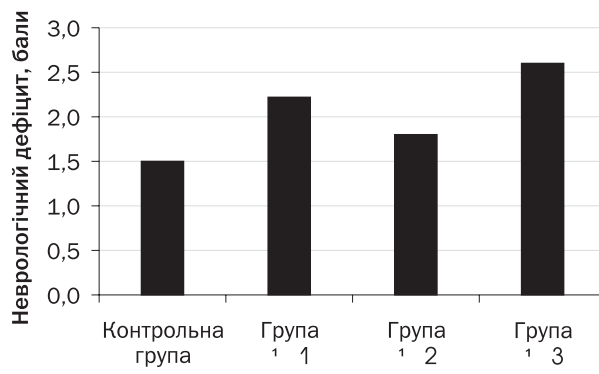


Рис. 6. Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою J. Bederson та співавт. у щурів різних експериментальних груп наприкінці 1-ї доби після моделювання II

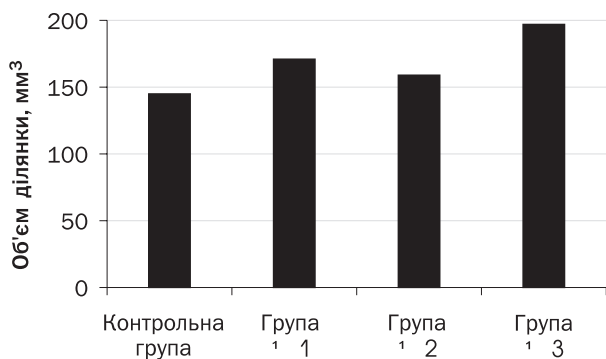


Рис. 7. Об'єм ділянки ішемічного ушкодження у тварин різних експериментальних груп наприкінці 3-ї доби після ІОСМА

Фарбування ТТС виявило значне переважання об'єму ділянки інфаркту в дослідній групі № 3 (198 мм³) над відповідними величинами в інших групах тварин. Розміри зони ураження в контрольній групі і дослідній групі № 2 виявилися статистично незначущими (144 і 156 мм³ відповідно, $p > 0,05$), на відміну від дослідної групи № 1 (172 мм³, $p < 0,05$).

Одержані дані корелюють із показниками неврологічного дефіциту, які підтверджують ефективність експериментального відтворення ІІ за допомогою модифікованої моделі.

Запропонована нами модель передбачає використання комерційно виготовлених силіконових монофіламентів (Dossol corp., США) для перманентної оклюзії СМА в умовах виключення колатерального кровоплину завдяки блокуванню гілок ЗоСА,

крилопіднебінної гілки ВСА та перев'язки контра-латеральної ЗСА.

Порівняно із моделями J. Koizumi та E. Longa, запропонована модель має низку переваг: 1) надійно блокується просвіт СМА; 2) виключається колатеральний кровоплин крізь передню сполучну артерію; 3) виникає чітко окреслена зона ішемічного інфаркту в корі головного мозку та смугастому тілі щурів; 4) у піддослідних тварин виникає виражений стійкий неврологічний дефіцит; 5) зменшується варіабельність розмірів зони ішемічного ушкодження та функціонального дефекту в піддослідних тварин; 6) підвищується статистична вірогідність одержаних даних.

Висновки

Використана в нашому дослідженні модифікована модель ФЦІ шляхом монофіламентної оклюзії середньої мозкової артерії в щурів є однією з найпоширеніших моделей експериментального ІІ, рекомендованих для застосування в лабораторних умовах SFES. Модифікація моделі стосується використання комерційно виготовлених монофіламентів із силіконовим покриттям і виключення колатеральних шляхів кровоплину при перманентній оклюзії. Запропонована модифікація моделі ІОСМА дає змогу усунути ефекти реперфузійного ушкодження та досягти повноти оклюзії і формування вогнища ішемії відтворюваних розмірів та локалізації, що виявляється суттєвим неврологічним дефіцитом.

Проведені нами дослідження свідчать про перспективність використання цієї моделі для вивчення фундаментальних механізмів нейрорепарації та апробації нових методик лікування при ІІ.

Література

1. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К., 2006.— 286 с.
2. Bederson J.B., Pitts L.H., Tsuji M. et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination // *Stroke*.— 1986.— Vol. 17.— P. 472—476.
3. Belayev L., Endres M., Prinz V. Focal cerebral ischemia in the mouse and rat using the intraluminal suture-filament model // *Neuromethods* / Ed. by Ulrich Dirnagl.— Berlin: Humana Press, 2010.— 286 p.
4. Braeuninger S., Kleinschnitz C. Rodent models of focal cerebral ischemia: procedural pitfalls and translational problems // *Exp. Trans. Stroke Med.*— 2009.— Vol. 1, N 8.— P. 1—8.
5. Carmichael S.T. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose // *NeuroRx: The Journal of the American Society for Exp. NeuroTher.*— 2005.— Vol. 2.— P. 396—409.
6. Durukan A., Strbian D., Tatlisumak T. Rodent models of ischemic stroke: a useful tool for drug development // *Curr. Pharm. Design.*— 2008.— Vol. 14.— P. 359—370.
7. Durukan A., Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia // *Pharmacol., Biochem. Behavior.*— 2007.— Vol. 87.— P. 179—197.
8. Fisher M., Feuerstein G., Howells D.W. et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations // *Stroke*.— 2009.— Vol. 40.— P. 2244—2250.
9. Hossmann K.A. Experimental models for the investigation of brain ischemia // *Cardiovasc. Research.*— 1998.— Vol. 39.— P. 106—120.
10. Howell D.W., Porritt M.J., Rewell S.S.J. et al. Different strokes for different folks: the rich diversity of animal models of focal cerebral ischemia // *J. Cerebr. Blood Flow Metabolism.*— 2010.— P. 1—20.
11. Koizumi J., Yoshida Y., Nakazawa T. et al. Experimental studies of ischemic brain edema: 1. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area // *Jpn. Stroke J.*— 1986.— Vol. 8.— P. 1—8.
12. Liu S., Zhen G., Meloni B.P. et al. Rodent stroke model guidelines for preclinical stroke trials (1st edition) // *Exp. Stroke Transl. Med.*— 2009.— Vol. 2, N 2.— P. 2—27.
13. Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S. et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats // *Stroke*.— 1989.— Vol. 20.— P. 84—91.
14. Savitz S.I., Fisher M. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials // *Ann. Neurol.*— 2007.— Vol. 5.— P. 396—402.
15. Sicard K.M., Fisher M. Animal models of focal brain ischemia // *Exp. Trans. Stroke Med.*— 2009.— Vol. 1, N 7.— P. 1—6.

16. Sicard K.M., Henninger N., Fisher M. et al. Long term changes of functional MRI-based brain function, behavioral status, and histopathology after transient focal cerebral ischemia in rats // *Stroke*.— 2006.— Vol. 10.— P. 2593—2600.
17. Smrcka M., Otevrel F., Kuchtickova S. et al. Experimental model of reversible focal cerebral ischemia in the rat // *Scripta medica (Brno)*.— 2001.— Vol. 74, N 6.— P. 391—398.
18. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J. et al. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1981.— Vol. 1.— P. 53—60.
19. Traystman R.J. Animal models of focal and global cerebral ischemia // 2003.— Vol. 44, N 2.— P. 85—95.
20. Woitzik J., Schneide U.C., Thome C. et al. Comparison of different intravascular thread occlusion models for experimental stroke in rats // *J. Neurosci. Methods*.— 2006.— Vol. 151, N 2.— P. 224—231.

В.И. ЦЫМБАЛЮК, Е.С. ЯРМОЛЮК

Модифицированная модель экспериментального ишемического инсульта у крыс с использованием монофиламентов с силиконовым покрытием

Цель — разработать надежную и воспроизводимую экспериментальную модель фокальной церебральной ишемии путем перманентной монофиламентной окклюзии средней мозговой артерии и блокирования коллатерального кровотока для доклинического исследования методов и средств медикаментозного и хирургического лечения ишемического инсульта и его последствий.

Материалы и методы. Исследование проведено на 50 крысах, разделенных на 5 экспериментальных групп (по 10 животных в каждой): «операционный контроль» — без введения монофиламентов, контрольная — с использованием методики E. Longa и соавт., опытная № 1 — с использованием монофиламентов Doccol, опытная № 2 — с использованием методики E. Longa и соавт. и перевязкой контралатеральной внутренней сонной артерии, опытная № 3 — модифицированная модель. Поведенческие реакции исследовали на 1-е, а морфологические изменения — на 3-и сутки после моделирования церебральной ишемии.

Результаты. В группе животных с модифицированным моделированием фокальной церебральной ишемии отмечен выраженный неврологический дефицит и наибольший объем участка инфаркта по сравнению с животными других групп.

Выводы. Стойкость функциональных нарушений и их корреляция с морфологическими изменениями свидетельствуют о преимуществе данной модели перед другими моделями фокальной церебральной ишемии и обуславливают возможность ее использования для доклинической апробации средств и методов лечения больных с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, экспериментальная модель, фокальная церебральная ишемия, монофиламентная окклюзия, средняя мозговая артерия.

V.I. TSYMBALIUK, Ye.S. YARMOLIUK

A modified model of experimental ischemic stroke in rats using silicone-coated monofilaments

Objective – to develop reliable and reproducible experimental model of focal cerebral ischemia via permanent monofilament MCA occlusion with blocking collateral flow for subsequent preclinical investigation of methods and sources for pharmacological and surgical treatment of stroke and its consequences.

Methods and subjects. Experiments were performed on 50 rats, divided into 5 groups (each consisted of 10 animals): «sham-operated», control, where Longa's procedure was employed, experimental № 1 – the same as previous, but using Doccol monofilaments, experimental № 2 – Longa's procedure with CCA occlusion, experimental № 3 – modified model. Neurological assessment was performed after 24 hours and histological sections were prepared after 72 hours of occlusion.

Results. Animals with modified model of focal cerebral ischemia demonstrated the highest score of neurological deficit and the largest volume of infarction comparing to control and other experimental groups.

Conclusions. Persistent functional impairment and its correlation with morphological changes indicate the advantage of this model over the other models of focal cerebral ischemia and imply its use for preclinical investigation of sources and methods of treatment for patients with ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke, experimental model, focal cerebral ischemia, monofilament occlusion, middle cerebral artery.



В.А. ЯВОРСКАЯ¹,
Ю.В. ПЕРШИНА¹, О.Б. БОЦДАРЬ¹,
А.В. ФИЛИППОВ², Е.Н. БЕЛЕВЦОВА²

¹Харьковская медицинская академия
последипломного образования

²Харьковская городская клиническая больница № 7

Применение холина альфосцерата у пациентов с острым ишемическим инсультом

Исследована эффективность холина альфосцерата у пациентов в острый период ишемического инсульта. Его применение оказывает выраженный эффект на восстановление двигательных и речевых функций. Отмечено более раннее восстановление сознания и благотворное влияние на психическую деятельность, продуктивное мышление, память и социальную адаптацию пациентов в целом.

Ключевые слова: инсульт, холина альфосцерат, эффективность, восстановление.

Мозговой инсульт наряду с ишемической болезнью сердца и онкологическими заболеваниями является фатальной болезнью современности. Сосудистая патология головного мозга в значительной степени определяет уровень таких показателей, как средняя продолжительность жизни, заболеваемость, инвалидность и смертность. Существующая терапия инсульта не всегда эффективна, у многих пациентов никогда не наступает полное восстановление утраченных функций. Поэтому в настоящее время ведется поиск новых препаратов и совершенствуются существующие методы лечения [10].

Независимо от этиологического фактора [1, 2], вызывающего локальную ишемию головного мозга, запускается каскад патобиохимических изменений, в результате которого происходит необратимое повреждение нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза. Вокруг участка с необратимыми изменениями формируется зона со сниженным кровоснабжением, но с функционально полноценными нейронами — пенумбра, воздействие на которую в течение 48—72 ч после развития сосудистого события позволяет остановить деструктивные изменения в нейронах мозга и уменьшить клинические проявления неврологического дефицита.

На сегодняшний день в острой фазе ишемического инсульта положительные результаты дает только внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) для реканализации тромба [3, 9, 10]. Однако ограничен-

ные терапевтические возможности использования препарата (3,0—4,5 ч с момента развития инсульта), наличие противопоказаний к применению у больного и риск развития геморрагических осложнений обусловили низкую частоту его использования в лечебных учреждениях.

В связи с этим особое значение имеет сохранение мозговой ткани до момента восстановления кровотока при развитии коллатералей и при помощи препаратов, способных увеличить толерантность мозгового вещества к гипоксическому повреждению [7].

К препаратам, которые могут воздействовать на выживаемость нейронов путем непосредственного влияния на механизмы церебрального повреждения (перекисное окисление липидов, эксайтотоксичность и др.), относятся производные пирролидона (пирацетам и др.), пептидергические и аминокислотные препараты (Актовегин, церебролизин, Кортексин, Семакс) и предшественники нейромедиаторов (холина альфосцерат).

Нейропротекторное действие источников экзогенного холина при инсульте изучено почти у 3000 пациентов в 5 исследованиях [4—6, 8, 11]. Одним из представителей холинергических препаратов является холина альфосцерат (или L-α-глицерилфосфорилхолин), который обладает следующими положительными свойствами:

- механизм действия препарата обусловлен важностью ацетилхолина как одного из основных медиаторов ЦНС;

- жировой компонент препарата обеспечивает сохранность мембранных структур клетки;
- физиологичность препарата обеспечивает хорошую переносимость и безопасность применения в широком возрастном диапазоне;
- выводится преимущественно через легкие, что снижает нагрузку на почки;
- не содержит компонентов животного происхождения (не может являться источником прионовых инфекций);
- не взаимодействует с другими лекарственными субстанциями;
- является оригинальным продуктом.

Цель работы — исследовать эффективность применения препарата холина альфосцерата (Глиатилин, «Италфармако», Италия) у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Материалы и методы

В исследование включено 53 пациента в возрасте от 50 до 75 лет, находившихся на лечении в Харьковской городской клинической больнице № 7. Среди них было 30 мужчин и 23 женщины.

Критерии включения пациентов

- Впервые выявленный ишемический инсульт в каротидном бассейне в острый период с фокальным ишемическим неврологическим дефицитом длительностью до 24 ч.
- Отсутствие внутрочерепного кровоизлияния или любого другого неишемического повреждения мозга по данным компьютерно- или магниторезонансно-томографического исследования.
- Нарушение сознания при поступлении в инсультное отделение до уровня оглушения (14—13 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ)), сопора (12—9 баллов), умеренной комы (кома I — 8—7 баллов).

Критерии исключения

- Повторный инсульт.
- Геморрагический инсульт.
- Транзиторная ишемическая атака.
- Расстройство сознания при поступлении до уровня глубокой (кома II) и терминальной (кома III) комы.
- Наличие деменции до развития инсульта и необходимость постоянного ухода.
- Плохо контролируемая артериальная гипертензия с уровнем артериального давления более 200/100 мм рт. ст. (в течение 3 ч наблюдения после поступления в инсультное отделение из-за высокого риска трансформации инфаркта).
- Острый инфаркт миокарда.
- Застойная сердечная недостаточность (III—IV функциональный класс).
- Дисфункция печени с превышением уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) по сравнению с нормой более чем в 3 раза.

- Почечная недостаточность (содержание креатинина в сыворотке > 132,6 мкмоль/л).
- Анамнестические сведения и клинические данные о любых онкологических заболеваниях в течение последних 5 лет.
- Наличие судорожного синдрома в анамнезе или в структуре настоящего заболевания.
- Участие в других клинических исследованиях.
- Установленная гиперчувствительность на препарат.
- Оценка по модифицированной шкале Рэнкина > 4 баллов (тяжелая инвалидизация, пациент прикован к постели, недержание сфинктеров, необходимость постоянного ухода и внимания).
- Тяжелые известные сопутствующие соматические состояния, которые предположительно самостоятельно могут вызывать повышенный риск смерти в период лечения инсульта или в период наблюдения за больным (по мнению исследователя).

Пациенты были распределены в две группы: 1-ю группу (основную) составили 30 человек, получавших холина альфосцерат и базисную терапию (профилактика и лечение отека мозга, гемодилюция, коррекция нарушений витальных функций и гемостаза, предупреждение осложнений); 2-ю группу (контрольную) — 23 пациента, получавших только базисную терапию.

Холина альфосцерат назначали в суточной дозе 1000 мг в первые 24 ч от начала инсульта в течение 10 дней. Препарат разводили в 200 мл физиологического раствора и вводили больному внутривенно капельно в течение 30—40 мин ежедневно приблизительно в одно и то же время суток с последующим переводом на пероральный прием препарата в дозе 400 мг (1 капсула) 3 раза в сутки в течение 3 мес.

Клиническую оценку эффективности холина альфосцерата проводили по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) при поступлении (визит 1), на 10-е (визит 2) и 30-е (визит 3) сутки после инсульта.

Для оценки степени функционального восстановления на 30-е и 90-е (визит 4) сутки использовали индекс Бартел (Barthel Index). Состояние когнитивных функций оценивали на основании Мини-исследования умственного состояния (MMSE), а также с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки (МОСА), теста ЗАЗНО-ЗСТ и опросника депрессии Бека на 30-е и 90-е сутки.

Сопутствующая терапия и запрещенные препараты

Используемая в клинике стандартная терапия больных с ишемическим инсультом как в основной, так и в контрольной группе не противоречила Европейскому, Американскому консенсусам и национальным методическим рекомендациям

«Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу». Во время острой фазы (1—10-е сутки) запрещали применение препаратов, обладающих ноотропным и нейропротекторным действием.

Побочных эффектов на фоне проводимой терапии холином альфосцератом не наблюдали.

Результаты и обсуждение

Группы сравнивали по этиологическим факторам, тяжести состояния (уровню сознания, выраженности двигательных и речевых нарушений) при поступлении с помощью шкал NIHSS и mRs (табл. 1).

Пациенты основной группы были более тяжелыми. Так, при поступлении в ясном сознании в 1-й группе находились 13 (43,3 %) больных, а во 2-й — 20 (86,9 %), средний балл по ШКГ в 1-й группе составлял (13,80 ± 0,27) балла, а в группе сравнения —

(14,8 ± 0,14) балла. Двигательные нарушения до уровня плегии отмечены у 43,3 % пациентов в 1-й группе и у 4,4 % — во 2-й, речевые нарушения — у 60 и 34,8 % соответственно.

В 1-е и последующие сутки инсульта группы были сопоставимы по соматическим показателям (артериальное давление, пульс, температура тела и др.). Значимых различий основных лабораторных показателей, которые исследовали в 1-е и на 10-е сутки, также не обнаружили. Они находились в пределах допустимой нормы.

На фоне проводимой терапии у пациентов 1-й группы отмечен более быстрый регресс общемозговых и очаговых симптомов (табл. 2—7). К 30-м суткам показатели уровня сознания выравнивались и достигали 100 % в обеих группах (см. табл. 2).

У пациентов 1-й группы к 10-м суткам отмечено более быстрое восстановление мышечной силы (у 40 по сравнению с 8,7 % во 2-й группе).

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика пациентов при поступлении

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Мужчины/женщины	15/15	15/8
Средний возраст, годы	66,55 ± 3,30	64,85 ± 3,09
Поражение левого/правого полушария	19/11	19/11
Средний балл по NIHSS при поступлении больного в стационар	8,90 ± 0,94	7,30 ± 0,66
Средний балл по mRs при поступлении больного в стационар	2,85 ± 0,27	1,85 ± 0,20

Т а б л и ц а 2

Динамика уровня сознания

Сознание	Основная группа			Контрольная группа		
	1-е сутки	10-е сутки	30-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	30-е сутки
Ясное	13 (43,3 %)	30 (100 %)	30 (100 %)	20 (86,9 %)	20 (86,9 %)	23 (100 %)
Оглушение	13 (43,35 %)	—	—	3 (13,1 %)	1 (4,4 %)	—
Сопор	4 (13,4 %)	—	—	—	2 (8,7 %)	—
Кома	—	—	—	—	—	—
ШКГ, баллы	13,80 ± 0,27	15,0 ± 0,0	15,0 ± 0,0	14,8 ± 0,14	14,8 ± 0,14	15,0 ± 0,0

Т а б л и ц а 3

Динамика двигательных нарушений

Мышечная сила	Основная группа		Контрольная группа	
	1-е сутки	10—30-е сутки	1-е сутки	10—30-е сутки
Гемиплегия	13 (43,3 %)	4 (13,3 %)	1 (4,4 %)	—
1,0—1,5 балла	—	—	2 (8,7 %)	—
2,0—2,5 балла	3 (10 %)	4 (13,3 %)	2 (8,7 %)	5 (21,7 %)
3,0—3,5 балла	2 (6,7 %)	5 (16,6 %)	9 (39,1 %)	8 (34,8 %)
4,0—4,5 балла	9 (30 %)	5 (16,6 %)	9 (39,1 %)	8 (34,8 %)
5,0 баллов	3 (10 %)	12 (40 %)	—	2 (8,7 %)

Таблиця 4
Динамика речевих порушень

Речеві порушення	Основна група		Контрольна група	
	1-е сутки	10—30-е сутки	1-е сутки	10—30-е сутки
Сенсо-моторна афазія	15 (50 %)	6 (20 %)	6 (26,1 %)	5 (21,7 %)
Моторна афазія	3 (10 %)	1 (3,3 %)	2 (8,7 %)	1 (4,4 %)
Без речевих порушень	12 (40 %)	23 (76,7 %)	15 (65,2 %)	17 (73,9 %)

Таблиця 5
Динамика неврологічної симптоматики по NIHSS, балли

Срок спостереження, сутки	Основна група	Контрольна група
1-е	8,90 ± 0,94	7,25 ± 0,66
10-е	4,95 ± 0,51	6,25 ± 0,44
30-е	4,65 ± 0,51	5,55 ± 0,53

Таблиця 6
Динамика неврологічної симптоматики по mRs, балли

Срок спостереження, сутки	Основна група	Контрольна група
1-е	2,85 ± 0,27	1,85 ± 0,20
10-е	1,90 ± 0,32	1,65 ± 0,25
30-е	1,45 ± 0,33	1,60 ± 0,24

Таблиця 7
Динамика функціонального відновлення по індексу Бартел, балли

Срок спостереження, сутки	Основна група	Контрольна група
30-е	89,00 ± 3,22	71,25 ± 7,11
90-е	90,25 ± 3,21	80,05 ± 5,98

Таблиця 8
Динамика рівня депресії по опитувальнику Бека, балли

Срок спостереження, сутки	Основна група	Контрольна група
30-е	1,40 ± 0,54	1,90 ± 0,69
90-е	1,30 ± 0,48	2,50 ± 0,82

В основній групі в 76,7 % випадків спостерігали повне відновлення порушеної мови, в контрольній — в 73,9 % випадків (см. табл. 4).

По результатам оцінки по шкалі NIHSS (см. табл. 5), в основній групі відзначено більш виражені регрес неврологічного дефіциту і покращення стану хворих на 10-й і 30-й дні.

В групі, отримувальній холіна альфосцерат, встановлено більш значиме відновлення порушених функцій по шкалі mRs к 30-м дням після розвитку інсульту (см. табл. 6).

Рівень депресії к 30-й і 90-й дням був вище в групі контролю (табл. 8).

Відновлення когнітивних функцій було більш вираженим у пацієнтів основної групи по всім шкалам (табл. 9).

Висновки

Дане дослідження продемонструвало безпеку, переносимість і ефективність холіна альфосцерату у пацієнтів в гострий період інсульту і на етапі відновлення. Його застосування

Таблиця 9
Динамика когнітивних порушень

Шкала	Срок спостереження, сутки	Основна група	Контрольна група
MMSE, балли	30-е	25,11 ± 0,66	26,75 ± 0,56
	90-е	27,11 ± 0,61	26,94 ± 0,51
МОСА, балли	30-е	20,67 ± 0,64	22,38 ± 1,20
	90-е	25,33 ± 0,99	24,11 ± 0,53
ЗА330-ZCT	30-е	1 мин 43 с / 24 символів	1 мин 53 с / 26 символів
	90-е	1 мин 09 с / 27 символів	1 мин 27 с / 25 символів

при остром ішемическом інсульті оказує виражений ефект відносно відновлення рухових і мовних функцій. Відзначено раннє відновлення свідомості та сприятливий вплив на психічну діяльність, продуктивне мислення, пам'ять і соціальну адаптацію в цілому, що сприяло збільшенню кількості пацієнтів, які змогли повернутися до своєї звичайної життя і виконанню повсякденних обов'язків.

Холина альфосцерат може бути рекомендована для лікування ішемического інсульту з метою покращення нейрометаболическої захисти і репаративних процесів в головному мозку.

Литература

1. Верещагин Е.В., Ганнушкина И.В., Суслика З.А. и др. Очерки ангионеврологии.— М., 2005.
2. Яворская В.А. Сосудистые заболевания головного мозга: Ручво для семейных врачей.— Х., 2003.— 238 с.
3. Adams H.P., Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke // *Circulation*.— 2007.— Vol. 115.— P. 478—534.
4. Aguglia E., Ban T.A., Panzarasa R.M. et al. Choline alfoscerate in the treatment of mental pathology following acute cerebrovascular accident // *Func. Neurol.*— 1993.— Vol. 8.— P. S5—S24.
5. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alphaceryphosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1994.— Vol. 717.— P. 253—269.
6. Consoli D., Giunta V., Grillo G. et al. Alpha-GPC 89 in the treatment of acute cerebrovascular accident patients // *Arch. Med. Interna.*— 1993.— Vol. 45.— P. 13—23.
7. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke*.— 2002.— Vol. 33.— P. 2850—2857.
8. Gambi D., Onofri M. Multicenter clinical study of efficacy and tolerability of choline alfoscerate in patients with deficits in higher mental function arising after an acute ischemic cerebrovascular attack // *Geriatrics*.— 1994.— N 6.— P. 91—98.
9. Goldstein L.B. Acute ischemic stroke treatment in 2007 // *Circulation*.— 2007.— Vol. 116.— P. 1504—1514.
10. Rogalewski A., Shneider A., Ringelstein E.B., Shnabitz W.-F. Toward multimodal neuroprotective treatment of stroke // *Stroke*.— 2006.— Vol. 37.— P. 1129—1136.
11. Tomasina C., Manzano M., Novello P. et al. Clinical study of the therapeutic effectiveness and tolerability of choline alfoscerate in 15 subjects with compromised cognitive functions subsequent to acute focal cerebral ischemia // *Riv. Neuropsichiatr. Sci. Affin.*— 1996.— Vol. 37.— P. 21—28.

В.О. ЯВОРСЬКА, Ю.В. ПЕРШИНА, О.Б. БОНДАР, А.В. ФІЛІПОВ, О.М. БЕЛЄВЦОВА Застосування холіну альфосцерату в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом

Досліджено ефективність холіну альфосцерату в пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту. Його застосування має виражений ефект щодо відновлення рухових та мовних функцій. Відзначено раннє відновлення свідомості та сприятливий вплив на психічну діяльність, продуктивне мислення, пам'ять і соціальну адаптацію пацієнтів у цілому.

Ключові слова: інсульт, холіну альфосцерат, ефективність, відновлення.

V.A. YAVORSKAYA, Yu.V. PERSHYNA, O.B. BONDAR, A.V. FILIPPOV, Ye.N. BELEVTSOVA Choline alfoscerate application for patients with acute ischemic stroke

The efficacy of choline alfoscerate in patients with acute ischemic stroke was studied. Its use has a pronounced efficacy in motor and speech function recovery. An earlier recovery of consciousness and a positive effect on patients' mental activity, productive thinking, memory, and social adjustment in general were defined.

Key words: stroke, choline alfoscerate, efficacy, recovery. □



Л.І. СОКОЛОВА¹, В.С. МЕЛЬНИК¹,
В.Ю. ШАНДЮК¹, М.М. СЕПІХАНОВА¹,
Г.М. ЛЕТОВАЛЬЦЕВА², О.В. КОСТОВЕЦЬКИЙ²

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

²Київська міська клінічна лікарня № 4

Стимулювання нейропластичності — перспективний напрям у терапії ішемічного інсульту

Мета — вивчити вплив іпідакрину в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом на динаміку відновлення рухових функцій, досягнутий рівень рухової активності, динаміку змін когнітивних функцій та ступінь вираження і поширеність постінсультної депресії.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 45 пацієнтів (22 чоловіків та 23 жінок) у гострий період інфаркту мозку півкульної локалізації. Середній вік пацієнтів — $(66,7 \pm 1,4)$ року. Пацієнти були розподілені на дві групи. Основну становили 30 хворих (середній вік — $(66,8 \pm 1,3)$ року), які на тлі традиційної терапії отримували протягом 1—5 діб захворювання іпідакрин 0,5 % у дозі 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу, в наступні 6—10 діб — іпідакрин 1,5 % у дозі 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу, у період з 11-ї до 40-ї доби — таблетовану форму іпідакрину (20 мг) тричі на добу. До контрольної групи ввійшли 15 хворих (7 чоловіків та 8 жінок), які за демографічними показниками були порівнянними з пацієнтами основної групи та отримували традиційну терапію ішемічного інсульту. Програма обстеження передбачала використання шкал NIHSS та MMSE, таблиць Шульте, шкали Гамільтона та індексу Бартел.

Результати. Виявлено кращу динаміку відновлення неврологічних функцій (за шкалою NIHSS) у пацієнтів основної групи, а різниця середнього бала щодо групи контролю ставала достовірною, починаючи з 14-ї доби захворювання ($p < 0,05$). Також, починаючи з 14-ї доби захворювання, встановлено нижчий рівень інвалідизації у пацієнтів основної групи ($(82,8 \pm 3,0)$ бала) порівняно з групою контролю ($(77,5 \pm 2,9)$ бала; $p < 0,05$) за індексом Бартел. Достовірно кращу динаміку відновлення когнітивних функцій спостерігали на тлі терапії іпідакрином, достовірну різницю фіксували, починаючи з 14-ї доби захворювання ($p < 0,05$). На тлі застосування іпідакрину відзначено позитивну динаміку депресивних розладів, з поступовим відновленням позитивної емоційної сфери на відміну від групи контролю, в якій спостерігали поглиблення депресивних симптомів на 14-ту добу, що, на нашу думку, пов'язано з гіршою динамікою усунення неврологічного дефіциту.

Висновки. Використання іпідакрину в комплексному лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт сприяє кращому відновленню неврологічних функцій, зниженню рівня інвалідизації та підвищенню ефективності реабілітаційних заходів. Виявлено також позитивний вплив на психоемоційну сферу — поліпшення когнітивних функцій, зменшення частоти та ступеня вираження депресивних розладів, що сприяє функціональному відновленню пацієнтів.

Ключові слова: ішемічний інсульт, іпідакрин, відновлення неврологічних функцій.

Проблема ішемічного інсульту головного мозку, беззаперечно, залишається однією з найактуальніших у сучасній неврології. За матеріалами ВООЗ, частота інсультів становить від 1,5 до 7,4 випадку на 1000 населення в різних країнах. У 2005 р. інсульт був причиною 5,7 млн смертельних випадку. Прогнозують зростання смертності внаслідок інсульту до 6,7 млн у 2015 р. та до 7,8 млн —

у 2030 р. [2] і понад 100 тис. — в Україні [9], серед них до 80 % припадає на ішемічний інсульт.

За даними реєстру, проведеного в Росії, 31 % хворих, які вижили після інсульту, потребують постійного догляду, а 20 % не можуть самостійно пересуватися, тільки 20 % здатні повернутися до трудової діяльності [4]. Лише на медичне обслуговування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом у роз-

винених країнах щороку витрачають від 4 до 6 % коштів, виділених на охорону здоров'я [3]. Віддалені результати лікування ішемічного інсульту залежать від адекватності організаційних та лікувальних-профілактичних заходів [12].

З усіх наслідків інсульту найкраще вивчено рухові розлади, які у вигляді парезів трапляються у 80—90 % осіб, що перенесли інфаркт мозку [10], та у більшості випадків поєднуються з мовними розладами (у 25—30 % пацієнтів), порушеннями чутливості (у 30—35 %) та координації (менш ніж у 15 % пацієнтів). З огляду на те, що геміпарез — це найпоширеніша причина інвалідизації у неврологічних хворих [11], розроблено схеми реабілітації, спрямовані на ефективне відновлення рухових функцій за допомогою різних вправ [15]. Значно менше уваги приділяють іншим наслідкам: постінсультним когнітивним та емоційно-вольовим розладам, соціальній дезадаптації.

Відновлення будь-яких утрачених неврологічних функцій (починаючи з другої доби захворювання) відбувається, насамперед, завдяки процесам нейропластичності — сукупності різних процесів ремоделювання синаптичних зв'язків, які спрямовані на оптимізацію нейронних мереж [13]. Виділяють такі види нейропластичності: 1) еволюційна — забезпечує розвиток простих нейронних мереж у надскладні мультимодальні мережі, здатні здійснювати вищі психічні функції; 2) онтогенетична — пов'язана з індивідуальним розвитком особи, забезпечує пристосування організму до зовнішнього та внутрішнього середовища; 3) фізіологічна — пов'язана з фізіологічною активацією функціональних систем; 4) реактивна — забезпечує короточасну активацію синапсів після дії різних патологічних факторів; 5) адаптаційна — тривала активація існуючих функціональних систем мозку в процесі адаптації організму до зовнішнього середовища; 6) репаративна — забезпечує відновлення функціональних систем мозку після їх пошкодження [5]. Різні відділи головного мозку мають різний нейропластичний потенціал: найпластичнішою вважають кору головного мозку, що зумовлено різноманітністю клітинних елементів та їх зв'язків. Окрім того, має значення організація вищих кіркових функцій, яка, з одного боку, чітко локалізована в певних зонах, з другого — «розширена», багата на паралельні й реципрокні зв'язки та зони перекриття, що, насамперед, характерно для таких функцій, як увага, гнозис, складні рухові акти, мовлення [1].

Особливу роль у процесах нейропластичності відводять модуляції активності трансмітерів — ацетилхоліну, серотоніну, норадреналіну, дофаміну та ін. Важливою особливістю нейротрансмітерів є здатність моделювати взаємну активність. Під час активації процесів нейропластичності відбувається активація цереброваскулярної реактивності та

змінюється церебральна гемодинаміка під впливом структурних перебудов центральних моторних та сенсорних проєкційних ділянок кори півкуль головного мозку.

Таким чином, сучасна диференційована терапія гострого ішемічного інсульту має бути спрямована на посилення процесів нейропластичності з метою відновлення втрачених рухових та когнітивних функцій за допомогою медикаментозних засобів комплексної дії, які впливають одночасно на різні ланки патогенезу захворювання. В нашому дослідженні ми використовували препарат іпідакрин (АО «OlainFarm», Латвія), дія якого пов'язана з інгібуванням ацетилхолінестерази та блокуванням калієвих і натрієвих каналів мембрани нейронів. Іпідакрин позитивно впливає на всі ланки проведення збудження: стимулює пресинаптичні нервові волокна, збільшує викид нейромедіатора в синаптичну щілину, пригнічує руйнування ацетилхоліну в синаптичній щілині, підвищує активність постсинаптичної клітини прямим мембранним та опосередкованим нейромедіаторним впливом, що сприяє відновленню рухових, чутливих та когнітивних функцій [6].

Мета дослідження — вивчити вплив іпідакрину в пацієнтів з гострим ішемічним інсультом на динаміку відновлення рухових функцій, досягнутий рівень рухової активності, динаміку змін когнітивних функцій та ступінь вираження і поширеність постінсультної депресії.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 45 пацієнтів (22 чоловіків та 23 жінок) у гострий період інфаркту мозку півкульної локалізації (вогнище ішемії — в басейні середньої мозкової артерії (СМА)). У дослідження залучали лише пацієнтів з гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу, яке виникло вперше. Середній вік пацієнтів становив ($66,7 \pm 1,4$) року (від 41 до 79 років). У 28 (60 %) пацієнтів вогнище ураження локалізувалося в басейні правої СМА, у решти — лівої СМА.

Пацієнтів вибірковою методом розподілили на дві групи: до основної групи ввійшли 30 хворих (15 жінок та 15 чоловіків) віком від 41 до 77 років (середній вік — ($66,8 \pm 1,3$) року), які на тлі традиційної терапії отримували протягом 1—5 діб захворювання іпідакрин 0,5 % у дозі 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу, у наступні 6—10 діб — іпідакрин 1,5 % у дозі 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу, в період з 11-ї до 40-ї доби — таблетовану форму іпідакрину (20 мг) тричі на добу. До контрольної групи ввійшли 15 хворих (7 чоловіків та 8 жінок), які за демографічними показниками були порівнянними з пацієнтами основної групи та отримували традиційну терапію ішемічного інсульту.

У дослідженні застосовано такі методики: визначення тяжкості неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 1-шу, 7-му (± 1), 14-ту (± 1) та 40-ву (± 3) добу захворювання. Починаючи з 7-ї доби захворювання, проводили дослідження вищих психічних функцій за допомогою шкали MMSE, тесту запам'ятовування 10 слів і таблиць Шульте.

Вищі психічні функції досліджували скринінговим методом за допомогою шкали MMSE, що складається з низки субтестів, які дають змогу оцінити стан нетривалої і тривалої пам'яті, мовну функцію, гнозис та праксис. Ця методика — досить проста та зручна у використанні в повсякденній практиці. Ми використали таку оцінку суми балів: 30—26 балів — когнітивні функції не порушені, 25—23 бали — когнітивне зниження, 22—20 балів — легка постінсультна деменція, ≤ 19 балів — помірна постінсультна деменція, ≤ 12 балів — виражена постінсультна деменція.

Для виявлення постінсультної депресії використовували шкалу Гамільтона, яка передбачає підрахунок загальної кількості балів за 21 пунктом. Сума балів від 7 до 16 відповідає легкій депресії, від 17 до 27 — депресії середньої тяжкості, понад 27 балів — тяжка депресія.

Ефективність реабілітаційних заходів оцінювали за індексом Бартел: діапазон від 0 до 45—50 балів відповідає тяжкій інвалідності хворого, залежності його від сторонньої допомоги, 51—75 балів — помірній інвалідності, від 76 до 100 балів — мінімальному обмеженню або усуненню неврологічного дефіциту.

Результати та обговорення

Вихідний рівень неврологічного дефіциту в пацієнтів основної групи за шкалою NIHSS у середньому становив ($7,3 \pm 0,6$) бала, а в групі контролю — ($7,2 \pm 0,7$) бала. Дані щодо динаміки середнього бала неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS наведено на рис. 1.

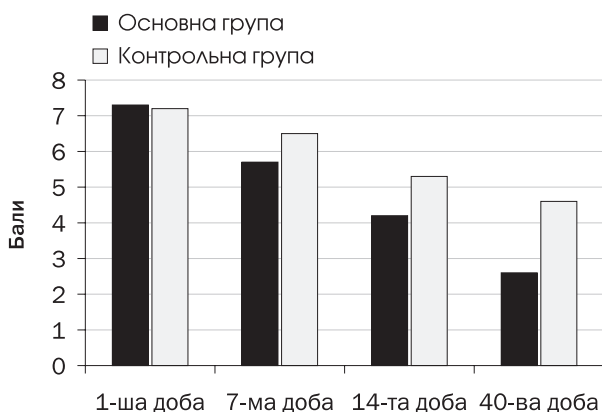


Рис. 1. Динаміка середнього бала неврологічного дефіциту в пацієнтів основної та контрольної груп за шкалою NIHSS

Динаміка відновлення неврологічних функцій була кращою у пацієнтів основної групи. Різниця середнього бала ставала достовірною, починаючи з 14-ї доби захворювання ($p < 0,05$). В основній групі на 40-ву добу лише в 1 (3,3 %) пацієнта спостерігали неврологічний дефіцит середнього ступеня вираженості, ще у 9 (30 %) — легкий неврологічний дефіцит, а у решти — мінімальні неврологічні розлади. В контрольній групі у більшості (9 (60 %) пацієнтів на 40-ву добу захворювання зареєстровано легкі неврологічні розлади і лише в одного — мінімальний неврологічний дефіцит.

Застосування іпідакрину також продемонструвало позитивний вплив на ефективність реабілітаційних заходів. Так, досягнутий рівень повсякденної життєвої активності на 7-му добу захворювання за індексом Бартел у пацієнтів основної групи становив ($69,5 \pm 3,6$) бала, а у пацієнтів контрольної групи — ($67,5 \pm 3,3$) бала ($p < 0,05$), що в обох випадках відповідало помірній інвалідизації. Починаючи з 14-ї доби захворювання, встановлено нижчий рівень інвалідизації у пацієнтів основної групи ($82,8 \pm 3,0$) бала порівняно з групою контролю ($77,5 \pm 2,9$) бала; $p < 0,05$). Подібну, але менш виражену тенденцію спостерігали на 40-ву добу спостереження — ($88,0 \pm 2,5$) та ($84,0 \pm 2,3$) бала відповідно ($p > 0,05$).

Існують дані щодо позитивного впливу іпідакрину на когнітивні функції хворих з мозковим інсультом [8], тому одним із завдань було проаналізувати динаміку відновлення когнітивного дефіциту у хворих. Вивчення когнітивних функцій ми розпочали на 7-му добу захворювання, після стабілізації стану пацієнтів. За шкалою MMSE середній бал у пацієнтів основної групи відповідав легкій постінсультній деменції ($21,8 \pm 0,8$) бала, схожі результати виявлено і в контрольній групі — ($21,7 \pm 1,3$) бала. Дані щодо кількості випадків когнітивного дефіциту різного ступеня тяжкості наведено на рис. 2.

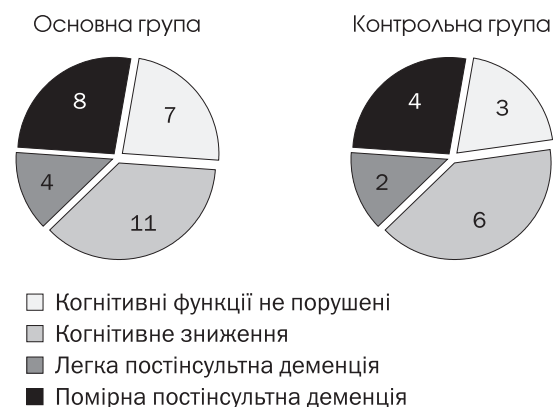


Рис. 2. Кількість випадків когнітивного дефіциту різного ступеня тяжкості за шкалою MMSE на 7-му добу захворювання

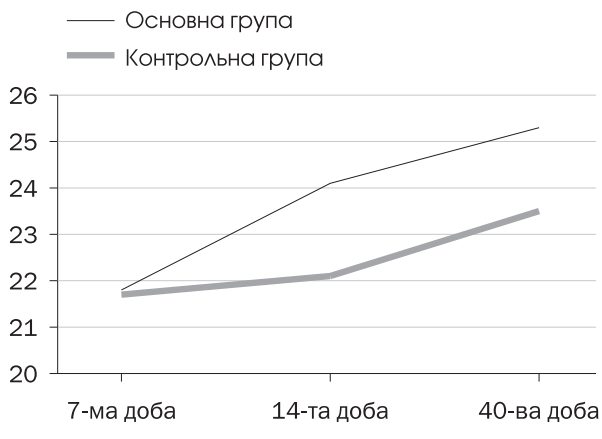


Рис. 3. Динаміка відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE

В обох групах частка пацієнтів з деменцією була майже такою, як частка пацієнтів з когнітивним зниженням, яке не досягало рівня деменції, а кожен п'ятий пацієнт продемонстрував задовільні когнітивні функції. Типовими порушеннями в обох групах були: порушення концентрації уваги — більшість пацієнтів розпочинали з правильних відповідей, однак у подальшому помилялися, використовуючи стереотипні відповіді, що є характерним для ураження лобних часток головного мозку [7, 8].

Дані щодо динаміки відновлення когнітивних функцій наведено на рис. 3.

Достовірно кращу динаміку відновлення когнітивних функцій спостерігали на тлі терапії іпідакрином, яка була вираженішою на 14-ту добу захворювання: середній бал за шкалою MMSE в основній групі становив $(24,13 \pm 3,37)$ бала, а в групі контролю — $(22,1 \pm 4,17)$ бала ($p < 0,05$). Така динаміка зберігалася до кінця спостереження та була достовірно кращою на 40-ву добу ($(25,3 \pm 3,15)$ та $(23,5 \pm 2,5)$ бала відповідно ($p < 0,05$)), що, на нашу думку, пов'язано із здатністю препарату посилювати процеси репаративної нейропластичності.

При вивченні темпу сенсомоторних реакцій у пацієнтів контрольної групи за таблицями Шульте на 7-му добу захворювання встановлено їх сповільнення, про що свідчило збільшення часу, необхідного для виконання завдання, порівняно з нормативними значеннями. Середній час, витрачений

на одну таблицю, становив $(70,6 \pm 28,5)$ с. Спостерігали неухильне зниження показників при заповненні всіх п'яти таблиць ($(66,8 \pm 23,7)$ с — час, витрачений на першу таблицю; $(68,4 \pm 25,9)$ с — на другу; $(69,2 \pm 27,8)$ с — на третю; $(72,6 \pm 29,2)$ с — на четверту; $(75,8 \pm 30,1)$ с — на п'яту таблицю). Виявлені зміни свідчать про виснаження сенсомоторних реакцій та сповільнення активної уваги хворих, які перенесли ішемічний інсульт.

Серед пацієнтів основної групи середній час виконання завдань за таблицями Шульте на 7-му добу захворювання був дещо кращим та становив $(67,8 \pm 27,4)$ с. Пацієнти витратили менше часу на першу таблицю ($(63,1 \pm 26,9)$ с, однак у них також спостерігали зниження показників при заповненні решти таблиць ($(65,3 \pm 26,7)$ с — час, витрачений на другу таблицю; $(69,0 \pm 27,8)$ с — на третю таблицю; $(67,8 \pm 26,2)$ с — на четверту таблицю; $(74,1 \pm 32,2)$ с — на п'яту таблицю).

На 14-ту добу спостереження середній час виконання завдань за таблицями Шульте пацієнтами основної групи порівняно з 7-ю добою зменшився на 15,3% ($(57,4 \pm 21,3)$ с), а у пацієнтів контрольної групи — лише на 9,2% ($(64,1 \pm 19,3)$ с). Подібну тенденцію зареєстровано на 40-ву добу дослідження — показник основної групи поліпшився на 21,5%, а контрольної — на 14,9%. На нашу думку, ці результати свідчать про позитивний вплив застосування іпідакрину на рівень розумової працездатності та поліпшення активної уваги хворих.

Також ми дослідили частоту та ступінь вираження депресивних розладів у пацієнтів обох груп (таблиця).

При порівнянні середнього бала за шкалою Гамільтона встановлено, що на 7-му добу захворювання у пацієнтів основної та контрольної груп він відповідав легкій депресії — $(10,8 \pm 5,3)$ та $(10,7 \pm 4,0)$ бала відповідно. Починаючи з 14-ї доби, зареєстровано достовірно кращі результати в основній групі — $(8,3 \pm 4,1)$ бала, тоді як у групі контролю — $(13,1 \pm 6,4)$ бала. Після завершення дослідження результати групи контролю дещо поліпшилися — $(11,2 \pm 5,3)$ бала, однак були достовірно гіршими порівняно з пацієнтами, схема лікування яких містила іпідакрин, — $(6,7 \pm 4,1)$ бала ($p < 0,05$). Таким чином, на тлі застосування іпідак-

Т а б л и ц я

Динаміка частоти депресивних розладів у пацієнтів досліджуваних груп за шкалою Гамільтона

Ступінь депресії	7-ма доба		14-та доба		40-ва доба	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
Немає	6 (20 %)	3 (20 %)	14 (46,7 %)	3 (20 %)	22 (67,7 %)	7 (46,7 %)
Легка	19 (63,4 %)	12 (80 %)	16 (53,3 %)	12 (80 %)	8 (33,3 %)	8 (53,3 %)
Середнього ступеня	5 (16,6 %)	—	—	—	—	—

рину спостерігається позитивна динаміка депресивних розладів, з поступовим відновленням позитивної емоційної сфери на відміну від групи контролю, в якій відзначено поглиблення депресивних симптомів на 14-ту добу спостереження, що, на нашу думку, пов'язано з гіршою динамікою усунення неврологічного дефіциту.

Ми також проаналізували взаємозв'язок депресивних та когнітивних розладів у досліджуваних групах. При проведенні кореляційного аналізу Пірсона встановлено тісний негативний кореляційний зв'язок між середнім балом за шкалою MMSE та балом за шкалою депресії Гамільтона у хворих контрольної групи (на 7-му добу $r = -0,71$, на 14-ту добу $r = -0,84$, на 40-ву — $r = -0,57$). Ці дані свідчать про те, що пацієнти зі зниженням когнітивних функцій мають високий ризик розвитку післяінсультної депресії. Подібного взаємозв'язку в пацієнтів основної групи не виявлено (на 7-му добу $r = -0,14$,

на 14-ту — $r = -0,17$, на 40-ву — $r = -0,3$), що, на нашу думку, підтверджує позитивний вплив іпідакрину в гострий період інфаркту мозку на відновлення не лише рухового, а й когнітивного дефіциту, що сприяє повнішому та повноціннішому відновленню втрачених функцій, суттєво поліпшуючи реабілітацію цих хворих.

Висновки

Використання іпідакрину в комплексному лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт сприяє кращому відновленню втрачених неврологічних функцій, зниженню рівня інвалідизації та підвищенню ефективності реабілітаційних заходів. Також спостерігали позитивний вплив на психоемоційну сферу — поліпшення когнітивних функцій, зменшення частоти та ступеня вираження депресивних розладів, що сприяло функціональному відновленню пацієнтів.

Література

1. Боголепова А.Н., Цуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии // Міжнар. неврол. журн.— 2010.— № 8 (38).— С. 69—72.
2. Виленский Б.С. Инсульт — современное состояние проблемы // Неврол. журн.— 2008.— № 2.— С. 4—10.
3. Волошин П.В., Мищенко Т.С. Профилактика мозгового инсульта // Здоров'я України.— 2002.— № 5.— С. 14—17.
4. Гусев Е.И., Шимричек Г., Хаас А., Гехт А.Б. Результаты 3-летнего катamnестического наблюдения за больными ишемическим инсультом // Неврол. журн.— 2002.— № 5.— С. 10—14.
5. Коршняк В.О. Нейропластичність у хворих із наслідками закритих черепно-мозкових травм, терапевтичні можливості її активації // Міжнарод. неврол. журн.— 2011.— № 8 (46).— С. 61—64.
6. Лаврецкая Э.Ф. «Нейромидин» (амиридин) — новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем.— К., 2002.— 39 с.
7. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии.— М.: Academia, 2003.— С. 168—175.
8. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Мищенко В.Н. Нейромидин в

- терапии когнитивных нарушений у постинсультных больных // Укр. вісн. психоневрол.— 2008.— № 3 (56).— Р. 12—15.
9. Мищенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 3—7.
10. Рябова В.С. Отдаленные последствия мозгового инсульта // Журн. невропат. и психиатрии.— 1986.— № 4.— С. 532—536.
11. Duncan P.W., Goldstein L.B., Matchar D. et al. Measurement of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements // Stroke.— 1992.— Vol. 23.— P. 1084—1089.
12. Gil Nunez A.C., Vivancos Mora J. Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network // Cerebrovasc. Dis.— 2004.— Vol. 17 (suppl. 1).— P. 113—123.
13. Hertz-Pannier L. Brain plasticity during development: physiological bases and functional MRI approach // J. Neuroradiol.— 1999.— Vol. 26.— P. 866—874.
14. Kaste M., Forgelholm R., Rissanen A. Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies // Public Health.— 1999.— Vol. 112.— P. 103—112.
15. Page S.J., Levine P., Leonard A.C. Modified constraint-induced therapy in acute stroke: a randomized controlled pilot study // Neurorehabilitation Neural Repair.— 2005.— Vol. 19.— P. 27—32.

Л.И. СОКОЛОВА, В.С. МЕЛЬНИК, В.Ю. ШАНДЮК,
М.М. СЕПИХАНОВА, Г.М. ЛЕТОВАЛЬЦЕВА, О.В. КОСТОВЕЦКИЙ

Стимулирование нейропластичности — перспективное направление в терапии ишемического инсульта

Цель — изучить влияние ипідакрину у пациентов с острым ишемическим инсультом на динамику возобновления двигательных функций, достигнутый уровень двигательной активности, динамику изменений когнитивных функций и выраженность и распространенность постинсультной депрессии.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-неврологическое обследование 45 пациентов (22 мужчин и 23 женщин) в острый период инфаркта мозга полушарной локализации. Средний возраст пациентов — $(66,7 \pm 1,4)$ года. Пациенты были разделены на две группы. Основную составили 30 больных (средний возраст — $(66,8 \pm 1,3)$ года), которые на фоне традиционной терапии получали в течение 1—5 суток заболевания ипідакрин 0,5 % в дозе 1,0 мл внутримышечно один раз в сутки, в следующие 6—10 суток — ипідакрин 1,5 % в

дозе 1,0 мл внутримышечно один раз в сутки, в период с 11-х до 40-х суток — таблетированную форму ипидакрина (20 мг) трижды в сутки. В контрольную группу вошли 15 больных (7 мужчин и 8 женщин), которые по демографическим показателям были сопоставимы с пациентами основной группы и получали традиционную терапию ишемического инсульта. Программа обследования предусматривала использование шкал NIHSS и MMSE, таблиц Шульце, шкалы Гамильтона и индекса Бартел.

Результаты. Выявлена лучшая динамика возобновления неврологических функций (по шкале NIHSS) у пациентов основной группы, а разница среднего балла относительно группы контроля становилась достоверной, начиная с 14-х суток заболевания ($p < 0,05$). Также, начиная с 14-х суток заболевания, установлен более низкий уровень инвалидизации у пациентов основной группы ($(82,8 \pm 3,0)$ балла) по сравнению с группой контроля ($(77,5 \pm 2,9)$ балла; $p < 0,05$) по индексу Бартел. Достоверно лучшую динамику возобновления когнитивных функций наблюдали на фоне терапии ипидакрином, достоверные различия фиксировали, начиная с 14-х суток заболевания. На фоне применения ипидакрина отмечена позитивная динамика депрессивных расстройств, с постепенным восстановлением позитивной эмоциональной сферы в отличие от группы контроля, в которой наблюдали углубление депрессивных симптомов на 14-е сутки, что, по нашему мнению, связано с худшей динамикой устранения неврологического дефицита.

Выводы. Использование ипидакрина в комплексном лечении больных с острым ишемическим инсультом способствует лучшему восстановлению неврологических функций, снижению уровня инвалидизации и повышению эффективности реабилитационных мероприятий. Выявлено также позитивное влияние на психоэмоциональную сферу — улучшение когнитивных функций, уменьшение частоты и выраженности депрессивных расстройств, что способствует функциональному восстановлению пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ипидакрин, восстановление неврологических функций.

L.I. SOKOLOVA, V.S. MELNYK, V.Yu. SHANDIUK,
M.M. SEPYKHANOVA, G.M. LETOVALTSEVA, O.V. KOSTOVETSKII

Neuroflexibility stimulation as a perspective method of ischemic stroke therapy

Objective – to study the ipidacrinum impact on motor functions recovery level in patients with IS, their motor activity level, cognitive functions changes dynamic and intensity and prevalence of post stroke depression.

Methods and subjects. 45 patients (22 males and 23 females) underwent the clinical and neurological examination at the period of acute IS of hemispheric localization. Mean age constituted (66.7 ± 1.4) ages. Patients were divided into two groups. The main group consisted of 30 patients (mean age 66.8 ± 1.3) who were treated with daily intramuscular ipidacrinum 0.5 % – 1.0 ml during 1–5 days against the background of traditional therapy, the following 6–10 days the dosage was 1.5 % – 1.0 ml daily, the following 11–40 days ipidacrinum pills (20 mg) three times a day. The control group consisted of 15 patients (7 males and 8 females) who underwent the traditional therapy. The examination included the application of NIHSS and MMSE scales, Shulte tables, Hamilton's scale and Bartel's index.

Results. Better dynamic of neurological functions (NIHSS scale) was evidenced in patients from the main group, the difference of the average index concerning the control group was reliable from the 14th days of disease ($p < 0.05$). The rate of disability in patients from the main group decreased on the 14th days ((82.8 ± 3.0) points) comparing to the control group ((77.5 ± 2.9) points, Bartel's index $p < 0.05$). Better dynamic of cognitive functional recovery was evidenced against the background of ipidacrinum therapy, reliable differences were marked on the 14th days following the diseases. The positive depression dynamic was also noted against the background of ipidacrinum therapy, with gradual positive emotional status comparing to control group, where patients demonstrated the worsening of depression on the 14th days. It evidences the worse dynamic of neurological deficit elimination.

Conclusions. Better neurological functions recovery, disability level reduction and positive effect of rehabilitation indicate the efficacy of ipidacrinum therapy. It also positively influence the emotional status of patients: cognitive functional improvement, reduction of prevalence and intensity of depression that impacts positively the patients recovery.

Key words: ischemic stroke, ipidacrinum, neurological functional recovery. □



Ю.И. КОЦЕНКО, Е.А. СТАТИНОВА

Донецкий национальный медицинский университет
им. Максима Горького

Особенности терапии ишемического инсульта, обусловленного аномалиями церебральных артерий, у лиц молодого возраста

Цель работы — повысить качество лечения больных молодого возраста с церебральным ишемическим инсультом (ЦИИ), обусловленным аномалиями церебральных артерий (ЦА), путем оптимизации лечебной тактики.

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов с ЦИИ в первые сутки от начала мозговой катастрофы. Аномалии ЦА выявлены у 54 (45 %) пациентов, которых распределили на две группы в зависимости от проводимой медикаментозной терапии. Контрольную группу составили 25 (46,3 %) пациентов без аномалий ЦА, которые были сопоставимы с пациентами 1-й группы по тяжести течения ЦИИ и получали базисную терапию.

Результаты. У пациентов 1-й группы снижение показателей неврологической симптоматики по NIHSS на 7-е сутки составило в среднем 29,6 % от исходных, на 14-е — 40,3 %, на 21-е — 55,3 %, у пациентов 2-й группы — соответственно на 5,4; 15,1 и 21,5 %, в контрольной группе — на 2,2; 6,5 и 10,9 %. Положительную динамику восстановления уровня сознания по шкале ком Глазго у пациентов 1-й группы наблюдали уже на 7-е сутки от начала терапии: ясный уровень сознания — у 31,7 %, на 14-е — у 76,7 %, на 21-е — у 96,7 % больных, у пациентов контрольной группы — соответственно у 21,7; 58,3 и 78,3 %. Снижение степени инвалидизации по шкале Рэнкина на 1 балл на 7-е и 14-е сутки отмечено у 89,2 % пациентов 1-й группы, на 0,5 балла — у 75,3 % пациентов контрольной группы.

Выводы. У пациентов с аномалиями ЦА отмечено более тяжелое течение ЦИИ по сравнению с пациентами без аномалий. Доказано, что предложенная схема терапии Цитиколином у пациентов молодого возраста с ЦИИ, обусловленным аномалиями ЦА, оказывает хороший клинический эффект.

Ключевые слова: церебральный ишемический инсульт, аномалии церебральных артерий, терапия.

Церебральные ишемические инсульты (ЦИИ) остаются главной причиной госпитализации, инвалидизации и смертности населения [1, 5, 6]. В ближайшее время, по прогнозам экспертов ВОЗ, возрастут эпидемиологические показатели мозгового инсульта [1, 5, 6, 8].

По данным официальной статистики МЗ, в Украине регистрируют от 100 до 120 тыс. новых случаев ЦИИ в год (в 2011 г. — 294,6 случая на 100 тыс. населения), из них 37,4 тыс. (35,5 %) — у людей трудоспособного возраста [1—4].

«Омоложение» ЦИИ (все чаще встречается у лиц в возрасте от 20 до 50 лет) связано с ростом экстремальных воздействий внешней среды, психоэмоциональными перегрузками, неправильным образом жизни [4, 7, 11, 12]. Актуальность и слож-

ность проблемы ЦИИ у молодых пациентов обусловлена недостаточной изученностью вопроса, наличием других причин развития мозгового инсульта, чем в старших возрастных группах, и изменением их патогенетической структуры [1, 2, 4, 10].

По данным ряда отечественных и зарубежных авторов, аномалии церебральных артерий (ЦА) встречаются более чем у половины населения в общей популяции. Деадаптация ауторегуляторных механизмов системного кровотока, обусловленная аномалиями ЦА, приводит к наличию фокальной гипоперфузии в участках с неадекватной циркуляцией и дефициту коллатерального кровообращения на границе сосудистых бассейнов с развитием острого ишемического поражения головного мозга [2, 8, 10, 12]. Активное внедрение нейровизуализационных

методов, в частности магнитно-резонансной ангиографии, в практику невролога позволило визуализировать аномалии церебральных артерий [1, 4, 9].

Недостаточная изученность роли аномалий ЦА в развитии ЦИИ, сложность медицинских и диагностических аспектов, необходимость совершенствования терапевтических подходов обуславливают актуальность данной проблемы.

Цель работы — повысить качество лечения больных молодого возраста с ЦИИ, обусловленным аномалиями ЦА, путем оптимизации лечебной тактики.

Материалы и методы

Обследовано 120 пациентов с ЦИИ (мужчин — 51, женщин — 69) в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст — $(35,4 \pm 1,2)$ года), которые поступили в клинику нервных болезней Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения в первые сутки от начала мозговой катастрофы. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование с использованием шкал ком Глазго (ШКГ), Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), Рэнкина. Выполнены клиничко-лабораторное (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, коагулограмма, липидограмма, ревмопробы) и клиничко-инструментальное (электрокардиография, мониторинг сердца по Холтеру; эхокардиография; ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи; транскраниальное дуплексное сканирование сосудов основания головного мозга; магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме ангиографии) исследования.

Аномалии ЦА выявлены у 54 (45 %) пациентов (26 мужчин, 28 женщин) в возрасте от 22 до 49 лет (средний возраст — $(37,4 \pm 1,2)$ года). Больных распределили на две группы в зависимости от проводимой медикаментозной терапии. Пациенты 1-й группы (29 (53,7 %)) получали Цитиколин в дозе 2000 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора в течение 5 дней, затем по 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, с последующим переходом на пероральный прием в таблетках по 500 мг 1 раз в день в течение 15 дней. Пациенты 2-й группы (25 (46,3 %)) получали Цитиколин в дозе 1000 мг/сут внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора в течение 10 дней, затем по 500 мг перорально 1 раз в день в течение 20 дней. Контрольную группу составили 25 (46,3 %) пациентов без аномалий ЦА, которые были сопоставимы с пациентами 1-й группы по тяжести течения ЦИИ. Все пациенты контрольной группы получали базисную терапию, включающую антигипертензивные, антикоагулянтные, антиоксидантные и противоотечные препараты.

Полученные данные обработаны статистическими методами с использованием стандартных методик оценки критериев и программ Excel 7.0, Statistica (Stat Soft, США).

Результаты и обсуждение

После обследования у пациентов 1-й и 2-й групп выявлены аномалии интрацеребральных и прецеребральных артерий. У 24 (82,8 %) пациентов 1-й группы диагностированы аплазии обеих задних соединительных артерий (ЗСА), у 18 (62,1 %) — аплазия передней соединительной артерии (ПСА), у 15 (51,7 %) — гипоплазии обеих позвоночных артерий (ПА), у 10 (34,5 %) — аплазия одной ПА, у 20 (68,9 %) — сочетание вышеперечисленных аномалий с задней трифуркацией одной из внутренних сонных артерий (ВСА). У 23 (92 %) пациентов 2-й группы диагностирована патологическая извитость внутренних сонных артерий (ПИ ВСА), у 13 (52 %) — гипоплазия обеих ПА, у 12 (48 %) — аплазия ПСА, у 9 (36 %) — аплазия одной ЗСА.

Оценка степени тяжести ЦИИ по шкале NIHSS в первые сутки заболевания позволила выявить легкую степень тяжести в 1-й группе у 5 (17,2 %), среднюю — у 11 (37,9 %) и тяжелую степень — у 13 (79,3 %) больных; во 2-й группе — соответственно у 7 (28 %), 12 (48 %) и 5 (24 %) больных.

По ШКГ в 1-й группе ясный уровень сознания выявлен у 6 (20,7 %), оглушение — у 11 (40 %), сопор — у 7 (24,1 %), кома — у 5 (17,2 %) пациентов; во 2-й — соответственно у 8 (32 %), 9 (36 %), 6 (24 %) и 2 (8 %) пациентов.

У пациентов 1-й группы в 1-е сутки отмечена умеренная и тяжелая степень инвалидизации по шкале Рэнкина: 3 балла — у 6 (20,7 %), 4 балла — у 9 (31 %), 5 баллов — у 14 (48,3 %) больных. Во 2-й группе 1 балл зафиксирован у 11 (44 %), 2 балла — у 7 (28 %), 3 балла — у 4 (16 %), 4 балла — у 3 (12 %) пациентов, 5 баллов не наблюдали ни у одного больного. Исходный неврологический дефицит у пациентов контрольной группы соответствовал тяжести ЦИИ у пациентов 1-й группы.

После проведенной медикаментозной терапии у пациентов обеих опытных групп отмечен регресс неврологической симптоматики (таблица). У пациентов 1-й группы снижение показателей неврологической симптоматики по NIHSS на 7-е сутки составило в среднем 29,6 %, на 14-е — 40,3 %, на 21-е — 55,3 %, у пациентов 2-й группы — соответственно 5,4; 15,1 и 21,5 % от исходных, в контрольной группе — 2,2; 6,5 и 10,9 %.

Положительная динамика восстановления уровня сознания по ШКГ у пациентов 1-й группы отмечена уже на 7-е сутки от начала терапии: ясный уровень сознания — у 31,7 %, на 14-е сутки — у 76,7 %, на 21-е сутки — у 96,7 % больных (рис. 1). В контрольной группе — соответственно у 21,7; 58,3 и 78,3 % пациентов (рис. 2). Во 2-й группе, в

Т а б л и ц а

Регресс неврологической симптоматики (по NIHSS) в зависимости от длительности лечения у пациентов опытных и контрольной групп

Группа	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
1-я	15,9 ± 1,7	11,2 ± 2,2	9,5 ± 1,2	7,1 ± 1,1
2-я	9,3 ± 2,1	8,8 ± 1,5	7,9 ± 1,7	7,3 ± 1,3
Контрольная	15,3 ± 1,9	13,7 ± 1,4	11,3 ± 1,9	9,5 ± 1,4

которой клиническое течение было менее тяжелым, отмечен хороший восстановительный эффект на 7-е сутки и максимальный положительный эффект — на 21-е сутки от начала лечения (рис. 3).

В группе контроля восстановление уровня сознания на 7-е сутки наблюдали у 19,2 % пациентов, на 14-е сутки — у 52,4 %, на 21-е сутки — в 76,4 % случаев.

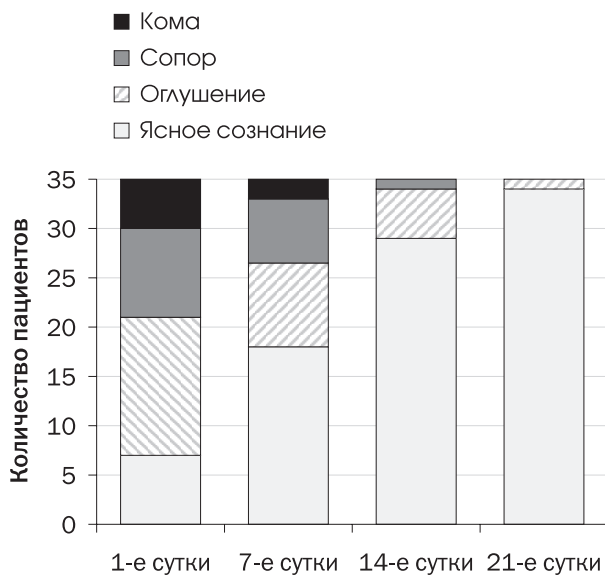


Рис. 1. Динамика уровня сознания по ШКГ у пациентов 1-й группы

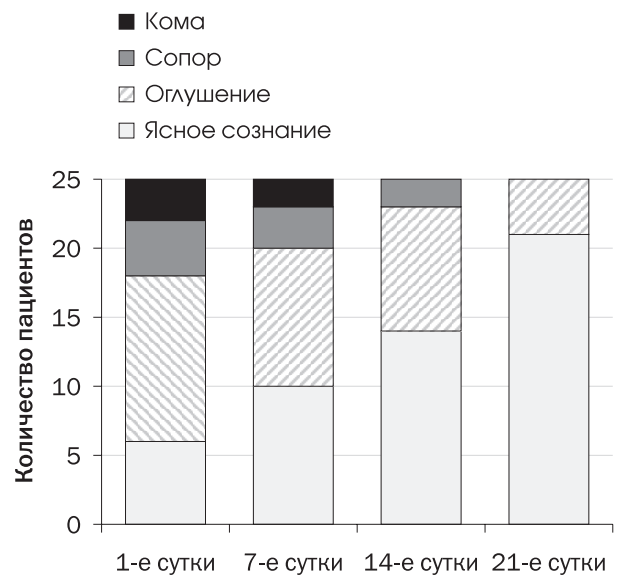


Рис. 2. Динамика уровня сознания по ШКГ у пациентов контрольной группы

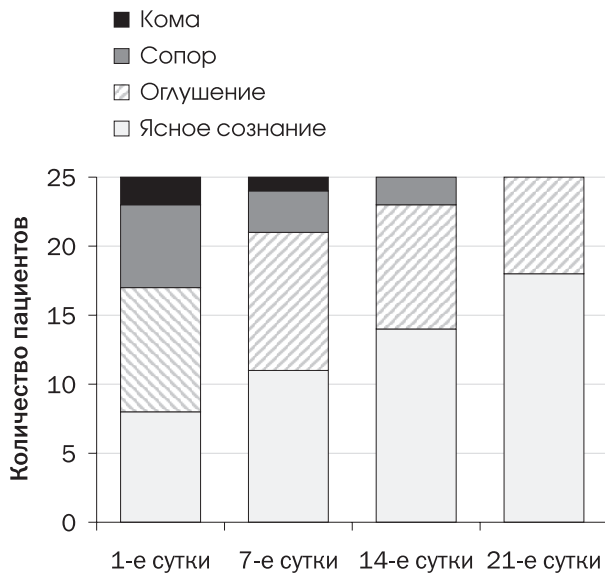


Рис. 3. Динамика уровня сознания по ШКГ у пациентов 2-й группы

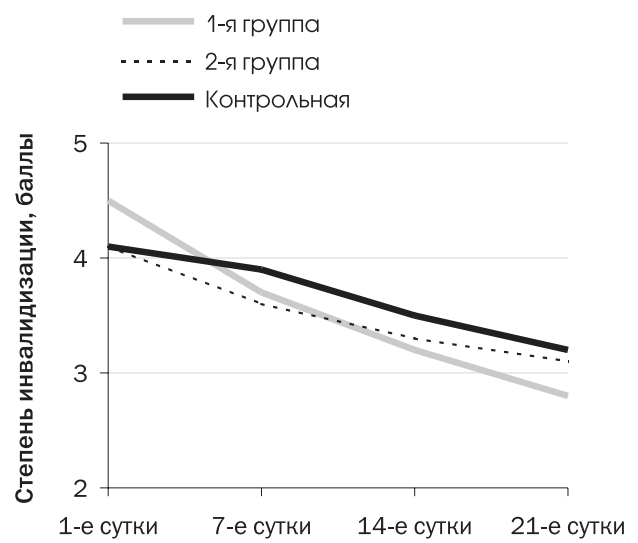


Рис. 4. Динамика показателей по шкале инвалидизации Рэнкина

Сниження ступеня інвалідизації по шкалі Рэнкіна на 1 балл на 7-е і 14-е сутки отмечено у 89,2 % пацієнтів 1-ї групи, на 0,5 бала — у 75,3 % пацієнтів контрольної групи. У остальных больних (24,7 %) контрольної групи снижения ступеня інвалідизації не зафіксували. Снижение ступеня інвалідизації на 1 балл отмечено у всех пацієнтів 2-ї групи на 21-е сутки (рис. 4).

Выводы

У пацієнтів с аномаліями ЦА отмечено более тяжелое течение ЦИИ в виде выраженного неврологического дефицита, глубокого нарушения уровня сознания, высокой степени інвалідизації по сравнению с пацієнтами без аномалій ЦА.

При проведенні магнітно-резонансної томографії головного мозгу в режимі ангиографії ус-

тановлено, що у пацієнтів с более тяжелым неврологическим дефицитом имели место аплазия ПСА (62,1 %), аплазии обеих ЗСА (82,8 %), гипоплазии ПА (86,2 %) в сочетании с передними и задними трифуркациями одной из ВСА (68,9 %). У пацієнтів с легким и умеренным клиническим течением наблюдали преимущественно аномалии ЦА: ПИ ВСА (92 %), гипоплазию обеих ПА (52 %), аплазию ПСА (48 %), аплазию одной ЗСА (36 %).

Доказано, що застосування Цитиколина у пацієнтів молодого віку с ЦИИ, обусловленим аномаліями ЦА, по предложенной схеме оказывает хороший клинический эффект. Цитиколин является мощным дозозависимым нейропротектором, который рекомендовано использовать у молодых пацієнтів с ЦИИ различной степени тяжести.

Литература

1. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у молодых пацієнтів // Здоров'я України.— 2009.— № 5/1.— С. 12—15.
2. Попова Е.Н., Вишнякова М.В., Маратканова Т.В. и др. Особенности ишемических инсультов у пацієнтів с врожденными аномалиями виллизиева круга // Журн. неврологии и психиатрии.— 2011.— Вып. 2.— С. 9—14.
3. Сулина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы // Профилактика.— М.: МЕДпресс-информ, 2009.— 356 с.
4. Статинова Е.А., Коценко Ю.И. Нейровизуализационные особенности аномалий интрацеребральных и прецеребральных артерий по данным магнітно-резонансной томографії у больных с ишемическим инсультом // Укр. неврол. журн.— 2012.— № 3 (24)— С. 62—66.
5. Хобзей Н.К., Голик В.А., Гондуленко Н.А., Мищенко Т.С. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине // Міжнар. неврол. журн.— 2011.— № 5 (43)— С. 13—16.
6. Brainin M., Olsen T.S., Chamorro A. et al. Organization of Stroke Care: Education, Referral, Emergency Management and Imaging, Stroke Units and Rehabilitation // Cerebrovascular Diseases.— 2010.— N 17 (suppl 2).— P. 1426—1431.
7. Correia S., Brennan-Krohn T., Schlichting E. et al. Diffusion-tensor imaging in vascular cognitive impairment and mild cognitive impairment: relationship with executive functioning // 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog): Abstract book.— Florence, 2005.— 88 p.
8. Di Carlo A. Human and economic burden of Stroke // Age Ageing.— 2009.— Vol. 38.— P. 4—5.
9. Jones B.P., Ganesan V., Saunders D.E., Kling Chong W. Imaging in childhood arterial ischaemic stroke // Neuroradiology.— 2010.— Vol. 52, N 6.— P. 577—589.
10. Mekitarian Filho E., Carvalho W.B. Stroke in children // J. Pediatrics.— 2009.— Vol. 85, N 6.— P. 469—479.
11. Lopez-Vicente M., Ortega-Gutierrez S., Amlie-Lefond C., Torbey M.T. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke // Stroke Cerebrovas. Dis.— 2010.— Vol. 19, N 3.— P. 175—183.
12. Williams L.S., Garg B.P., Cohen M. et al. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults // Neurol. Clin.— 2005.— Vol. 12.— P. 972—976

Ю.І. КОЦЕНКО, О.А. СТАТИНОВА

Особливості терапії ішемічного інсульту, зумовленого аномаліями церебральних артерій, в осіб молодого віку

Мета — підвищити якість лікування хворих молодого віку з церебральним ішемічним інсультом (ЦІІ), зумовленим аномаліями церебральних артерій (ЦА), шляхом оптимізації лікувальної тактики.

Матеріали і методи. Обстежено 120 пацієнтів з ЦІІ в першу добу від початку мозкової катастрофи. Аномалії ЦА виявлено у 54 (45 %) пацієнтів, яких розподілено на дві групи залежно від проведеної медикаментозної терапії. Контрольну групу становили 25 (46,3 %) пацієнтів без аномалій ЦА, які були порівняні з пацієнтами 1-ї групи за тяжкістю перебігу ЦІІ. Всі пацієнти контрольної групи отримували базисну терапію.

Результати. У пацієнтів 1-ї групи зниження показників неврологічної симптоматики за NIHSS на 7-му добу становило в середньому 29,6 % від вихідних, на 14-ту — 40,3 %, на 21-шу — 55,3 %, у пацієнтів 2-ї групи — відповідно 5,4; 15,1 і 21,5 %, у контрольній групі — 2,2; 6,5 і 10,9 %. Позитивну динаміку відновлення рівня свідомості за шкалою ком Глазго у пацієнтів 1-ї групи спостерігали вже на 7-му добу від початку терапії: ясний рівень свідомості — у 31,7 %, на 14-ту добу — у 76,7 % і на 21-шу добу — у 96,7 % хворих, у пацієнтів контрольної групи — у 21,7; 58,3 і 78,3 % відповідно. Зниження ступеня інвалідизації за шкалою Ренкіна на 1 балл на 7-му і 14-ту добу відзначено у 89,2 % пацієнтів 1-ї групи, на 0,5 бала — у 75,3 % пацієнтів контрольної групи.

Висновки. У пацієнтів з аномаліями ЦА відзначено тяжчий перебіг ЦІІ порівняно з пацієнтами без аномалій. Доведено, що запропонована схема терапії Цитиколином у пацієнтів молодого віку з ЦІІ, зумовленим аномаліями ЦА, дає добрий клінічний ефект.

Ключові слова: церебральний ішемічний інсульт, аномалії церебральних артерій, терапія.

Yu.I. KOTSENKO, Ye.A. STATINOVA

Features of therapy of ischemic stroke due to anomalies of cerebral arteries at young patients

Objective – to improve the quality of care young patients with cerebral ischemic stroke (CIS), caused by abnormalities of the cerebral arteries (CA) by optimizing the treatment strategy.

Materials and methods. The study involved 120 patients with CIS in the first day of onset of cerebral accident. CA anomalies were detected in 54 (45 %) patients who were further divided into 2 groups according to the ongoing drug therapy. The control group consisted of 25 (46.3 %) patients without anomalies CA, which were comparable to the patients in I group on the severity of the CIS. All patients of the control group received standard treatment. The obtained data were processed statistically.

Results. Patients in I group decline in neurologic symptoms by NIHSS at 7th day was on average 29.6 %, on the 14th – 40.3 %, on 21st – 55.3 %. In II group, decline in neurologic symptoms by NIHSS on the seventh day, averaging 5.4 %, on the 14th – 15.1 %, in the 21st – 21.5 % from baseline. In the control group of patients who received standard treatment showed reductions in neurological symptoms by NIHSS at 7th day – 2.2 %, on the 14th – 6.5 %, in the 21st – 10.9 %. Positive dynamics restore the level of consciousness by GCS in patients in I group observed even on the seventh day of therapy: a clear level – 31.7 % of consciousness, on the 14th day – at 76.7 % and in the twenty-first day – in 96.7 % of patients. In contrast to the control group, where a clear level of consciousness on the seventh day was observed in 21.7 % of cases, on the 14th day – in 58.3 %, on the 21st day – in 78.3 % of cases. Reducing disability for Rankin Scale by 1 point on the 7th and 14th day was observed in 89.2 % of patients in group I. In 75.3 % of patients in the control group on the 7th and 14th day showed a reduction in the degree of disability by 0.5 points.

Conclusions. Patients with abnormalities of the CA noted more severe CIS compared to patients without anomalies. It is proved that the proposed scheme of Citicoline treatment in young patients with CIS, caused by abnormalities of the CA has a good clinical effect.

Key words: cerebral ischemic stroke, cerebral arterial abnormalities, therapy.

Inventas vitam juvat excoluisse per artes.
Життя вдосконалюється відкриттями в царині мистецтв.

*Напис на Нобелівській медалі
з медицини та фізіології —
цитата з «Енеїди» Вергілія*

16-й Конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS)

У Стокгольмі 8—11 вересня цього року відбувся найбільший за роки існування Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS) конгрес (66 наукових секцій, 28 навчальних курсів, 13 сателітних симпозиумів, 1988 постерних доповідей), який зібрав 5400 науковців зі 105 країн світу. Символічно, що останній конгрес EFNS як окремої неврологічної організації проведено в столиці Швеції — місті, де щорічно відбувається вручення Нобелівської премії за визначні досягнення в різних галузях науки. У 2015 р. планується об'єднання двох неврологічних організацій (EFNS та Європейського неврологічного товариства (ENS)) в єдину Європейську неврологічну академію (EAN).

Програма конгресу була вкрай насиченою та різноманітною. До уваги науковців на одній із перших секцій було представлено відносно новий, цікавий формат доповідей у вигляді дебатів, присвячених взаємопротилежним підходам до лікування або діагностики неврологічних захворювань, а саме епілепсії (моно- чи політерапія) та деменції (різні підходи до етапності виявлення хворих). З одного боку, призначення одного препарату у хворих з епілептичними судомами має багато переваг: ефективний у половини пацієнтів, незначна кількість побічних ефектів, відсутність небажаної взаємодії між препаратами, кумулятивних ефектів, тератогенного ризику, краща прихильність до терапії та менші фінансові витрати. Однак, з другого боку, в разі рефрактерної епілепсії, епілептичних нападів, які не піддаються адекватному контролю, політерапія залишається незамінною у 30—40 % пацієнтів.

На думку проф. P. Scheltens (Амстердам), хворим з деменцією мають займатися лише спеціалісти з обов'язковим проведенням в кожному сумнівному випадку магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку; за необхідності диференційної діагностики — позитронно-емісійної томографії з фтордезоксиглюкозою (ФДГ-ПЕТ), однофотонної

емісійної комп'ютерної томографії, ПЕТ-детекції амілоїдних бляшок.

Проф. L.-O. Wahlund (Стокгольм) наголосив на тому, що у зв'язку зі збільшенням у світі кількості хворих з деменцією проводити кожному пацієнту високовартісне МРТ або ПЕТ-обстеження неможливо. Краще застосовувати комп'ютерно-томографічні (КТ)-дослідження, проведення яких можливе на етапі надання первинної неспеціалізованої медичної допомоги, та біохімічні обстеження (визначення у лікворі вмісту протеїнів-А β , τ -протеїну та фосфорильованого τ -протеїну).

На секції, присвяченій цереброваскулярним захворюванням, обговорювали предиктори розвитку відстрочених (понад 6 міс) епілептичних нападів після розвитку внутрішньомозкових кроволивів. Лобарну локалізацію гематоми, цукровий діабет, а також наявність лобарних мікрокрововиливів на МРТ головного мозку (≥ 3) внаслідок церебральної амілоїдної ангіопатії визначено як незалежні чинники розвитку судом. Результати Норвезького дослідження NORSTROKE свідчать про те, що низька температура тіла протягом 6 год від моменту розвитку ішемічного інсульту пов'язана з вираженішим неврологічним дефіцитом, оскільки гіпотермія перешкоджає лізису кров'яного зсідка, що в такому випадку, ймовірно, переважає позитивний ефект низьких температур як нейропротекторного агента. В доповіді німецьких вчених продемонстровано позитивний ефект застосування 4-амінопіридину у хворих з церебелярними розладами. Препарат поліпшує ходу пацієнтів, зменшує ризик падінь, впливаючи на функцію клітин Пуркін'є.

Низка доповідей була присвячена аналізу даних останніх досліджень стосовно контролю артеріального тиску (АТ) у хворих з ішемічним та геморагічним інсультами. Так, у пацієнтів з ішемічним інсультом систолічний АТ у гострий період слід підтримувати на рівні > 140 мм рт. ст. Дещо підвищений АТ забезпечує фізіологічний та механічний меха-

нізми адекватної перфузії ядра некрозу та пенумбри внаслідок порушеної авторегуляції. При геморагічному інсульті, навпаки, інтенсивніше зниження систолічного АТ є безпечним та поліпшує клінічні наслідки (результати дослідження INTERACT). Вивчення цього питання триває.

На незвичній за своїм форматом секції «Чудове життя», організованій Європейською федерацією неврологічних асоціацій, доповідачі не лише окреслили низку наукових питань, а також виконали кілька музичних творів Й.С. Баха, Р. Шумана, Й. Брамса. Проф. E. Altenmuller зазначив у вступному слові, що заняття музикою не лише поліпшують моторні функції у хворих після інсульту, а й підвищують нейропластичність головного мозку. Також вчений висвітлив проблему розвитку фокальних дистоній у музикантів. Яскравий приклад — відомий піаніст Р. Шуман. Частота цієї патології на сьогодні становить 1—2 %, однак у більшості випадків залишається не діагностованою. Виникає переважно у пацієнтів чоловічої статі (78 %) віком до 40 років (85 %), які займаються класичною музикою (84 %); найчастіше у піаністів та гітаристів, рідше — у флейтистів. Механізм розвитку пов'язаний зі сповільненою латеральною блокадою суміжних нейронних мереж, які обробляють інформацію від окремих пальців руки в результаті розмитості їх сомато-сенсорного представництва в корі. Лікувальна тактика залишається комплексною і тривалою: ін'єкції ботулотоксину, призначення антихолінергічних препаратів, ергономічна адаптація, педагогічна перепідготовка, можливо, електрофізіологічна стимуляція.

У лекціях, присвячених інфекційному ураженню ЦНС, узагальнено дані щодо етіопатогенезу, клінічних виявів та наслідків інфекційного втручання. Неврологічні ускладнення вакцинації (у разі синдрому Гісна — Барре та гострого розсіяного енцефаломієліту) висвітлив проф. I. Steiner. J. Sellner (Німеччина) доповів про глобальне значення інфекцій ЦНС. Насамперед це енцефаліти, спричинені вірусом простого герпесу 1 (90 %) і 2 типу (10 %). У них відсутня сезонність, гендерні особливості. Виникають вони спорадично і мають геморагічно-некротичний характер, уражаючи переважно скроневу частку мозку. Третина таких енцефалітів — первинні, решта — вторинні. Найчастіше хворіють пацієнти віком понад 50 років і до 20 років.

Іншою важливою патологією є васкулопатія, спричинена вірусом оперізувального герпесу — VZV. Цей вірус виявляється у стінках малих та великих артерій. У 70 % хворих патологію діагностують при проведенні ангіографії. У півкулях мозку вірус спричиняє утворення вогнищ у сірій і білій речовині, найчастіше множинні, ніж поодинокі, які мають тенденцію до збільшення розміру.

Ще однією важливою проблемою є трансплантація органів. Неврологічні ускладнення трансплантації виникають у 30—60 % випадків, найчас-

тіше — як вірусні або грибкові інфекції ЦНС. Так, наприклад, лімбічний енцефаліт, спричинений HHV6, розвивається через місяць після трансплантації і має поганий прогноз. Смертність за таких ускладнень трансплантації сягає 70—90 %. Такі самі проблеми виникають і при використанні алогенних стовбурових клітин.

На секціях, присвячених проблемі демієлінівальних захворювань, йшлося про чинники ризику трансформації розсіяного склерозу у вторинно-прогресивний тип перебігу. Група вчених зі Швеції на чолі з B. Skoog визначила такі чинники: вік початку розсіяного склерозу, характер перебігу в перші 2 і 5 років. За даними досліджень у Великій Британії, Німеччині і Швеції, середній вік хворих з такою трансформацією становить 33 роки, середній період до такої трансформації від початку захворювання — 5 років, період до досягнення інвалідизації 6 балів за шкалою EDSS — 6—7 років (A. Scafari, G. Ebers).

Також були представлені алгоритми терапії ремітивного розсіяного склерозу, дані щодо нових препаратів для лікування розсіяного склерозу, які завершують фазу клінічних випробовувань і виводяться на фармацевтичний ринок. Це пероральний препарат Терифлуномід і препарат для внутрішньовенного застосування Алемтузумаб. Перший є активним метаболітом лефлуноміду, який у деяких країнах використовують для лікування ревматоїдного артриту, другий — моноклональним антитілом проти CD52-рецептора на поверхні Т- і В-лімфоцитів. Обидва препарати підтвердили свою ефективність за наявності розсіяного склерозу.

В останній день конгресу професор M.-G. Bousser прочитала лекцію, присвячену урокам, отриманим під час проведення дослідження CADASIL (церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією). Вона поділилася повчальною історією виділення основного гена, який лежить в основі розвитку захворювання — Notch 3 на 19-й хромосомі. Відмовившись у 1976 р. установити діагноз «хвороба Бісвангера» пацієнту 50 років з лакунарним інфарктом та вираженою лейкоенцефалопатією, за відсутності у нього артеріальної гіпертензії, проф. M.-G. Bousser разом з колегами розпочала дослідження з детальним обстеженням членів сім'ї пацієнта. У 1993 р. їм удалося локалізувати на 19-й хромосомі ген, який відповідає за диференціацію, структуру та функцію дрібних артерій. Однак знадобилося ще 3 роки для збору та аналізу даних щодо 33 французьких сімей для того, щоб виділити мутацію в гені Notch 3. У кінці доповіді зроблено висновок про те, що необхідно завжди уважно збирати анамнез та обов'язково проводити пошук основної причини захворювання.

На конференції EFNS представлено нові рекомендації організації щодо лікування пацієнтів з го-

ловним болем, пов'язаним з надлишковим прийомом анальгетиків, ведення пацієнтів із синдромом неспокійних ніг, діагностики хвороби Паркінсона.

Частота головного болю, пов'язаного з безконтрольним прийомом анальгетиків, становить 1—2 %. Лікування має ґрунтуватися на навчанні таких пацієнтів менеджменту синдрому відміни, детоксикації та профілактичному лікуванню. Єдиними доказово підтвердженими препаратами для профілактичного лікування хронічної мігрені та пацієнтів з головними болями внаслідок безконтрольного прийому препаратів залишаються топірамат (у дозі до 200 мг) та ін'єкції ботулотоксину. Кортикостероїди (мінімальна доза — 60 мг преднізолону) та амітриптилін (у дозі до 50 мг), імовірно, ефективні в лікуванні синдрому відміни. Після купірування гострої стадії пацієнтам обов'язково призначають адекватну підтримувальну терапію та проводять навчання.

У нових рекомендаціях EFNS з менеджменту хворих із синдромом неспокійних ніг на підставі отриманих наукових даних визначено препарати для нетривалого лікування (до 6 міс) цього синдрому (рівень доказів А) — ротиготин (трансдермальний пластир — 1—3 мг), ропінірол (2,1—3,1 мг/добу), праміпексол (0,25—0,75 мг), gabapentine enacarbil (1,200 мг щоденно), габапентин та прегабалін (150—450 мг щоденно), а для тривалого лікуван-

ня — лише ротиготин. Валеріана за цієї патології неефективна. Недостатньо доказів щодо ефективності фолатів, вітаміну B₁₂, магнезії, вітаміну Е, ботоксу, фізіотерапії, інфрачервоного опромінення та занять аеробікою.

Нові рекомендації щодо діагностики хвороби Паркінсона передбачають клінічне обстеження пацієнтів (із застосування критеріїв Queen Square Brain Bank), генетичне тестування в окремих випадках, дослідження вегетативних функцій, тести для визначення нюхової функції, пробне призначення протипаркінсонічних препаратів, нейрофізіологічне та нейропсихологічне тестування, транскраніальну сонографію, ОФЕКТ із застосуванням тропанових похідних β-CIT та FP-CIT (DATSCAN) для проведення диференційного діагнозу між дегенеративним паркінсонізмом та есенціальним тремором, а також iodine-123 labeled meta-iodobenzylguanidine (MIBG) для диференційної діагностики хвороби Паркінсона та мультисистемної атрофії.

Європейський конгрес неврологів був місцем зустрічі, дискусій, обміну досвідом, розробки нових гіпотез і висвітлення шляхів їх впровадження в клінічну практику. Наступний об'єднаний конгрес EFNS, Світової неврологічної федерації (WFN) та Австрійського неврологічного товариства відбудеться 21—26 вересня 2013 року у Відні (Австрія) під гаслом «Неврологія в епоху глобалізації».

Підготували проф. Л.І. Соколова, К.В. Антоненко

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

Генетичні фактори ризику розвитку ішемічного інсульту та його підтипів (об'єднання METASTROKE): метааналіз досліджень загальногеномних асоціацій

Traylor M., Farrall M., Holliday E.G. et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies // *Lancet Neurol.*— 2012.— Vol. 11.— P. 951—962.

Останніми роками визначення генетичної схильності до різних захворювань значно розширило наше розуміння цієї проблеми. Ішемічний інсульт — одна з основних причин смерті, функціональної неповноправності, когнітивного зниження та деменції. Вивчення анамнезу розвитку інсульту в найближчих родичів і серед близнюків свідчить про вплив генетичних чинників. Дослідження загальногеномних асоціацій (ДЗА) дає змогу ідентифікувати гени, які спричиняють певне захворювання, шляхом зіставлення генотипу та фенотипу.

Метааналіз, опублікований у *Lancet Neurology*, вражає масштабом проведеної роботи і, як зазначають самі автори, є найбільшим науковим дослідженням впливу генетичної схильності на розвиток ішемічного інсульту. M. Taylor та співавт., перш ніж робити власні висновки, проаналізували дані 15 ДЗА за участю 12 389 пацієнтів з інфарктом мозку та 62 004 — з групи контролю. В результаті вони виділили 6 основних локусів генів (генетичних варіацій), пов'язаних з розвитком інсульту: HDAC9, PITX2, ZFHX3, 9p21, PRKCH, NINJ2 та 12 додатко-

вих. Генетичний аналіз ДНК у 13 347 хворих з інфарктом мозку та у 29 083 пацієнтів з групи контролю виявив, що генетичні варіації PITX2 та ZFHX3, попередньо ідентифіковані як чинники ризику для миготливої аритмії, виявилися специфічними для кардіоемболічного підтипу інсульту, тоді як гени HDAC9 та 9p21, асоційовані в попередніх дослідженнях з ішемічною хворобою серця та аневризмами, були специфічними для атеротромботичного підтипу інсульту. Окрім зазначених чотирьох локусів, інші зіставлення виявилися негативними. Популяційний додатковий ризик був надто низьким (4,5—7,2 %), що робить непотрібним скринінг усєї популяції для виявлення групи підвищеного ризику. Отримані результати продемонстрували гетерогенність інсультів та, ймовірно, відмінні патофізіологічні механізми, які лежать в основі різних їх підтипів. Подальше вивчення саме цих біологічних механізмів, пошук генетичних чинників ризику розвитку артеріальної дисекції (триває дослідження CADISP) є завданнями для майбутніх наукових пошуків.

T-клітини проникають у центральну нервову систему завдяки їхнім змінам у легенях

Odoardi F., Sie C., Streyll K. et al. T-cells become licensed in the lung to enter the central nervous system // *Nature.*— 2012.— Vol. 488.— P. 675—679.

Гематоенцефалічний бар'єр в нормі захищає головний та спинний мозок від впливу шкідливих агентів. Під час розвитку розсіяного склерозу аутореактивні популяції T-лімфоцитів унаслідок ушкодження бар'єра проникають у ЦНС, запускаючи каскад аутоімунних та біохімічних реакцій, зумовлюючи руйнування мієліну та утворення розсіяних периваскулярних вогнищ запалення.

Німецькі вчені на чолі з F. Odoardi в досліджах на тваринах з експериментальним енцефаломієлітом продемонстрували, що місцем перепрограмування та набуття T-лімфоцитами міграційних властивостей є легені. Використовуючи метод флуорес-

центного мічення, вони дослідили шлях їх міграції. Активовані T-лімфоцити потрапляють у кров'яне русло, звідти спочатку в селезінку та лімфатичні вузли, пізніше — в легені, де відбувається експресія молекул локомоції та адгезії до ендотелію судин мозку і гліоцитів. Імунні клітини починають швидко розмножуватися, набувають нових властивостей, що дає їм змогу безперешкодно мігрувати до ЦНС. Оскільки запалення респіраторного тракту може стимулювати розвиток рецидивів розсіяного склерозу, автори справедливо зазначають, що «чинники навколишнього середовища можуть стимулювати патогенетичну реакцію з боку імунних клітин».

Рівні солей сечової кислоти прогнозують виживання у чоловіків з бічним аміотрофічним склерозом

Paganoni S., Zhang M., Zarate A.Q. et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurology*.— 2012.— Vol. 259.— P. 1923—1928.

Низка проведених останніми роками досліджень продемонструвала, що високий рівень солей сечової кислоти в організмі людини уповільнює прогресування хвороби Паркінсона (лише в осіб чоловічої статі), хореї Гентінгтона, множинної системної атрофії та помірних когнітивних розладів. Імовірними механізмами, які спричиняють це явище, вважають антиоксидантні властивості уратів, їхню можливу нейропротективну дію на нервові клітини головного мозку.

Дослідники Гарвардської медичної школи проаналізували взаємозв'язок між рівнем солей сечової кислоти в сироватці крові та виживанням при бічному аміотрофічному склерозі (БАС). Обстежено 251 пацієнта з БАС. Середній вік — $(53,9 \pm 12,5)$ року. Середня тривалість періоду від появи перших симптомів до обстеження та включення в дослідження становила $(672,1 \pm 420,9)$ дня. Виявлено, що рівні солей сечової кислоти є вищими в осіб чоловічої статі ($(5,67 \pm 1,34)$ мг/дл) порівняно з особами жіночої ($(4,25 \pm 1,32)$ мг/дл). Для оброблення результатів при проведенні статистичного аналізу для

кожної статі використано специфічні квартилі рівня уратів: для чоловіків — до 4,8; 4,8—5,4; 5,41—6,35; понад 6,35 мг/дл, для жінок — до 3,4; 3,4—4,9; 3,91—4,8; понад 4,8 мг/дл. Отримані результати продемонстрували, що лише серед осіб чоловічої статі при підвищенні рівня солей сечової кислоти спостерігається зменшення рівня летальності ($p = 0,018$ для чоловіків, $p = 0,81$ для жінок). При збільшенні кількості уратів у сироватці крові в осіб чоловічої статі на кожний 1 мг/дл від рівня 4,8 мг/дл ризик смерті протягом 8 міс спостереження зменшувався на 39 % (скориговане відношення шансів (ВШ) 0,61; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,39—0,96; $p = 0,03$). Результати дослідження, а саме взаємозв'язок між чоловічою статтю, підвищеним рівнем солей сечової кислоти та зменшенням кількості летальних випадків при БАС, близькі до даних, отриманих при обстеженні пацієнтів з хворобою Паркінсона. Нині тривають дослідження, зокрема визначення безпечності підвищення рівня уратів у сироватці крові при хворобі Паркінсона як новий медикаментозний напрям цього захворювання.

Гіпоглікемічна енцефалопатія: аналіз випадків та огляд літератури відносно оцінки наслідків

Witsch J., Neugebauer H., Flechsenhar J., Juttler E. Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination // *J. Neurology*.— 2012.— Vol. 259.— P. 2172—2181.

Більшість публікацій, присвячених гострій гіпоглікемічній енцефалопатії, не містять опис віддалених наслідків. Автори статті систематизували дані літератури та навели результати власного дослідження. Відомо, що між рівнями глюкози у сироватці крові та клітинах головного мозку існує лінійна кореляція. При зниженні концентрації глюкози в крові нижче ніж 2 ммоль/л рівень глюкози в нейронах головного мозку знижується майже до нуля, що супроводжується поступовим зниженням рівня АТФ. Точний механізм нейронального пошкодження при гіпоглікемії досі невідомий. Найчутливішими до ішемії є клітини основи гіпокампа, ділянка хвостатого ядра, гіпокампальні інтернейрони CA1, клітини зубчастій звивини та кори головного мозку.

Протягом 2005—2010 рр. автори обстежили 15 пацієнтів віком від 29 до 79 років (середній вік — 60 років) з гіпоглікемічною енцефалопатією, які були госпіталізовані в три госпіталі Charite та відповідали критеріям залучення в дослідження (по-

рушення свідомості за типом сопору/коми, глюкоза в крові < 50 мг/дл, незважаючи на нормалізацію рівня цукру в сироватці крові сопор/кома зберігалися 24 год і більше). Період спостереження в середньому становив 21,5 міс (від 5 до 33 міс). З двома хворими через певний час зв'язок був утрачений. Рівень летальності становив 46 % (6 хворих). Причина смерті майже в усіх хворих (в одного розтин не проводили) — зупинка серця на 5-ту добу, 12, 15, 25, 29 і 30-й місяць спостереження. У 7 пацієнтів, які вижили, наслідки були сприятливими: оцінка за mRS — 0 балів, індексом Бартел — 100 балів. Магнітно-резонансна томографія головного мозку, проведена лише в 3 випадках, не виявила взаємозв'язку між розміром/локалізацією вогнища та наслідками гіпоглікемічної енцефалопатії. Результати дослідження засвідчили, що рівень летальності є досить високим, однак у більшості пацієнтів, які вижили, функціональні наслідки є сприятливими.

Рівень естрадіолу дає змогу прогнозувати несприятливі найближчі клінічні наслідки у жінок з гострим інсультом у період менопаузи

Pappa T., Vemmos K., Mantzou E. et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women // *Eur. J. Neurol.*— 2012.— Vol. 19.— P. 1300—1304.

Manwani B., McCullough L.D. Estrogen in ischaemic stroke: the debate continues // *Eur. J. Neurol.*— 2012.— Vol. 19.— P. 1276—1277.

Частота розвитку ішемічного інсульту залежить від гендерних особливостей різних вікових груп. У пацієнтів чоловічої статі інфаркт мозку частіше розвивається в молодому та середньому віці, тоді як кількість ішемічних інсультів серед жінок значно переважає у віковий період понад 80 років. Більшість дослідників висловлюють припущення щодо протективного ефекту естрогенів, рівень яких у період менопаузи поступово знижується. Це було підтверджено в досліді на тваринах. Однак додатково призначення жінкам у постменопаузальний період кон'югованого естрогену в дозі 0,625 мг/добу (дослідження WHI) або 17-β естрадіолу в дозі 1 мг/добу (WEST) не зменшувало, а навіть збільшувало кількість інсультів та їхню тяжкість.

T. Pappa та співавт. зіставили рівень естрадіолу у 302 жінок (середній вік — $73,6 \pm 10,6$) року, середня тривалість постменопаузи — $(26,7 \pm 10,6)$

року), у яких розвинувся інсульт, з тяжкістю неврологічного дефіциту на момент госпіталізації та функціональними наслідками через 1 міс спостереження. Результати аналізу виявилися несподіваними: вміст естрадіолу в організмі позитивно корелював з вираженістю неврологічного дефіциту та був предиктором 30-денної летальності або несприятливих функціональних наслідків (ВШ 3,341; 95 % ДІ 1,617—6,902; $p = 0,001$ та ВШ 2,277; 95 % ДІ 1,273—4,074; $p = 0,006$). Однак, як слушно зазначили наукові рецензенти статті B. Manwani та L.D. McCullough, це дослідження має низку недоліків: не визначено зв'язок між рівнем естрадіолу в крові та розміром інфарктного вогнища, не враховано вплив інших біомаркерів інсульту (постінсультна інфекція, призначення препаратів тощо), не визначено рівень усіх ендогенних естрогенів.

Зв'язок між немоторними симптомами та когнітивними розладами у пацієнтів з хворобою Паркінсона, виявлено вперше

Erro R., Santangelo G., Picillo M. et al. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naive PD patients // *J. Neurology.*— 2012.— Vol. 259.— P. 1808—1813.

На сьогоднішній день при обстеженні пацієнтів з хворобою Паркінсона багато уваги приділяють дослідженню «немоторних симптомів». Гіпосмія, депресія, розлади поведінки у фазу швидкого сну (REM-фаза) виявляються вже на ранніх стадіях і нерідко навіть передують розвитку захворювання. Проблема когнітивних розладів при ХП є актуальною, оскільки згідно з даними літератури, у 20—57 % пацієнтів протягом 3—5 років після встановлення діагнозу розвиваються помірні когнітивні розлади. Взаємозв'язок між когнітивними дисфункціями та немоторними симптомами залишається недостатньо вивченим, існують лише поодинокі повідомлення, що свідчать про позитивну асоціацію з депресією, апатією, галюцинаціями, розладами сну, дофамінзамісною терапією.

Італійські вчені на чолі з R. Erro проаналізували зазначені закономірності у групі з 66 пацієнтів

віком менш ніж 70 років з ранніми стадіями ХП (< 2 років від появи симптоматики), відсутністю вогнищевих змін на комп'ютерній/магніторезонансній томограмі головного мозку, яким ніколи не призначали дофамінзамісну терапію. Частота виявлених немоторних симптомів навіть на ранніх стадіях захворювання виявилася дуже високою (95,4 %). Переважала нейропсихіатрична симптоматика (тривожність, втрата інтересу, туга, забудькуватість) та розлади поведінки під час сну (підвищення рухової активності, вокалізація). Помірні когнітивні розлади відзначено у 37,8 % пацієнтів. При проведенні статистичного аналізу позитивний кореляційний зв'язок виявлено між розладами поведінки у фазу швидкого сну та низькими балами при виконанні тестів на перевірку когнітивних функцій. Імовірно, що розлади сну в пацієнтів з ХП — ранній маркер розвитку деменції.

Підготувала К.В. Антоненко

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формування цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методики їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3—5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути ідентичними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома ризичками 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 авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

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

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