

ISSN 1998-4235

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

O. O. Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

№ 4 (29)  
2013

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

Журнал зареєстровано в наукометричних  
системах РІНЦ та Google Scholar

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2013

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

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

# Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

---

## Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

О. К. Напреев (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (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 05.11.2013 р.

### Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

### Дизайн та верстка

В. С. Мамчич  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

### Відповідальний секретар

О. М. Берник

### Літературний редактор

О. Г. Молдованова

### Адреса редакції та видавця

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

### Телефони редакції

(44) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

**E-mail:** journals@vitapol.com.ua,

vitapol@i.com.ua

### Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 1480 від 26.08.2003 р.

Ум. друк. арк. 13,72

Замовлення № 0413N

Наклад — 2270 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 25.11.2013 р.

---

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, 2013    © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2013

Передплатний індекс 96474

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

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

## 7 Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза

Н. П. ВОЛОШИНА, В. В. ВАСИЛОВСКИЙ, Т. В. НЕГРЕБА, И. Л. ЛЕВЧЕНКО, Т. Н. ТКАЧЁВА

*Clinical characteristics of the multiple sclerosis onset of different courses regarding the current prognosis*  
N. P. VOLOSHINA, V. V. VASIOVSKY, T. V. NEGREBA, I. L. LEVCHENKO, T. N. TKACHYOVA

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 14 Прогностическое значение серийных измерений уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 у пациентов с гипертонической болезнью III стадии

А. Е. БЕРЕЗИН, О. А. ЛISOBAЯ

*Prognostic value of serial measurements of vascular endothelial growth factor-1 in patients with essential hypertension stage III*  
A. E. BEREZIN, O. A. LISOVAYA

## 25 Діагностичне значення маркерів запалення при когнітивних розладах у пацієнтів з фібриляцією передсердь

С. М. СТАДНИК

*Diagnostic value of inflammatory markers in cognitive disorders in patients with atrial fibrillation*  
S. N. STADNIK

## 30 Ініціальні результати деконструктивних оклюзій мішкоподібних аневризм головного мозку

Д. В. ЩЕГЛОВ

*An initial results of cerebral aneurysms deconstructive occlusions*  
D. V. SHCHEGLOV

## 36 Перший досвід використання в Україні глибинної мозкової стимуляції при лікуванні хвороби Паркінсона

К. Р. КОСТЮК, А. О. ПОПОВ, Ю. М. МЕДВЕДЕВ,  
Я. П. ЗІНЬКЕВИЧ, М. М. ШЕВЕЛЬОВ, С. М. ДІЧКО*First experience of deep brain stimulation in the treatment of Parkinson disease in Ukraine*  
K. R. KOSTIUK, A. O. POPOV, Yu. M. MEDVEDEV, Ya. P. ZINKEVYCH, M. N. SCHEVELEV, S. N. DICHKO

## 44 Клинико-иммунологические и магнитно-резонансно-томографические признаки активности демиелинизирующего процесса у больных рассеянным склерозом

Т. А. КОБЫСЬ

*Clinical, immunological and magnetic resonance tomography manifestations of demyelinating process activity in multiple sclerosis patients*  
T. O. KOBYC

## 53 Зміни концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від клінічних характеристик захворювання

Л. Б. ОРИНЧАК

*Changes of vitamin D concentration level in the serum of patients with multiple sclerosis according to clinical characteristics of the disease*  
L. B. ORYNCHAK

## 58 Характеристики памяти и внимания у пациентов с болевými пояснично-крестцовыми синдромами на фоне сахарного диабета

Е. В. ТКАЧЕНКО, О. М. КОНОНЕЦ

*Characteristics of memory and attention in patients with lumbosacral pain syndromes against the background of diabetes mellitus*  
O. V. TKACHENKO, O. M. KONONETS

## ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

## 65 Синдром «порожнього» турецького сідла

О. Д. ШУЛЬГА, С. Ю. БОЙКО, Н. О. НЕГРИЧ, Т. В. МЕЛЬНИЧУК, Ю. О. ПАЛАМАРЧУК, Н. Д. СИДОР

*Empty sella syndrome*  
O. D. SHULGA, S. Y. BOYKO, N. O. NEGRYCH, T. V. MELNICHUK, Y. O. PALAMARCHUK, N. D. SYDOR

## 71 Прогноз ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту залежно від механізму його розвитку

Т. В. ТЛУСТОВА

*Prognosis HIV-associated tuberculous meningoencephalitis depending on the mechanisms of development*  
T. V. TLUSTOVA

- 75 Место солей цинка в лечении больных с неврологическими формами гепатоцеребральной дегенерации**  
И. К. ВОЛОШИН-ГАПОНОВ  
*Role of zinc salts in treatment of patients with neurologic forms of hepatocerebral degeneration*  
I. K. VOLOSHIN-GAPONOV
- 82 Восстановительное хирургическое лечение повреждений периферических нервов с использованием прямой длительной электростимуляции**  
В. И. ЦЫМБАЛЮК, И. Б. ТРЕТЯК, Ю. В. ЦЫМБАЛЮК  
*Restorative surgical treatment of peripheral nerve injuries with long-term direct electrical stimulation*  
V. I. TSYMBALIUK, I. B. TRETAYAK, Yu. V. TSYMBALIUK
- 87 Превентивна терапія при розсіяному склерозі**  
Б. А. БУЛЕЦА, Н. І. МИТРОВЦІЙ  
*Preventive therapy in multiple sclerosis*  
B. A. BULETSA, N. I. MYTROVTSIY

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

- 91 Иммуномодуляторы и иммуносупрессанты при рассеянном склерозе: метаанализ группы экспертов**  
G. FILIPPINI, C. DEL GIOVANE, L. VACCHI, R. D'AMICO, C. DI PIETRANTONJ, D. BEECHER, G. SALANTI  
*Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis*  
G. FILIPPINI, C. DEL GIOVANE, L. VACCHI, R. D'AMICO, C. DI PIETRANTONJ, D. BEECHER, G. SALANTI
- 94 Влияние препарата Глиатилин на нейропсихологические и нейрофизиологические показатели при синдроме умеренных когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией**  
Н. Ю. БАЧИНСКАЯ, И. В. ПОКРОВЕНКО, Е. В. ДЕМЧЕНКО, О. О. КОПЧАК, В. А. ХОЛИН  
*Effect of Gliatilin on the neuropsychological and neurophysiological parameters for mild cognitive impairment syndrome in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy*  
N. Yu. BACHINSKAYA, I. V. POKROVENKO, E. V. DEMCHENKO, O. O. KOPCHAK, V. O. KHOLIN
- 103 Фармакотерапия пограничных психических расстройств у детей**  
И. А. СЕМЁНОВА, В. И. ШЕВЕЛЕВА  
*Pharmacotherapy of borderline mental disorders in children*  
I. O. SEMENOVA, V. I. SHEVELEVA

## НАУКОВА ПЕРІОДИКА

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

## З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 112 21-й Світовий неврологічний конгрес (21—26 вересня 2013 року, Відень, Австрія)**  
Підготувала К. В. АНТОНЕНКО  
*XXI World Congress of Neurology (21—26 September, 2013, Vienna, Austria)*  
Prepared by K. V. ANTONENKO

- 115 МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ», ПРИСВЯЧЕНОЇ 110-РІЧЧЮ ЗАСНУВАННЯ КАФЕДРИ НЕВРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМ. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ (КИЇВ, 19—20 ВЕРЕСНЯ 2013 РОКУ)**

*Scientific and practical conference papers with international participation «Modern diagnostics and treatment aspects for nervous system» dedicated to 110 anniversary of Neurology Department Foundation at O. O. Bogomolets National Medical University (Kyiv, 19—20 September, 2013)*

- 117 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Н. П. ВОЛОШИНА, В. В. ВАСИЛОВСКИЙ, Т. В. НЕГРЕБА,  
И. Л. ЛЕВЧЕНКО, Т. Н. ТКАЧЁВА

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

## Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза

**Цель** — провести ретроспективный сравнительный анализ структурно-функциональной организации дебютов рассеянного склероза (РС) с учетом прогноза заболевания при разных типах течения.

**Материалы и методы.** Обследованы 280 больных с разными вариантами текущего прогноза (благоприятного, неблагоприятного, неопределенного) при разных типах течения: 80 — с рецидивирующим (РТ), 140 — с вторично-прогредиентным (ВПТ), 60 — с первично-прогредиентным (ППТ). Учитывали клинические показатели: пол, возраст начала заболевания, факторы риска, предшествующие дебюту, предвестники дебюта, количество синдромов и темпы их формирования в дебюте, длительность и тяжесть дебюта, полноту и продолжительность клинических ремиссий после дебюта (при РТ и ВПТ), наличие и продолжительность этапа стабилизации (при ППТ).

**Результаты.** Установлено, что структура дебютов при разных вариантах прогноза для РТ и ВПТ, несмотря на ряд отличительных особенностей, не имеет существенных различий. Дебют при ППТ, особенно при неблагоприятном прогнозе, в отличие от РТ и ВПТ, носит принципиально иной характер, имеющий важное дифференциально-диагностическое значение.

**Выводы.** Формирование клинических синдромов дебютов происходит по разным программам, в основе которых лежат патогенетические механизмы, строго детерминированные как для типов течения РС, так и для разных вариантов прогноза.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, типы течения, текущий прогноз, дебют.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в изучении патогенеза, клиники и лечения рассеянного склероза (РС) [1, 4—7, 11, 13], своевременная диагностика этого заболевания в дебюте нуждается в совершенствовании [2, 3, 8, 12]. Частые диагностические ошибки, особенно на этапе манифестной симптоматики, негативно сказываются на течении РС и его прогнозе. Задача своевременной диагностики этого заболевания осложняется тем, что до сих пор не решен вопрос о том, в какой мере клиническая и морфологическая гетерогенность РС отражены в структурно-функциональной организации дебютов при разных типах течения РС: рецидивирующем (РТ), вторично-прогредиентном (ВПТ), первично-прогредиентном

(ППТ). Возможно ли на основе изучения клинических особенностей манифестных проявлений заболевания определить не только тип течения, но и прогноз?

**Цель работы** — провести ретроспективный сравнительный анализ структурно-функциональной организации дебютов РС с учетом прогноза заболевания при разных типах течения.

### Материалы и методы

Обследовано 280 больных. Возраст больных с РТ (50 женщин и 30 мужчин) — от 19 до 57 лет (средний возраст — 32,8 года), с ВПТ (98 женщин и 42 мужчины) — от 18 до 64 лет (средний возраст — 45,7 года), с ППТ (30 женщин и 30 мужчин) — от 17 до 64 лет (средний возраст — 40,5 года). Длительность заболевания при РТ составила 4,5—28,0 года (средняя длительность — 7,2 года), при ВПТ — 5,0—35,0 года (средняя длительность — 19,9 года), при

© Н. П. Волошина, В. В. Василевський, Т. В. Негреба,  
І. Л. Левченко, Т. М. Ткачова, 2013

ППТ — 3,5—27,0 года (средняя длительность — 8,2 года). Возраст дебюта при РТ — от 10 до 51 года (средний возраст — 25,9 года), при ВПТ — от 10 до 48 лет (средний возраст — 26,6 года), при ППТ — от 13 до 58 лет (средний возраст — 33,4 года). Таким образом, при ППТ формирование симптомов дебюта происходило в более позднем возрасте.

При характеристике дебюта учитывали следующие показатели: пол, возраст начала заболевания, факторы риска (ФР), предшествующие клинической манифестации дебюта (инфекционный фактор, эмоционально-стрессовые ситуации, черепно-мозговые травмы, физическое переутомление, переохлаждение, отсутствие видимых причин), наличие предвестников дебюта (в виде различных субъективных и, вероятно, объективных динамично переходящих симптомов, возникающих на разных временных этапах, предшествующих клинической манифестации дебюта), количество синдромов дебюта (моносиндромный — 1 синдром, олигосиндромный — 2—3 синдрома, полисиндромный — 4 синдрома и более), темпы формирования неврологической симптоматики (молниеносные — в течение нескольких часов, быстрые — до 7 дней, постепенные — до 1 мес, замедленные — 1 мес и более), длительность дебюта (короткая — до 1 мес, средняя — до 2 мес, длительная — более 2 мес), тяжесть дебюта (легкая, средняя, тяжелая), клинические ремиссии после дебюта (полные, неполные — для РТ и ВПТ), длительность ремиссии после дебюта при РТ и ВПТ (короткая — до 6 мес, средняя — от 6 мес до 5 лет, длительная — свыше 5 лет), наличие этапа стабилизации после дебюта или непосредственное прогрессирование при ППТ [9]. Оценку текущего прогноза, как интегрального показателя при разных типах РС, проводили с учетом степени инвалидизации по шкале EDSS, длительности и особенностей течения заболевания в целом [10] (табл. 1, 2).

### Результаты и обсуждение

Благоприятный прогноз расценивали как вариант доброкачественного РТ с редкими короткими легкими рецидивами, возникающими вслед за полноценной ремиссией после дебюта умеренной продолжительности (не более 5—7 лет), длительных полных клинических ремиссий, с минимальным накоплением неврологического дефицита в течение 7—10 лет, высокой эффективностью патогенетической терапии, включая препараты превентивного ряда и глюкокортикоиды, сохраненной трудоспособностью и отсутствием признаков ближайшей трансформации в ВПТ.

Неблагоприятный прогноз имел место при прогрессирующих типах течения и характеризовался тяжелыми и длительными полисиндромными дебютами (при ВПТ и ППТ) с ранним формированием изолированного или ведущего мозжечково-атактического синдрома, выраженного спастико-паретического синдрома, сфинктерных расстройств,

короткой и неполной ремиссией после дебюта (при ВПТ), отсутствием этапа стабилизации после дебюта (при ППТ), коротким этапом рецидивирования (при ВПТ), быстрым неуклонным прогрессированием с формированием грубого неврологического дефицита, как правило, резистентного к адекватной патогенетической терапии.

Неопределенный прогноз занимает промежуточное положение между благоприятным и неблагоприятным вариантами, встречается при всех ти-

Таблица 1  
Оценка по шкале инвалидизации EDSS с учетом текущего прогноза больных (в %) с разными типами течения РС

EDSS, балл	РТ (n = 80)		ВПТ (n = 140)		ППТ (n = 60)	
	Благоприятный прогноз (n = 50)	Неопределенный прогноз (n = 30)	Неопределенный прогноз (n = 46)	Неблагоприятный прогноз (n = 94)	Неопределенный прогноз (n = 25)	Неблагоприятный прогноз (n = 35)
1,0	22,0 %					
1,5	38,0 %					
2,0	34,0 %					
2,5	6,0 %	46,7 %				
3,0		40,0 %				
3,5		10,0 %	2,2 %			
4,0		3,3 %	15,2 %			
4,5			45,6 %			
5,0			32,6 %		12,0 %	
5,5			4,4 %		12,0 %	
6,0				7,7 %	40,0 %	2,8 %
6,5				25,5 %	36,0 %	25,7 %
7,0				32,9 %		28,6 %
7,5				25,5 %		34,4 %
8,0				5,4 %		2,8 %
8,5				3,2 %		5,7 %

Таблица 2  
Текущий прогноз при разных типах течения РС

Прогноз	РТ (n = 80)	ВПТ (n = 140)	ППТ (n = 60)
Благоприятный	62,5 %	—	—
Неблагоприятный	—	67,2 %	58,3 %
Неопределенный	37,5 %	32,8 %	41,7 %

пах РС и характеризуется значительным полиморфизмом клинических вариантов течения. При РТ неопределенный характер прогноза свидетельствует о вероятной трансформации в ВПТ и характеризуется учащением и утяжелением рецидивов с одновременным укорочением неполных клинических ремиссий, при прогрессивных типах течения — медленным накоплением умеренного неврологического дефицита, частичной сохранностью остаточной трудоспособности под влиянием патогенетической терапии.

При благоприятном прогнозе РТ у большинства больных (60,0%) признаков инвалидизации по шкале EDSS не выявлено, минимальный неврологический дефицит составлял 1,0—1,5 балла; у 40,0% выявлены легкие признаки инвалидизации, не превышающие 2,0—2,5 балла (см. табл. 1). Средняя оценка в этой группе больных — 1,6 балла. При неопределенном прогнозе РТ, наряду с легкими (2,5 балла у 46,7%), отмечены умеренные (3,0—4,0 балла у 53,3%) признаки инвалидизации, в связи с чем средний балл (2,85) был значительно выше по сравнению с благоприятным прогнозом. При неопределенном прогнозе ВПТ неврологический дефицит по шкале EDSS составил от 3,5 до 5,5 балла, причем у подавляющего большинства больных (78,2%) преобладали относительно выраженные признаки инвалидизации (4,5—5,0 балла). Средний балл в этой группе больных — 4,6. Сравнительная оценка лиц с неопределенным прогнозом при ВПТ и ППТ выявила возрастание тяжелой инвалидизации (до 6,0—6,5 балла) у 76,0% больных при ППТ. В этой группе больных средний балл — 6,0. Таким образом, неопределенный прогноз при ВПТ ассоциирован с более доброкачественным течением, то есть при этом типе течения активная патогенетическая терапия с учетом потенциальных резервов организма более эффективна, чем при ППТ. При неблагоприятном прогнозе при двух типах прогрессивного течения существенных различий в степени тяжелой инвалидизации не выявлено (средний балл для ВПТ — 7,02, для ППТ — 7,12).

Наиболее благополучным в прогностическом отношении является РТ, при котором преобладает благоприятный прогноз (см. табл. 2). Неопределенный прогноз, как менее доброкачественный вариант течения, встречается более чем у трети больных с РТ. Неблагоприятный прогноз при этом типе течения отсутствовал.

Ретроспективный анализ клинических показателей дебютов при РТ позволил установить их характерные особенности с учетом текущего прогноза (благоприятного и неопределенного).

#### **Особенности дебютов рассеянного склероза при рецидивирующем течении заболевания**

**Клинические особенности дебютов, характеризующие благоприятный прогноз:** преобладание молодых (62,0% в возрастном диапазоне 21—30

лет) женщин (66,0%) и инфекционного фактора (56,0%), непосредственно предшествующего дебюту; редкие предвестники дебюта (16,0%); преобладание моносиндромных (84,0%), редкость олигосиндромных (16,0%) и отсутствие полисиндромных дебютов; преобладание легких дебютов (82,0%) короткой продолжительности (90,0%); редкость возникновения дебютов средней тяжести (18,0%), отсутствие тяжелых дебютов; преобладание быстрых темпов формирования клинической симптоматики в дебюте (94,0%); преобладание полных (78,0%) и продолжительных (62,0%) клинических ремиссий после дебюта; редкость ремиссий средней продолжительности (30,0%) и особенно коротких (8,0%).

**Клинические особенности дебютов, характеризующие неопределенный прогноз:** преобладание молодых (48,3% в возрастном диапазоне 21—30 лет) женщин (60,0%) и инфекционного фактора (58,6%), непосредственно предшествующего дебюту; возрастание частоты предвестников дебюта (40,0%) по сравнению с благоприятным прогнозом (16,0%); преобладание олигосиндромных дебютов (66,6%); значительное уменьшение количества больных с моносиндромным дебютом (33,4%) по сравнению с благоприятным прогнозом (84,0%); отсутствие полисиндромных дебютов; преобладание легких дебютов (63,3%) средней продолжительности (73,4%); отсутствие тяжелых дебютов; преобладание быстрых (43,4%) и молниеносных (36,6%) темпов формирования клинической симптоматики в дебюте; редкость постепенных (20,0%) и отсутствие замедленных темпов; преобладание неполных (63,4%) и средней продолжительности (46,8%) клинических ремиссий после дебюта над короткими (26,6%) и продолжительными (26,6%).

В результате проведенного анализа выявлены отличительные особенности дебютов для благоприятного и неопределенного прогноза при РТ РС (табл. 3).

При двух типах прогрессивного течения преобладает неблагоприятный прогноз, отсутствует благоприятный и более чем у трети больных прогноз оценивают как неопределенный (см. табл. 2). Последний вариант, в отличие от РТ, свидетельствует об относительно доброкачественном течении прогрессивного процесса, частичной сохранности адаптационных резервов организма и позволяет проводить активные терапевтические мероприятия, целью которых является замедление дальнейшего прогрессирования, улучшение качества жизни и отдаление сроков глубокой инвалидизации.

#### **Особенности дебютов рассеянного склероза при вторично-прогрессивном течении заболевания**

**Клинические особенности дебютов, характеризующие неопределенный прогноз:** преобладание молодых (45,6% в возрастном диапазоне 21—30 лет) женщин (56,5%), инфекционного фак-

Таблиця 3

**Сравнительная характеристика структурно-функциональной организации дебютов РС с учетом текущего прогноза у больных с РТ РС**

Показатель	Благоприятный прогноз (n = 50)	Неопределенный прогноз (n = 30)
Пол и возраст	Преобладают молодые женщины в возрасте от 21 до 30 лет	Преобладают молодые женщины в возрасте от 21 до 30 лет
Факторы риска, предшествующие дебюту	Преобладает инфекционный фактор	Преобладает инфекционный фактор
Предвестники	Редкие	Значительное возрастание частоты предвестников
Количество синдромов	Преобладают моносиндромные дебюты	Преобладают олигосиндромные дебюты
Тяжесть	Преобладают легкие дебюты	Снижение представленности легких и возрастание частоты дебютов средней степени тяжести
Темпы	Преобладают быстрые темпы	Значительное снижение представленности быстрых темпов с одновременным возрастанием частоты молниеносных и постепенных темпов
Длительность	Преобладает короткая длительность	Преобладает средняя длительность
Полнота ремиссии после дебюта	Преобладают полные ремиссии	Преобладают неполные ремиссии
Длительность ремиссии после дебюта	Преобладают длительные ремиссии	Преобладают ремиссии средней продолжительности

тора (45,6 %) и эмоционального стресса (41,3 %) среди ФР, непосредственно предшествующих дебюту; редкость предвестников дебюта (26,1 %), уступающая по частоте неопределенному прогнозу при РТ; преобладание моносиндромных (45,6 %) и олигосиндромных дебютов (43,5 %); редкость полисиндромных дебютов (10,9 %); преобладание легких (43,5 %) и средней тяжести дебютов (41,3 %), которые развиваются преимущественно быстрыми темпами (63,1 %); редкость молниеносных (15,2 %) и постепенных темпов (21,7 %); редкость возникновения тяжелых дебютов (15,2 %); преобладание средних (45,5 %) и коротких (36,9 %) по длительности дебютов над продолжительными (17,6 %); преобладание полных клинических ремиссий после дебюта (78,3 %) разной продолжительности (короткие — 30,4 %, средние — 41,3 %, длительные — 28,3).

**Клинические особенности дебютов, характеризующие неблагоприятный прогноз:** преобладание женщин (76,6 %) юношеского (35,1 % до 20 лет) и молодого (31,9 % в диапазоне 21—30 лет) возраста; отсутствие различий в частоте таких ФР, как инфекционный фактор (29,7 %), эмоциональный стресс (23,4 %), переутомление (25,6 %); редкость предвестников дебюта (26,1 %); преобладание моносиндромных (47,8 %) и олигосиндромных (39,4 %) дебютов; редкость полисиндромных (12,8 %) тяжелых, (11,8 %) дебютов; преобладание легких (57,4 %) дебютов, для которых характерны преимущественно быстрые темпы развития (50,0 %); низкая частота встречаемости молниеносных (17,0 %), постепенных (18,1 %) и замедленных темпов (14,9 %); преобладание длительных (42,5 %) и коротких (32,2 %) дебютов над дебютами средней

продолжительности (21,3 %); отсутствие достоверных различий между частотой полных (45,7 %) и неполных (54,3 %) клинических ремиссий после дебюта; преобладание продолжительных ремиссий после дебюта (46,8 %) над короткими (29,8 %) и средней продолжительности (23,4 %).

Сравнительная оценка клинических особенностей дебютов с разными вариантами прогноза при ВПТ представлена в табл. 4.

**Особенности дебютов рассеянного склероза при первично-прогредиентном течении заболевания**

**Клинические особенности дебютов, характеризующие неопределенный прогноз:** редкость возникновения дебютов в возрасте до 20 лет (8,0 %) при отсутствии достоверных различий в развитии манифестации клинической симптоматики между группами пациентов в возрастных диапазонах 21—30 лет (28,0 %), 31—40 лет (36,0 %), свыше 40 лет (28,0 %); тенденция к преобладанию лиц женского пола (56,0 %); преобладание больных, не способных указать причину манифестных проявлений в дебютах (44,0 %), в отличие от таких ФР, как инфекционный фактор (16,0 %), эмоциональный стресс (20,0 %), переутомление (16,0 %); умеренная частота предвестников дебюта (32,0 %); преобладание олигосиндромных дебютов (60,0 %) над моносиндромными (24,0 %) и полисиндромными (16,0 %); преобладание дебютов средней степени тяжести (64,0 %) над легкими (28,0 %) и тяжелыми (8,0 %); преобладание замедленных (44,0 %) и постепенных (32,0 %) темпов формирования клинической симптоматики в дебютах над молниеносными (8,0 %) и быстрыми (16,0 %) темпами; преоб-

Т а б л и ц а 4  
**Различия в структурно-функциональной организации дебютов РС с учетом текущего прогноза у больных с ВПТ РС**

Показатель	Неопределенный прогноз (n = 46)	Неблагоприятный прогноз (n = 94)
Пол и возраст	Преобладают молодые женщины в возрасте от 21 до 30 лет	Возрастает число лиц женского пола в юношеском возрасте (до 20 лет); тенденция к снижению представленности больных молодого возраста (от 21 до 30 лет)
Факторы риска, предшествующие дебюту	Преобладают такие ФР, как инфекции и эмоциональный стресс	Снижается представленность инфекционного фактора и эмоционального стресса
Предвестники	Редкие	Редкие
Количество синдромов	Преобладают моно- и олигосиндромные дебюты	Преобладают моно- и олигосиндромные дебюты
Тяжесть	Преобладают легкие и средней тяжести дебюты	Преобладают легкие дебюты
Темпы	Преобладают быстрые темпы	Преобладают быстрые темпы
Длительность	Преобладают дебюты средней продолжительности	Возрастает частота длительных дебютов
Полнота ремиссии после дебюта	Преобладают полные ремиссии	Возрастает частота неполных и снижается частота полных ремиссий
Длительность ремиссии после дебюта	Отсутствуют достоверные различия в количестве больных с короткой, средней и длительной ремиссией	Преобладают длительные ремиссии; снижается частота ремиссий средней продолжительности

ладание длительных дебютов (64,0 %) над короткими (4,0 %) и средней продолжительности (12,0 %); появление группы больных с дебютами неопределенной продолжительности (16,0 %), связанной с дальнейшим прогрессированием непосредственно после дебюта; значительное преобладание больных, у которых первичное прогрессирование (ПП) следует после этапа стабилизации, наступившего вслед за дебютом (75,0 %).

**Клинические особенности дебютов, характеризующие неблагоприятный прогноз:** значительное преобладание больных в возрасте свыше 40 лет (48,6 %) по сравнению с возрастными подгруппами до 20 лет (11,4 %), 21—30 лет (11,4 %), 31—40 лет (28,6 %); тенденция к преобладанию лиц мужского пола (54,3 %); преобладание такого фактора, как «отсутствие видимой причины» (34,4 %) среди ФР, непосредственно предшествующих дебюту, включая инфекции (17,1 %), эмоциональный стресс (20,0 %), черепно-мозговую травму (2,8 %), переутомление (25,7 %); рост числа больных, имеющих предвестники дебюта (40,0 %); преобладание олигосиндромных дебютов (45,7 %) над моносиндромными (31,4 %) и полисиндромными (22,9 %); преобладание дебютов средней тяжести (42,8 %) над легкими и тяжелыми дебютами (по 28,6 %); значительное преобладание замедленных темпов формирования неврологической симптоматики в дебютах (94,3 %); отсутствие молниеносных и быстрых темпов; значительное преобладание дебютов неопределенной продолжительности (88,6 %), непосредственно переходящих в прогрессирование, ми-

нуя этап стабилизации; редкость продолжительных дебютов (11,4 %); отсутствие дебютов короткой и умеренной продолжительности; значительное преобладание больных, у которых ПП следует непосредственно после дебюта (87,5 %), минуя этап стабилизации.

Сравнительная оценка клинических особенностей дебютов с учетом текущего прогноза при ППТ представлена в табл. 5.

Таким образом, в рамках каждого из типов течения (РТ, ВПТ и ППТ) выделены дифференциально-диагностические различия в структурно-функциональной организации дебютов, в зависимости от текущего прогноза (соотношение полов, возраст, ФР, предшествующие дебюту, предвестники дебюта, его продолжительность, тяжесть, темпы развития, длительность и полнота ремиссий после дебюта (при РТ и ВПТ), наличие этапа стабилизации после дебюта (при ППТ).

При РТ благоприятный прогноз характеризуется преобладанием молодых женщин, редкими предвестниками и частыми инфекциями среди ФР, непосредственно предшествующими дебюту, быстрым развитием короткого моносиндромного дебюта с переходом в полную и продолжительную клиническую ремиссию. Неопределенный прогноз отличается от благоприятного значительным возрастанием частоты предвестников, преобладанием олигосиндромных дебютов средней степени тяжести и средней продолжительности, преимущественным развитием манифестной клинической симптоматики, молниеносными или быстрыми темпами с

Таблиця 5  
**Различия в структурно-функциональной организации дебютов РС с учетом текущего прогноза у больных с ППТ РС**

Показатель	Неопределенный прогноз (n = 25)	Неблагоприятный прогноз (n = 35)
Пол и возраст	Преобладание женщин при достоверном отсутствии различий в возрастных подгруппах: 21—30 и 31—40 лет	Преобладают лица мужского пола старше 40 лет
Факторы риска, предшествующие дебюту	Преобладает ФР «отсутствие видимой причины»	Преобладает ФР «отсутствие видимой причины»
Количество синдромов	Преобладают олигосиндромные дебюты	Возрастает число больных с полисиндромными дебютами
Тяжесть	Преобладают дебюты средней тяжести	Возрастает число больных с тяжелыми дебютами
Темпы	Преобладают дебюты с постепенными и замедленными темпами	Значительно преобладают замедленные темпы
Длительность	Значительное преобладание длительных дебютов; появление группы больных с дебютами неопределенной длительности, связанной с дальнейшим непосредственным прогрессированием	Значительно возрастает число больных с неопределенной продолжительностью дебюта
Путь формирования ПП	Значительное преобладание ПП после этапа стабилизации, непосредственно следующего за дебютом	Значительное преобладание ПП непосредственно после дебюта, минуя этап стабилизации

выходом из дебюта в неполные клинические ремиссии средней продолжительности.

При ВПТ неопределенный прогноз характеризуется преобладанием молодых женщин, у которых дебютам предшествуют редкие предвестники и такие ФР, как инфекции и эмоциональный стресс, преобладает средняя по продолжительности моно- и олигосиндромная симптоматика, развивающаяся преимущественно быстрыми темпами с выходом в полные клинические ремиссии разной продолжительности. При неблагоприятном прогнозе ВПТ так же, как и при неопределенном, преобладают молодые женщины, редкие предвестники, легкие моно- и олигосиндромные дебюты, развивающиеся преимущественно быстрыми темпами. По сравнению с неопределенным при неблагоприятном прогнозе возрастает число лиц женского пола в юношеском возрасте, снижается представленность таких ФР, как инфекции и эмоциональный стресс, возрастает частота длительных дебютов и длительных неполных клинических ремиссий после дебюта.

При ППТ неопределенный прогноз характеризуется увеличением возрастного диапазона за счет лиц женского пола, преобладанием такого ФР, как «отсутствие видимой причины», предшествующего клинической манифестации, олигосиндромными длительными дебютами средней степени тяжести, развивающимися постепенными и замедленными темпами, преимущественным формированием ПП после этапа стабилизации, непосредственно следующего за дебютом. Неблагоприятный прогноз при ППТ характеризуется преобладанием лиц муж-

ского пола старше 40 лет, возрастанием числа больных с полисиндромными тяжелыми дебютами, развивающимися замедленными темпами, с неопределенной продолжительностью, обусловленной началом ПП непосредственно после дебюта, минуя этап стабилизации.

Таким образом, различия в структурно-функциональной организации дебютов при РТ и ВПТ, несмотря на ряд отличительных особенностей, не носят принципиального характера. Это свидетельствует о близости, но не об идентичности патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования начальных этапов РС при этих типах течения. Дебют при ППТ, особенно при неблагоприятном прогнозе, в отличие от РТ и ВПТ, носит принципиально иной характер, имеющий важное дифференциально-диагностическое значение.

### Выводы

Формирование клинических синдромов дебютов при РС происходит по разным вероятностным программам, в основе которых лежат патогенетические механизмы, строго детерминированные как для разных типов течения, так и для разных вариантов прогноза.

Результаты исследования представляют большой теоретический и практический интерес и нуждаются в дальнейшем изучении. Они позволяют разработать не только дифференциально-диагностические (с учетом типа течения), но и прогностические критерии для ранних этапов демиелинизирующего процесса.

## Литература

1. Бархатова В. П., Завалишин И. А., Байдина Е. В. Патофизиология демиелинизирующего процесса // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 7. — С. 53—58.
2. Блажей В. Ю., Дзюба А. Н. Клиника дебюта рассеянного склероза в Луганской области // Укр. мед. альманах. — 2002. — Т. 5, № 6. — С. 15—16.
3. Брикман А. М. О клинической характеристике и диагностических критериях дебюта рассеянного склероза // Журн. невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 1984. — № 2. — С. 189—193.
4. Волошин П. В., Волошина Н. П., Негреба Т. В. и др. Современные аспекты рассеянного склероза: патогенез, особенности течения в Украине, диагностика, стандарты патогенетической терапии // Нейрон-ревю (журн. клин. нейронаук). — 2007. — № 3. — С. 4—26.
5. Гусев Е. И., Бойко А. Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Журн. неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2007. — № 4. — С. 4—13.
6. Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М., 2004. — 526 с.
7. Завалишин И. А., Захарова М. Н., Пересадова А. В. и др. Прогредивное течение рассеянного склероза // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 2. — С. 26—31.
8. Негреба Т. В. Клиническая характеристика дебюта при разных типах течения рассеянного склероза // Укр. вісн. психоневрол. — 2003. — Т. 11, вип. 2(35). — С. 34—36.
9. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу (збірка анкет). Авторське свідоцтво про реєстрацію права на твір № 8675 від 31.10.2003 р.
10. Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза // Укр. вісн. психоневрол. — 2006. — Т. 14, вип. 1 (46). — С. 44—46.
11. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. К. Полмана, Р. Холфельда; пер. с англ. Н. А. Тотолян. — СПб.: Политехника, 2001. — 422 с.
12. Сорокин Ю. Н. Особенности дебюта и клинической картины рассеянного склероза у больных жителей Луганской области // Укр. мед. альманах. — 2010. — Т. 13, № 1. — С. 140—143.
13. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2002. — Vol. 104 (3). — P. 168—171.

Н. П. ВОЛОШИНА, В. В. ВАСИЛОВСЬКИЙ, Т. В. НЕГРЕБА, І. Л. ЛЕВЧЕНКО, Т. М. ТКАЧОВА  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

## Клінічна характеристика дебютів розсіяного склерозу за різних типів перебігу з урахуванням поточного прогнозу

**Мета** — провести ретроспективний порівняльний аналіз структурно-функціональної організації дебютів розсіяного склерозу (РС) з урахуванням прогнозу захворювання за різних типів перебігу.

**Матеріали і методи.** Обстежено 280 хворих з різними варіантами поточного прогнозу (сприятливого, несприятливого, невизначеного) за різних типів перебігу: 8 — з рецидивним (РП), 140 — з вторинно-прогресивним (ВПП), 60 — з первинно-прогресивним (ППП). Ураховували клінічні показники: стать, вік початку захворювання, чинники ризику, які передують дебюту, передвісники дебюту, кількість синдромів та темпи їх формування в дебюті, тривалість і тяжкість дебюту, повноту та тривалість клінічних ремісій після дебюту (при РП і ВПП), наявність і тривалість етапу стабілізації (при ППП).

**Результати.** Установлено, що структура дебютів за різних варіантів прогнозу для РП і ВПП, незважаючи на низку особливостей, не має істотних відмінностей. У дебюту при ППП, особливо за несприятливого прогнозу, на відміну від РП і ВПП — принципово інший характер, що має важливе диференційно-діагностичне значення.

**Висновки.** Формування клінічних синдромів дебютів здійснюється за різними програмами, в основі яких лежать різні патогенетичні механізми, суворо детерміновані як для різних типів перебігу РС, так і для різних варіантів прогнозу.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, типи перебігу, поточний прогноз, дебют.

N. P. VOLOSHINA, V. V. VASIOVSKY, T. V. NEGREBA, I. L. LEVCHENKO, T. N. TKACHYOVA  
SI «The Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Clinical characteristics of the multiple sclerosis onset of different courses regarding the current prognosis

**Objective** — to conduct the comparative retrospective analysis of structural and functional organization of multiple sclerosis (MS) onset regarding its prognosis for different courses.

**Methods and subjects.** 280 MS patients with different variants of the current prognosis (favorable, unfavorable and uncertain) in different course of the disease: relapsing-remitting (RR-MS) — 80 patients, secondary progressive (SP-MS) — 140 patients, and primary progressive (PP-MS) — 60 patients were examined. The following clinical indexes were considered: sex, age at the disease beginning, risk factors preceded the disease onset, the disease onset precursors, number of the clinical syndromes and their rate of the formation in the disease beginning, duration and severity of the disease onset, fullness and duration of clinical remissions after the disease beginning (on the RR-MS and SP-MS), presence and duration of stabilization stage (on PP-MS).

**Results.** The results of the investigations revealed that the structure of MS onset for RR-MS and SP-MS, despite of distinguish peculiarities, had no significant differences. The beginning of PP-MS, especially for unfavorable prognosis, had principally different characteristics, which evidenced important differential-diagnostic value.

**Conclusions.** The clinical syndromes of MS onset develop upon different programs, based on different pathogenesis mechanisms, strictly determined both for the different MS courses and different variants of prognosis.

**Key words:** multiple sclerosis, disease courses, current prognosis, beginning of disease.

А. Е. БЕРЕЗИН<sup>1</sup>, О. А. ЛISOVAЯ<sup>2</sup><sup>1</sup>Запорожский государственный  
медицинский университет<sup>2</sup>КП «6-я городская больница», Запорожье

## Прогностическое значение серийных измерений уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 у пациентов с гипертонической болезнью III стадии

**Цель** — изучить предсказывающую ценность серийных измерений уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 (VEGF-1) для наступления повторных сердечно-сосудистых событий у больных гипертонической болезнью III стадии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 102 пациента с гипертонической болезнью III стадии, артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести через 3 нед после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Период наблюдения составил 12 мес с 3-месячными интервалами. Уровень циркулирующего VEGF-1 оценивали в начале исследования и через 6 мес наблюдения. Клиническое интервью проводили каждые 3 мес в течение 1 года после получения образцов крови. В качестве клинических точек учитывали все сердечно-сосудистые исходы: повторный инсульт или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца, внезапная смерть, сахарный диабет, сердечно-сосудистые события, включая хроническую сердечную недостаточность и потребность в госпитализации по этим причинам.

**Результаты.** Анализ полученных данных выявил, что нарастание концентрации VEGF-1 на протяжении 6 мес после перенесенного мозгового ишемического инсульта ассоциируется с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами с отсутствием прироста уровня циркулирующего VEGF-1. Корректированное отношение шансов возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий для пациентов с гипертонической болезнью III стадии при инициальном уровне VEGF-1 более 403,57 пг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последнего составляет 4,11 (95% доверительный интервал — 2,66—7,28;  $p = 0,001$ ), а при увеличении концентрации VEGF-1 через 6 мес наблюдения более 450,15 пг/мл по сравнению с более низкими его концентрациями отношение шансов повышается до 5,46 (95% доверительный интервал — 3,12—7,90;  $p = 0,001$ ).

**Выводы.** Уровень циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 является независимым предиктором возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых исходов у больных гипертонической болезнью III стадии в течение первого года после мозгового ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** сосудистый эндотелиальный фактор роста 1, гипертоническая болезнь III стадии, ишемический инсульт, серийные измерения, клинические исходы, прогноз.

Потребность в биомаркерной диагностике мозговых инсультов возникла после того, как появились доказательства недостаточной чувстви-

тельности, специфичности и положительной предсказывающей ценности большинства рутинно используемых процедур визуализации в ранние часы после манифестации события. В последующем оказалось, что изменения содержания некоторых био-

© О. Е. Березин, О. О. Лисова, 2013

логических маркеров, отражающих патогенетическую эволюцию мозгового инсульта, позволяют повысить точность оценки вероятности наступления неблагоприятных клинических исходов и частоту встречаемости вторичных конечных точек (например, геморрагическую трансформацию при ишемическом инсульте или после выполнения процедуры тромболиза), а также стратифицировать больных в группы риска возникновения повторных атеротромботических событий. Формирование мозгового ишемического инсульта сопряжено с возникновением локального и системного воспалительного ответа, в значительной мере опосредующего тяжесть глионейронального повреждения, дисфункции эндотелия, а также нарушения механических качеств покрышки атеромы и структуры липидного ядра [4, 19]. Все это играет важную роль в возникновении повторных атеротромботических событий, в том числе и в иных сосудистых бассейнах [6].

Несмотря на значительное количество исследований, демонстрирующих непосредственную взаимосвязь между содержанием некоторых провоспалительных цитокинов и сердечно-сосудистым риском, у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших мозговой ишемический инсульт, роль низкоинтенсивной провоспалительной активации в отношении модуляции отсроченных клинических событий остается противоречивой [3, 14, 29]. Предполагают, что провоспалительные цитокины способны модулировать активность эндотелиоцитов посредством индукции синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста 1 (vascular endothelial growth factor — VEGF) [7, 18]. Последний представляет собой гетеродимер гликопротеиновой природы, синтезируемый широким спектром клеток, и является представителем суперсемейства эндотелиальных факторов роста с выраженными ангиопоэтическими качествами [7].

Свой биологический эффект VEGF реализуют посредством связывания с рецепторами тирозинкиназ на поверхности эндотелиоцитов, стимулируя клеточный рост, пролиферацию и миграцию, что в итоге способствует неоангиогенезу и изменению проницаемости сосудистой стенки [24, 27]. Установлено, что VEGF-1, являясь лигандом для  $\alpha_5/\beta_1$ -интегрина, может активировать миграцию моноцитов и эндотелиоцитов, потенцируя воспалительный ответ и вазодилатацию [15, 18]. При этом паракринная регуляция активности VEGF-1 посредством связывания последнего со специфическими солубилизованными рецепторами имеет большое значение для модулирования всего процесса в целом [25].

В некоторых ранних исследованиях установлено, что многие маркеры дисфункции эндотелия, включая VEGF-1, и индикаторы провоспалительной активации не обладают предсказующей ценностью для наступления неблагоприятных клинических событий в когортах лиц с исходно низким

или умеренным сердечно-сосудистым риском [12, 21]. Напротив, для больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском подобная ассоциация установлена [21, 22]. В то же время, предсказующая ценность серийных измерений VEGF-1 для рекуррентных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии не установлена.

В ряде ранее проведенных исследований предикторный потенциал VEGF-1 не был установлен для пиковых концентраций последнего в когорте больных с документированным атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы и шеи и мозговым инсультом в анамнезе [12], хотя теоретические предпосылки для подобной гипотезы выглядят привлекательно [32]. В частности, установлено, что высвобождение VEGF-1 вследствие фокальной церебральной ишемии, с одной стороны, опосредует реализацию нейропротективных влияний, способствует неоангиогенезу и нейрогенезу [10, 26], а с другой — индуцирует постишемическое нейрососудистое ремоделирование [11]. Последнее, вероятно, лежит в основе прогрессирующего нарушения пространственной перисосудистой нейроцитоархитектоники, расширения зоны пенумбры и усугубления церебральной ишемии [13]. Поскольку ангиопоэтический эффект VEGF-1 носит системный характер, то можно предположить, что неоваскуляризация в области «угрожаемой» атеромы будет способствовать прогрессирующему нарушению механических качеств покрышки, формированию феномена «усталости» покрышки, дисфункции эндотелия, что в конечном итоге приводит к атеротромбозу в соответствующем сосудистом бассейне [28]. Таким образом, у пациентов, перенесших мозговой инсульт, немедленные эффекты VEGF-1, вероятно, носят адаптивный характер, тогда как отсроченные могут ассоциироваться с возникновением неблагоприятных клинических событий, опосредованных в частности атеротромбозом [8, 31].

**Цель работы** — изучить предсказующую ценность серийных измерений уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 для наступления повторных сердечно-сосудистых событий у больных гипертонической болезнью III стадии.

### Материалы и методы

В исследование включено 102 пациента с гипертонической болезнью III стадии, артериальной гипертензией (АГ) легкой и умеренной степени тяжести через 3 недели после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Инициальную тяжесть мозгового инсульта верифицировали с помощью шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [16]. Тип ишемического инсульта классифицировали на основании критериев TOAST [1]. Функциональную способность пациентов оцени-

вали с помощью шкалы Бартел [5] и модифицированной шкалы Рэнкина [9]. Функциональные исходы были оценены при поступлении пациента в стационар и через 3 недели лечения до включения в исследование. Всем пациентам выполняли контрастную спиральную компьютерную томографию на аппарате Somatom Spirit (Siemens, Германия) по традиционной методике с использованием неионного контраста Omnipak (Amersham Health, Ирландия).

Критериями включения пациентов в исследование были мягкая или умеренная АГ, перенесенный ишемический инсульта не ранее 21 суток до включения в исследование, синусовый ритм на ЭКГ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: инфаркт миокарда с зубцом Q или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), тяжелая или неконтролируемая АГ, симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность (СН) III—IV ФК, фракция выброса левого желудочка менее 39%, декомпенсированный сахарный диабет, необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> и менее 15 кг/м<sup>2</sup>, инфекционные заболевания в течение 3 недель до момента скринирования пациента, перенесенный геморрагический мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев до включения в исследование, критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии, требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования или ангиопластики, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/(мин · м<sup>2</sup>), а также другие состояния, которые, по мнению исследователей, затрудняли участие больного в исследовании.

Образцы крови для последующего определения уровней VEGF-1 и высокочувствительного С-реактивного протеина (С-РП) отбирали в утренние часы (7:00—8:00), в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 15 мин. После этого плазму крови немедленно замораживали, а затем хранили при температуре не выше -35 °С. Содержание VEGF-1 было измерено методом ELISA в начале исследования и через 6 мес наблюдения с использованием коммерческих лабораторных наборов Bioscience (США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание высокочувствительного С-РП было измерено с помощью нефелометрической техники на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония).

#### *Верификация сердечно-сосудистых событий*

Для верификации клинически значимых сердечно-сосудистых событий использовали метод интервью с интервалом 1 месяц, а также ревьюирование доступной медицинской документации на протяжении 1 года наблюдения. В качестве клинических точек учитывали все сердечно-сосудистые исходы (повторный инсульт или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца (ИБС), внезапная смерть, сахарный диабет, сердечно-сосудистые события, включая хроническую сердечную недостаточность и потребность в госпитализации по этим причинам). Впервые возникшие случаи ИБС, сосудистых событий, СН, а также сахарного диабета верифицировали с учетом действующих клинических соглашений [2, 23, 30]. Все данные о возникших сердечно-сосудистых событиях представляли как кумулятивные.

Дизайн исследования: открытое, когортное проспективное испытание.

После подписания информированного согласия всем пациентам проведены общеклиническое исследование, оценка неврологической симптоматики и сосудистых факторов риска, тяжести АГ, выполнены ЭКГ, эхокардиография, МСКТ, а также осуществлено взятие образцов крови.

*Этические принципы.* Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

#### *Статистическая обработка результатов*

Полученные данные анализировали с использованием программы SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc., США). Все данные были представлены в виде среднего значения (M), 95% доверительного интервала (ДИ), медианы (Me), а также квартилей, межквартильного интервала (МКИ) или перцентилей. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро—Уилка. В зависимости от типа распределений анализируемых показателей использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна—Уитни. При проведении парных сравнений показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Для сравнения двух показателей в лонгитуде использовали метод ANOVA. Для анализа таблиц сопряженности 2 × 2 при сравнении категоризированных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера или  $\chi^2$  тест. Потенциальные факторы (возраст, пол,

тип інсульта, індекси по шкалам Бартел і Рэнкіна, латералізація поразення, тяжкість АГ, судинні фактори ризику, наявність сахарного діабета, гіперліпідемія, рівень високочувствительного С-РП і VEGF-1), які могли б асоціюватися з настанням кумулятивних клінічних подій, були ідентифіковані з допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA). В наступному в мультиваріантній пропорціональній моделі Кокса були верифіковані предиктори серцево-судинних подій на протязі 1 року спостереження. З допомогою ROC (Receive operation curve) аналізу були встановлені концентрації VEGF-1 з найбільш оптимальною передбачуваною цінністю для кумулятивної клінічної точки. Криві виживаємості Каплана — Мейера були побудовані для груп пацієнтів з різними концентраціями судинного ендотеліального фактора росту 1. Різниця вважалася достовірною при значеннях  $p < 0,05$ .

### Результати і обговорення

Обща характеристика пацієнтів, прийнявши участь в дослідженні, представлена в таблиці. Всі хворі (78 осіб з м'якою АГ і 24 — з умереною АГ) мали контролюваний рівень АД (менше 140/90 мм рт. ст.) при включенні в дослідження. Разом з тим, в 45,1% випадків була верифікована гіперліпідемія, 42,2% пацієнтів мали приверженість до куріння, а у 14,7% хворих діагноз сахарного діабета 2 типу був встановлений до госпіталізації. Атеротромботичний тип мозгового ішемічного інсульту був встановлений в 2% випадків. Лакунарний і кардіоемболічний типи інсультів зустрічалися у 86,3% і 11,7% обстежених осіб. Правостороння, лівостороння і двустороння локалізація осередку інфаркту мозку була верифікована в 63,7; 34,3 і 2% випадків відповідно. Індекс NIHSS при госпіталізації і через 3 тижні після виникнення інсульту становив 10 (міжквартильний інтервал [МКІ] 7—18) і 5 (МКІ 3—9) відповідно. Значення індексу Бартел і Рэнкіна при госпіталізації і через 3 тижні після виникнення інсульту становили 65 (МКІ 40—85) і 4 (МКІ 2—4), а також 75 (МКІ 55—90) і 4 (МКІ 2—5) відповідно.

Содержання загального ХС і ХС ЛПНП становило 5,28 ммоль/л (95% ДІ 3,82—6,74 ммоль/л) і 3,26 ммоль/л (95% ДІ 2,14—4,38 ммоль/л) відповідно. Целеві рівні ХС ЛПНП менше 1,8 ммоль/л і менше 2,5 ммоль/л були досягнуті у 23 (22,5%) і 33 (32,4%) пацієнтів к моменту включення їх в дослідження.

До моменту госпіталізації статини (аторвастатин в 56 випадках і симвастатин в 15 випадках) отримували 71 (69,6%) пацієнт. Медіана добової дози для аторвастатину становила 30 мг (МКІ 20—60 мг), для симвастатину — 20 мг (МКІ 10—40 мг) відповідно. Після госпіталізації па-

цієнтів з верифікованим діагнозом мозгового ішемічного інсульту статини не відміняли. К моменту включення хворих в дослідження 82 (80,4%) з них отримували статини (переважно аторвастатин) в дозах, еквівалентних 40 мг/сут (МКІ 20—80 мг/сут) аторвастатину. Крім того, всім пацієнтам була призначена адекватна терапія з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокувальників повільних кальцієвих каналів, антиагрегантів. В день включення в дослідження всі обрані пацієнти були гемодинамічно стабільними, не мали жодних кардіо- і церебросудинних подій, настання яких після дати виникнення мозгового інсульту.

Аналіз отриманих даних показав, що після підписання інформованого згоди на протязі всього періоду спостереження було зареєстровано 57 серцево-судинних подій, серед яких 4 смертельні наслідки (2 фатальні інсульту і 2 фатальні інфаркту міокарду), 6 клінічно значимих епізодів аритмії (фібриляції передсердь), 17 вперше виявлених випадків ІБС (стенокардія напруження низьких функціональних класів), 9 повторних інсультів (5 лакунарних і 2 кардіоемболічних), 10 нових випадків сахарного діабета 2 типу, 4 вперше виниклих випадків хронічної серцевої недостатності і 7 повторних госпіталізацій внаслідок серцево-судинних причин.

Обидві групи хворих з АГ (з верифікованими серцево-судинними подіями і без них при річному спостереженні) суттєво не відрізнялися за демографічними показателями, тяжкості АГ, індексу маси тіла, локалізації осередку інфаркту мозку, типу мозгового інсульту, а також тяжкості останнього, оціненого за шкалами NIHSS, Бартел і Рэнкіна. Такі додаткові фактори серцево-судинного ризику, як приверженість до куріння, гіперліпідемія, концентрація креатиніну, абсолютне вміст ХС ЛПНП і глюкози натощак, в обох групах пацієнтів з АГ III стадії продемонстрували рівнозначну значимість. Разом з тим, у хворих з верифікованими серцево-судинними наслідками на протязі одного року спостереження концентрація високочувствительного С-РП, загального холестерину, а також частота зустрічальності в анамнезі сахарного діабета 2 типу були достовірно вище, ніж у осіб без рекурентних серцево-судинних подій. В цілому, в обох групах пацієнтів не відзначено статистично значимих відмінностей в характері проводимої терапії. Виключення становлять частота призначення статинів на догоспітальному етапі і відмінностей від ацетилсаліцилової кислоти антиагрегантів в перші 3 тижні лікування. Клінічне значення, ймовірно, може мати достовірно нижчий рівень використання статинів на догоспітальному етапі у осіб

Т а б л и ц а  
Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Пациенты с ССС (n = 55)	Пациенты без ССС (n = 47)	Все пациенты (n = 102)
Возраст, годы (95 % ДИ)	57,2 (56—69)	58,5 (55—66)	58,38 (54—72)
Мужской пол	34 (61,8 %)	33 (70,2 %)	67 (65,7 %)
Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	185,20 ± 2,77	190,10 ± 2,33	189,60 ± 2,91
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	103,10 ± 1,25	103,50 ± 1,19	103,20 ± 1,28
Систолическое АД при включении в исследование, мм рт. ст.	137,90 ± 1,82	139,10 ± 1,32	137,90 ± 1,82
Диастолическое АД при включении в исследование, мм рт. ст.	80,10 ± 1,02	81,20 ± 0,47	80,30 ± 1,06
Мягкая АГ	44 (80,0 %)	34 (72,3 %)	78 (76,5 %)
Умеренная АГ	11 (20,0 %)	13 (27,7 %)	24 (23,5 %)
Левосторонняя локализация зоны инфаркта	18 (32,7 %)	17 (36,2 %)	35 (34,3 %)
Правосторонняя локализация зоны инфаркта	34 (61,2 %)	31 (66,0 %)	65 (63,7 %)
Двухсторонняя локализация зоны инфаркта	1 (1,8 %)	1 (2,1 %)	2 (2 %)
Атеротромботический инсульт	2 (3,6 %)	0 (0 %)	2 (2 %)
Лакунарный инсульт	46 (83,6 %)	42 (89,4 %)	88 (86,3 %)
Кардиоэмболический инсульт	5 (9,1 %)	7 (14,9 %)	12 (11,7 %)
Индекс NIHSS, Ме (МКИ)	10 (7—15)	11 (8—16)	10 (7—18)
Индекс Бартел, Ме (МКИ)	64 (42—80)	65 (45—82)	65 (40—85)
Индекс Рэнкина, Ме (МКИ)	4 (2—4)	4 (2—5)	4 (2—5)
Приверженность к курению	24 (43,6 %)	19 (40,4 %)	43 (42,2 %)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,90 ± 3,12	23,90 ± 2,07	24,80 ± 3,45
Гиперлипидемия	22 (40,0 %)	24 (51,1 %)	46 (45,1 %)
Сахарный диабет 2 типа	6 (10,9 %)	9 (19,1 %)*	15 (14,7 %)
Высокочувствительный С-РП, мг/л (95 % ДИ)	4,47 (3,60—5,80)	7,24 (4,43—10,21)*	5,91 (2,90—10,55)
Креатинин, мкмоль/л (95 % ДИ)	87,1 (67,1—100,3)	99,5 (72,0—122,0)	96,8 (61—138)
Триглицериды, ммоль/л (95 % ДИ)	1,56 (0,94—2,16)	1,57 (0,92—2,20)	1,57 (0,92—2,22)
Общий ХС, ммоль/л (95 % ДИ)	5,02 (3,90—5,88)	5,33 (4,35—6,23)*	5,28 (3,82—6,74)
ХС ЛПНП, ммоль/л (95 % ДИ)	3,14 (2,19—4,22)	3,42 (2,16—4,30)	3,26 (2,14—4,38)
Глюкоза натощак, ммоль/л (95 % ДИ)	5,32 (4,30—6,10)	5,70 (4,72—6,82)	5,61 (4,23—6,99)
ИАПФ при включении в исследование	54 (98,2 %)	47 (100 %)	101 (99 %)
Ацетилсалициловая кислота до поступления в стационар	48 (87,3 %)	39 (83,0 %)	87 (85,3 %)
Ацетилсалициловая кислота при включении в исследование	48 (87,3 %)	43 (91,5 %)	91 (89,2 %)
Другие антиагреганты при включении в исследование	7 (12,7 %)	4 (8,5 %)*	11 (10,9 %)
Бета-адреноблокаторы при включении в исследование	28 (50,9 %)	26 (55,3 %)	54 (52,9 %)
Диуретики при включении в исследование	43 (78,2 %)	35 (74,5 %)	77 (75,5 %)
Статины до поступления в стационар	40 (72,7 %)	31 (66,0 %)*	71 (69,6 %)
Статины при включении в исследование	44 (80,0 %)	38 (80,9 %)	82 (80,4 %)
Блокаторы медленных кальциевых каналов при включении в исследование	43 (78,2 %)	35 (74,5 %)	78 (76,5 %)

ССС — сердечно-сосудистые события; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale.

\* Различия с показателями больных с ССС статистически значимы.

верифікованими серцево-судинними подіями, ніж у пацієнтів без таких.

Аналіз отриманих даних показав, що медіана вихідного вмісту VEGF-1 в крові пацієнтів з рекуррентними серцево-судинними подіями порівняно з людьми без таких суттєво не відрізняється і становить 344,87 пг/мл (95% ДІ 245,67—493,46 пг/мл) і 352,10 пг/мл (95% ДІ 205,31—573,81 пг/мл) відповідно ( $p > 0,1$ ). Рівень циркулюючого VEGF-1 через 6 міс спостереження у пацієнтів з рекуррентними серцево-судинними подіями і без них становив 814,51 пг/мл (95% ДІ 428,17—1033,45 пг/мл) і 203,59 пг/мл (95% ДІ 200,13—285,81 пг/мл) відповідно ( $p < 0,001$ ). При цьому достовірних відмінностей між вмістом VEGF-1 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою III стадії обох груп в залежності від віку, гендерної належності, типу ішемічного інсульту, тяжкості АГ і величини АД при включенні в дослідження, а також в залежності від традиційних факторів серцево-судинного ризику, індексів NIHSS, Бартел і Рэнкіна не виявлено. Звертає на себе увагу той факт, що в групі хворих з повторними серцево-судинними подіями на протязі одного року спостереження в перші 6 міс дослідження рівень циркулюючого VEGF-1 статистично значимо зрісав ( $\Delta = 57,7\%$ ;  $p < 0,001$ ). Навпаки, у хворих без знову виниклих серцево-судинних подій концентрація VEGF-1 знизилася на протязі 6 міс спостереження ( $\Delta = -42,2\%$ ;  $p < 0,001$ ), що привело до появи достовірних відмінностей в концентраціях VEGF-1 в досліджуємих групах хворих.

Для наступного аналізу вмісту VEGF-1 було представлено в залежності від кількості рекуррентних серцево-судинних подій за 1 рік спостереження (рис. 1). Оказалося, що ініціаль-

ний рівень циркулюючого VEGF-1 у хворих з гіпертонічною хворобою III стадії, мавши одно, два, три і більше випадків повторних серцево-судинних подій, становить 373,80 пг/мл (95% ДІ 342,90—479,70 пг/мл), 539,96 пг/мл (95% ДІ 444,28—865,56 пг/мл) і 724,66 пг/мл (95% ДІ 558,72—890,66 пг/мл) відповідно, що достовірно перевищує такий у людей, для яких нові клінічно значимі серцево-судинні результати задокументовані не були (Me = 289,28 пг/мл; 95% ДІ 279,71—345,88 пг/мл) ( $p = 0,001$  для всіх випадків). Концентрація VEGF-1, виміряна через 6 міс спостереження, у хворих з одним, двома, трьома і більше випадками повторних серцево-судинних подій становила 484,51 пг/мл (95% ДІ 428,19—588,01 пг/мл), 815,45 пг/мл (95% ДІ 583,02—1045,99 пг/мл) і 964,61 пг/мл (95% ДІ 806,61—1135,83 пг/мл) відповідно, що достовірно перевищує такий у людей, для яких нові клінічно значимі серцево-судинні результати не задокументовані (Me = 203,59 пг/мл; 95% ДІ 200,14—285,81 пг/мл) ( $p = 0,001$  для всіх випадків). Разом з тим, в групі пацієнтів з задокументованими серцево-судинними подіями рівень циркулюючого VEGF-1 як виміряний на початку дослідження, так і через 6 міс спостереження, достовірно відрізнявся тільки у пацієнтів, які мають більше 2 зареєстрованих подій порівняно з людьми, у яких останні виникали один раз в рік.

З допомогою ROC-аналізу встановили, що оптимальними точками розмежування (cutoff-points) циркулюючих концентрацій VEGF-1 у хворих з гіпертонічною хворобою III стадії на початку дослідження (Модель 1) і через 6 міс спостереження (Модель 2) є 403,57 і 450,15 пг/мл відповідно. Для вказаних точок розмежування чутливість і специфічність склали 78,6% і

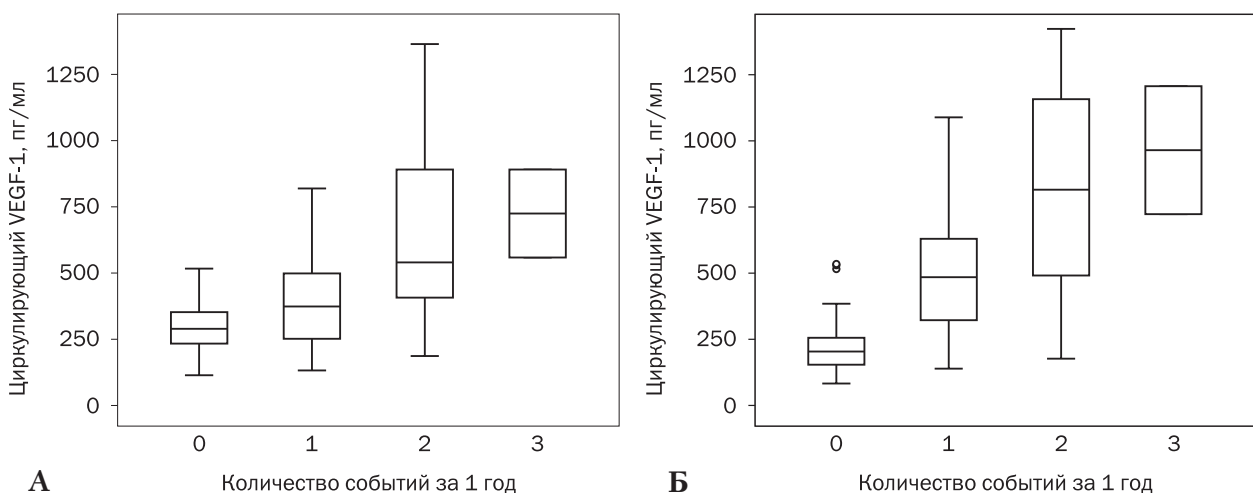
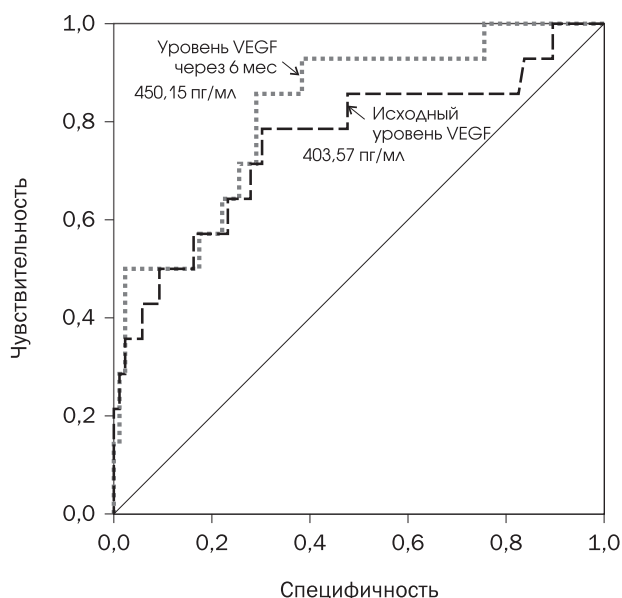


Рис. 1. Розподіл вмісту VEGF-1 на початку дослідження (А) і через 6 міс спостереження (Б) у обстежених осіб в залежності від кількості рекуррентних серцево-судинних подій, зареєстрованих за 1 рік спостереження

70,0 %, а также 85,7 % и 70,5 % соответственно при величинах отношения правдоподобия позитивного и негативного результата, равных 1,12 и 0,305, а также 2,86 и 0,202 соответственно. Вместе с тем, площадь под ROC кривой (AUC — area under curve) для обеих моделей существенно различалась и составляла 0,76 (95 % ДИ 0,602—0,917;  $p=0,001$ ) и 0,824 (95 % ДИ 0,707—0,921;  $p=0,001$ ), что демонстрирует более высокую прогностическую ценность Модели 2 (рис. 2).

При проведении унивариантного анализа установлено, что общая частота возникновения сердечно-сосудистых событий при одногодичном наблюдении тесно и достоверно ассоциируется с содержанием VEGF-1, превышающим 450,15 пг/мл через 6 мес наблюдения ( $R=0,760$ ;  $p=0,001$ ), исходным содержанием VEGF-1, превышающим 403,57 пг/мл ( $R=0,510$ ;  $p=0,001$ ), уровнем циркулирующего высокочувствительного С-РП ( $R=0,508$ ;  $p=0,001$ ) в начале исследования, уровнем общего ХС в плазме крови в начале исследования ( $R=0,504$ ;  $p=0,001$ ), сахарным диабетом 2 типа ( $R=0,468$ ;  $p=0,001$ ), содержанием ХС ЛПНП в начале исследования ( $R=0,443$ ;  $p=0,002$ ), возрастом пациентов ( $R=0,431$ ;  $p=0,001$ ), мужским полом ( $R=0,416$ ;  $p=0,001$ ), приверженностью к курению ( $R=0,402$ ;  $p=0,001$ ), абсолютной величиной диастолического АД в начале исследования ( $R=0,372$ ;  $p=0,001$ ).

Мультивариантный анализ позволил выявить независимые предикторы наступления сердечно-сосудистых событий при длительном наблюдении за пациентами с гипертонической болезнью III ста-

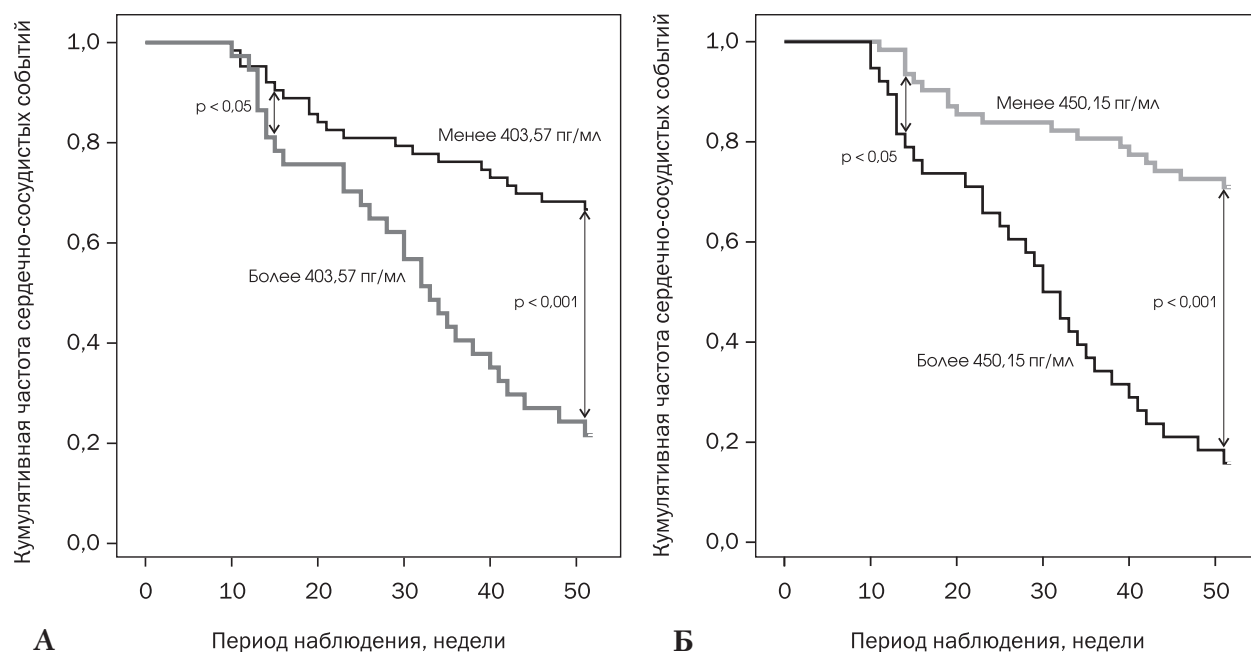


**Рис. 2.** Точки разделения концентраций VEGF-1 в начале исследования и через 6 мес наблюдения, обладающие оптимальной предсказующей ценностью для кумулятивных сердечно-сосудистых событий. Результаты ROC-анализа

дии. Оказалось, что только содержание VEGF-1, превышающее 450,15 пг/мл через 6 мес наблюдения ( $R=0,740$ ;  $p=0,001$ ), инициальная концентрация VEGF-1 более 403,57 пг/мл ( $R=0,508$ ;  $p=0,001$ ), инициальный уровень циркулирующего высокочувствительного С-РП ( $R=0,498$ ;  $p=0,001$ ), сахарный диабет 2 типа в анамнезе ( $R=0,454$ ;  $p=0,001$ ), и мужской пол ( $R=0,407$ ;  $p=0,001$ ) сохраняют свою независимую ассоциацию с частотой кумулятивных сердечно-сосудистых событий в течение одного года после возникновения мозгового ишемического инсульта.

При этом наиболее значимым прогностическим потенциалом в этом отношении обладают содержание VEGF-1 через 6 мес наблюдения более 450,15 пг/мл (коэффициент  $B=0,014$ ; индекс  $Wald=8,25$ ;  $p=0,009$ ), инициальное повышение VEGF-1 более 403,57 пг/мл (коэффициент  $B=0,002$ ; индекс  $Wald=6,515$ ;  $p=0,011$ ), уровень циркулирующего высокочувствительного С-РП (коэффициент  $B=0,392$ ; индекс  $Wald=5,784$ ;  $p=0,016$ ), мужской пол (коэффициент  $B=0,025$ ; индекс  $Wald=1,885$ ;  $p=0,012$ ). В связи с этим при проведении последующего регрессионного анализа Кокса мы корригировали полученные данные в зависимости от гендерной принадлежности и уровня циркулирующего С-РП. Оказалось, что корригированное отношение шансов (ОШ) для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии при инициальном уровне VEGF-1 более 403,57 пг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последнего составляет 4,11 (95 % ДИ 2,66—7,28;  $p=0,001$ ), а при увеличении уровня циркулирующего VEGF-1 к шестому месяцу наблюдения более 450,15 пг/мл по сравнению с более низкими его концентрациями ОШ повышается до 5,46 (95 % ДИ 3,12—7,90;  $p=0,001$ ).

При построении кривых Каплана—Мейера (рис. 3) было подтверждено, что у пациентов с инициальным содержанием VEGF-1 более 403,57 пг/мл накопление ожидаемых суммарных сердечно-сосудистых событий достоверно больше, чем у лиц с более низким содержанием VEGF-1 ( $p=0,001$ ). При этом расхождение кривых накопления событий достигало статистической значимости уже через 14 недель наблюдения. Аналогичная динамика накопления сердечно-сосудистых событий прослеживалась и в отношении концентрации VEGF-1 (более и менее 450,15 пг/мл), измеренной через 6 мес наблюдения. Обращает на себя внимание тот факт, что для обеих когорт пациентов, сформированных с помощью post-hoc анализа в зависимости от уровня VEGF-1 через 6 мес, расхождение кривых Каплана—Мейера достигает статистической значимости через 10 недель после начала исследования. С клинической точки зрения наибольшую ценность могло бы представлять доказательство прогностической ценности факта на-



**Рис. 3.** Сердечно-сосудистые события у пациентов с гипертонической болезнью III стадии на протяжении 1 года наблюдения. Результаты анализа Каплана—Мейера для возникновения кумулятивной клинической точки в зависимости от содержания циркулирующего VEGF-1 в начале исследования (А) и через 6 мес наблюдения (Б)

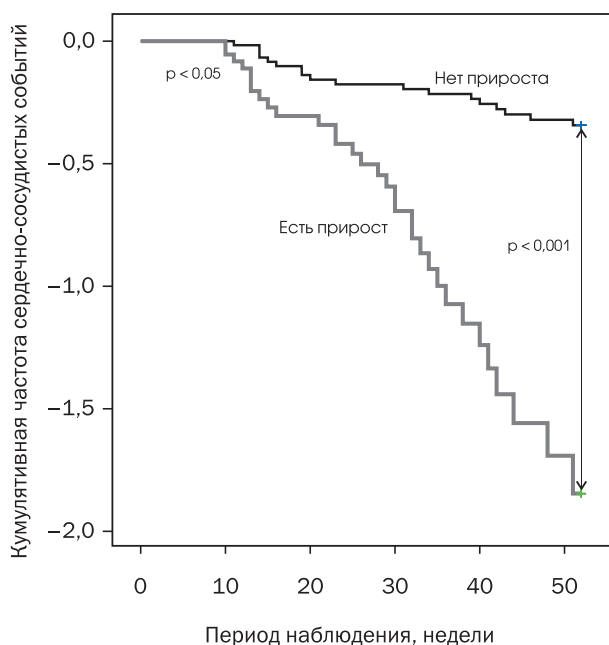
растания концентрации VEGF-1 при серийных измерениях последнего.

Мы проверили гипотезу о том, что для каждого пациента с гипертонической болезнью III стадии прирост концентрации VEGF-1 более чем на  $2\sigma$  за 6 мес наблюдения может иметь еще большую ценность для накопления клинических точек, чем локальное повышение уровня циркулирующего VEGF-1 при случайном измерении. Анализ полученных данных показал, что в когорте пациентов с нарастанием концентрации VEGF-1 частота накопления сердечно-сосудистых событий статистически значимо опережает таковую у лиц с отсутствием прироста уровня циркулирующего VEGF-1 (рис. 4). Расхождение кривых Каплана—Мейера отмечается уже через 10 недель и продолжает нарастать к исходу периода наблюдения.

Кроме того, скорректированное ОШ для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии при повышении уровня VEGF-1 при серийных измерениях составляет 6,10 (95% ДИ 4,70—8,30;  $p = 0,001$ ), что существенно выше, чем аналогичные данные, полученные для случайных измерений концентраций VEGF-1 в начале исследования и через 6 мес наблюдения.

Таким образом, полученные нами данные позволили установить тот факт, что в когорте больных с контролируемой гипертонической болезнью III стадии независимо от типа перенесенного мозгового инсульта, его тяжести и наличия иных сердечно-сосудистых факторов риска, исключая уровень

С-РП, мужской пол и наличие сахарного диабета в анамнезе, уровень VEGF-1, оцененный через 3 нед и через 6 мес после ишемической мозговой катастрофы, обладают достаточно высокой независимой предсказующей ценностью для возникнове-



**Рис. 4.** Результаты анализа Каплана—Мейера для возникновения кумулятивной клинической точки в зависимости от прироста содержания циркулирующего VEGF-1 на  $2\sigma$  за 6 мес наблюдения

ния любых сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года наблюдения. При этом факт нарастания концентрации VEGF-1 превосходит по своей прогностической ценности случайные измерения последнего.

Полученные нами данные поддерживают гипотезу о том, что VEGF-1 является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых исходов, включая атеротромботические, на протяжении как минимум 1 года после серьезного ишемического события. Тем не менее, этот вывод оказался справедливым для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском при условии, что уровень циркулирующего VEGF-1 нарастает на протяжении 6 мес наблюдения. Фактически это означает, что у больных гипертонической болезнью III стадии превышение инициального уровня VEGF-1 более 403,57 пг/мл является индикатором двух и более потенциально серьезных с клинической точки зрения исходов. При этом дальнейшее повышение концентрации VEGF-1 свыше 450,15 пг/мл через 6 мес наблюдения тесно ассоциировано с ухудшением клинического прогноза заболевания. Интересно, что факт нарастания уровня циркулирующего VEGF-1 начинает ассоциироваться с накоплением сердечно-сосудистых событий еще до того, как будет документировано достижение прогностически оптимальной точки разделения VEGF-1 на шестом месяце наблюдения. Результаты исследования подтвердили гипотезу, что у пациентов, перенесших мозговой инсульт, немедленные эффекты VEGF-1, вероятно, носят адаптивный характер, тогда как отсроченные могут ассоциироваться с возникновением неблагоприятных клинических событий, опосредованных в частности атеротромбозом [8, 31]. Мы полагаем, что нарастание концентрации VEGF-1 может являться отражением феномена прогрессирования сосудистого ремоделирования в отдаленной перспективе, что ассоциируется с увеличением частоты возникновения повторных сердечно-сосудистых событий. При этом необходимо отметить, что все включенные в испытание пациенты имели контролируемый уровень АД, а подавляющее большинство из них продолжали получать ИАПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины и антиагреганты уже после возникновения церебрального события. Тем не менее, несмотря на использование статинов, целевые уров-

ня ХС ЛПНП не были достигнуты у большинства пациентов. Учитывая тот факт, что статины способны реализовывать антипролиферативный и противовоспалительный эффекты, полученные нами данные можно интерпретировать как косвенный аргумент в пользу расширения назначения статинов у пациентов с гипертонической болезнью непосредственно после перенесенного мозгового инсульта. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что увеличение уровня VEGF-1 выше 403,57 пг/мл и 403,57 пг/мл у больных АГ через 3 нед и 6 мес после ишемического инсульта может рассматриваться как фенотипический дезадаптивный сдвиг, ассоциированный с повышением риска кардио- и церебрососудистых событий как в краткосрочной, так и в отдаленной перспективе. При этом нарастание уровня циркулирующего VEGF-1 обладает более высокой прогностической ценностью, чем случайные уровни последнего, превышающие документированные точки разделения с оптимальными отношениями правдоподобия.

### Выводы

Уровень циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста-1 является независимым предиктором возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых исходов у больных гипертонической болезнью III стадии на протяжении 1 года после мозгового ишемического инсульта.

У пациентов с гипертонической болезнью III стадии нарастание концентрации VEGF-1 на протяжении шести месяцев после перенесенного мозгового ишемического инсульта ассоциируется с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковой у лиц с отсутствием прироста уровня циркулирующего VEGF-1.

Корригированное отношение шансов для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии при инициальном уровне VEGF-1 более 403,57 пг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последнего составляет 4,11 (95 % ДИ 2,66—7,28;  $p = 0,001$ ), а при увеличении уровня циркулирующего VEGF-1 через 6 мес наблюдения более 450,15 пг/мл по сравнению с более низкими его концентрациями отношение шансов повышается до 5,46 (95 % ДИ 3,12—7,90;  $p = 0,001$ ).

## Литература

- Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. — 1993. — 24. — P. 35—41.
- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force; American Stroke Association; American Association of Neuroscience Nurses; American Association of Neurological Surgeons; American College of Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; American Academy of Neurology; Society of Cardiovascular Computed Tomography, Brott T. G., Halperin J. L., Abbara S. et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary // *J. Neurointerv. Surg.* — 2011. — 3 (2). — P. 100—130.
- Arenillas J. F., Alvarez-Sabin J., Molina C. A. et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease // *Stroke*. — 2003. — 34 (10). — P. 2463—2468.
- Castillo J., Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — 17 (suppl. 1). — P. 7—18.
- Collin C., Wade D. T., Davies S., Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study // *Int. Disabil. Stud.* — 1988. — 10. — P. 61—63.
- Di Napoli M., Elkind M. S., Godoy D. A. et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2011. — 9 (12). — P. 1565—1584.
- Ferrara N., Gerber H. P., Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* 2003. — 9. — P. 669—676.
- Greenberg D. A., Jin K. From angiogenesis to neuropathology // *Nature*. — 2005. — 438. — P. 954—959.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al., for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *Lancet*. — 1998. — 352. — P. 1245—1251.
- Hayashi T., Abe K., Itoyama Y. Reduction of ischemic damage by application of vascular endothelial growth factor in rat brain after transient ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1998. — 18 (8). — P. 887—895.
- Hermann D. M., Zechariah A. Implications of vascular endothelial growth factor for postischemic neurovascular remodeling // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2009. — 29. — P. 1620—1643.
- Khurana D., Mathur D., Prabhakar S. et al. Vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 levels unaltered in symptomatic atherosclerotic carotid plaque patients from north India // *Front. Neurol.* — 2013. — 4. — P. 27.
- Lo E. H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke // *Nat. Med.* — 2008. — 14. — P. 497—500.
- Luo Y., Wang Z., Li J., Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2012. — 39 (1). — P. 69—73.
- Luque A., Carpizo D. R., Iruela-Arispe M. L. ADAMTS1/METH1 inhibits endothelial cell proliferation by direct binding and sequestration of VEGF165 // *J. Biol. Chem.* — 2003. — 278. — P. 23656—23665.
- Lyden P. D., Lu M., Levine S. et al. A modified National Institutes of Health stroke scale for use in stroke clinical trials. Preliminary reliability and validity // *Stroke*. — 2001. — 32. — P. 1310—1317.
- Merrill M. J., Oldfield E. H. A reassessment of vascular endothelial growth factor in central nervous system pathology // *J. Neurosurg.* — 2005. — 103 (5). — P. 853—868.
- Orecchia A., Lacal P. M., Schietroma C. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 is deposited in the extracellular matrix by endothelial cells and is a ligand for the alpha 5 beta 1 integrin // *J. Cell. Sci.* — 2003. — 116. — P. 3479—3489.
- Pagano P. J., Gutterman D. D. The adventitia: The outs and ins of vascular disease // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — 75 (4). — P. 636—639.
- Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 342. — P. 836—843.
- Ridker P. M., Paynter N. P., Rifai N. et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men // *Circulation*. — 2008. — 118 (22). — P. 2243—2251.
- Ridker P. M., Rifai N., Clearfield M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 344. — P. 1959—1965.
- Sacks D. B., Arnold M., Bakris G. L. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus // *Clin. Chem.* — 2011. — 57 (6). — P. e1—e47.
- Shen F., Walker E. J., Jiang L. et al. Coexpression of angiopoietin-1 with VEGF increases the structural integrity of the blood-brain barrier and reduces atrophy volume // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2011. — 31 (12). — P. 2343—2351.
- Siow R. C. M., Churchman A. T. Adventitial growth factor signalling and vascular remodelling: Potential of perivascular gene transfer from the outside-in // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — 75 (4). — P. 659—668.
- Sun Y., Jin K., Xie L., Childs J. et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia // *J. Clin. Invest.* — 2003. — 111. — P. 1843—1851.
- Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2005. — 109. — P. 227—241.
- Testa U., Pannitteri G., Condorelli G. L. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine // *J. Cardiovasc. Med.* — 2008. — 9. — P. 1190—1221.
- Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al. Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — 18 (28). — P. 4289—4310.
- Williams S. V., Fihn S. D., Gibbons R. J.; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — 135 (7). — P. 530—547.
- Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — 20. — P. 1512—1520.
- Zhao H., Bao X. J., Wang R. Z. et al. Postacute ischemia vascular endothelial growth factor transfer by transferrin-targeted liposomes attenuates ischemic brain injury after experimental stroke in rats // *Hum. Gene Ther.* — 2011. — 22. — P. 207—215.

О. Є. БЕРЕЗІН<sup>1</sup>, О. О. ЛІСОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет<sup>2</sup>КП «6-та міська лікарня», Запоріжжя

## Прогностичне значення серійності вимірювань рівня циркулюючого судинного ендотеліального фактора росту 1 у пацієнтів з гіпертонічною хворобою III стадії

**Мета** — дослідити прогностичну цінність серійних вимірювань рівня циркулюючого судинного ендотеліального фактора росту 1 у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 102 пацієнти з гіпертонічною хворобою III стадії легкого та помірного ступеня тяжкості через 3 тижні після перенесеного мозкового ішемічного інсульту. Період спостереження становив 12 місяців з 3-місячними інтервалами. Циркулюючий рівень VEGF-1 оцінювали на початку дослідження і через 6 міс спостереження. Клінічне інтерв'ю проводили кожні 3 місяці протягом 1 року після отримання зразків крові. Як клінічні точки враховували всі серцево-судинні результати, а саме: повторний інсульт або транзиторна ішемічна атака, ішемічна хвороба серця, раптова смерть, цукровий діабет, серцево-судинні події, включаючи хронічну серцеву недостатність і потреба в госпіталізації з цих причин.

**Результати.** Аналіз отриманих даних показав, що наростання концентрації VEGF-1 протягом шести місяців після перенесеного мозкового ішемічного інсульту асоціюється зі збільшенням частоти виникнення серцево-судинних подій порівняно з такою в осіб без приросту рівня циркулюючого VEGF-1. Коригувати відношення шансів щодо виникнення кумулятивних серцево-судинних подій для пацієнтів з гіпертонічною хворобою III стадії при ініціальному рівні VEGF-1 понад 403,57 пг/мл порівняно з більш низькими концентраціями останнього становить 4,11 (95 % ДІ 2,66—7,28;  $p = 0,001$ ), а при збільшенні рівня циркулюючого VEGF-1 через 6 міс спостереження більше 450,15 пг/мл порівняно з нижчими його концентраціями відношення шансів підвищується до 5,46 (95 % ДІ 3,12—7,90;  $p = 0,001$ ).

**Висновки.** Циркулюючий рівень судинного ендотеліального фактора росту 1 є незалежним предиктором виникнення кумулятивних серцево-судинних наслідків у хворих з гіпертонічною хворобою III стадії протягом 1 року після мозкового ішемічного інсульту.

**Ключові слова:** судинний ендотеліальний фактор росту 1, гіпертонічна хвороба III стадії, ішемічний інсульт, серійні вимірювання, клінічні наслідки, прогноз.

A. E. BEREZIN<sup>1</sup>, O. A. LISOVAYA<sup>2</sup><sup>1</sup>State Medical University, Zaporizhzhia<sup>2</sup>District hospital N6, Zaporizhzhia

## Prognostic value of serial measurements of vascular endothelial growth factor-1 in patients with essential hypertension stage III

**Objective** — to investigate the predictive value of serial measurements of circulating vascular endothelial growth factor-1 level in patients with essential hypertension stage III.

**Methods and subjects.** 102 patients with mild to moderate arterial hypertension within 3 weeks after ischemic stroke were included in the study. Follow-up was 12 months with a 3 month intervals. The circulating VEGF-1 level was assessed at baseline and after six months of baseline. Clinical interviews were conducted every 3 months for 1 year after receiving blood samples. As a clinical point we determined following cardiovascular outcomes: recurrent stroke or TIA, ischemic heart disease, sudden death, diabetes mellitus, cardiovascular events, including chronic heart failure and the need for hospitalization for these reasons.

**Results.** Analysis of obtained outcomes have showed that increased VEGF-1 concentration within six months after ischemic stroke is positively associated with incidence of cardiovascular events, when compared with individuals without increased circulating levels of VEGF-1. Adjusted odds ratio for the occurrence of cumulative cardiovascular events in stage III hypertension patients with VEGF-1 at baseline more 403.57 pg/ml, when compared with lower concentrations of one, was 4.11 (95 % CI = 2.66—7.28;  $p = 0.001$ ), and an increased sixth month circulating VEGF-1 over 450.15 pg/ml, when compared with lower concentrations of one, was associated with adjusted odds ratio 5.46 (95 % CI = 3.12—7.90;  $p = 0.001$ ).

**Conclusions.** Circulating vascular endothelial growth factor-1 level is an independent predictor of 1 year cumulative cardiovascular events in patients with stage III hypertension after cerebral ischemic stroke.

**Key words:** vascular endothelial growth factor-1, ischemic stroke, arterial hypertension, serial measurements, clinical outcomes, predicted value.



С. М. СТАДНИК

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів

## Діагностичне значення маркерів запалення при когнітивних розладах у пацієнтів з фібриляцією передсердь

**Мета** — оцінити клініко-діагностичне значення концентрації С-реактивного білка (С-РБ), фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у пацієнтів з когнітивною дисфункцією на тлі різних клінічних форм фібриляції передсердь (ФП).

**Матеріали і методи.** Обстежено 56 осіб з фібриляцією передсердь (середній вік —  $(54,2 \pm 4,8)$  року). Сформовано три групи пацієнтів: з постійною та персистентною (під час пароксизму) формою ФП і без аритмії на тлі ішемічної хвороби серця. В усіх пацієнтів визначали вміст С-РБ, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6. За допомогою нейропсихологічних методик виявлено когнітивні розлади у 42 пацієнтів та встановлено їх кореляційні зв'язки з результатами нейропсихологічного тестування.

**Результати.** Пароксизми ФП супроводжувалися значним підвищенням концентрації ФНП- $\alpha$ , С-РБ і ІЛ-6 порівняно з пацієнтами з постійною формою ФП і без аритмії. За результатами тесту Mini-Mental State Examination (MMSE) вірогідно нижчу кількість балів мали пацієнти з ФП порівняно з контрольною групою. У пацієнтів контрольної групи вірогідні кореляційні зв'язки між ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 виявлено з показниками MMSE, тесту на вербальні асоціації та слухову пам'ять. За наявності когнітивних розладів кореляційні зв'язки встановлено між ФНП- $\alpha$  і результатами за MMSE та проби Шульте. Достовірні кореляційні зв'язки виявлено також між вмістом С-РБ і результатами за MMSE та проби Шульте.

**Висновки.** Підвищення вмісту маркерів запалення — незалежний предиктор виникнення когнітивних розладів у пацієнтів з ФП. Установлено кореляційні взаємозв'язки між когнітивними розладами та рівнем маркерів запалення.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, когнітивні розлади, цитокіни, С-реактивний білок.

Зростання частоти розладів когнітивних функцій унаслідок збільшення частки осіб похилого віку в популяції — одна з актуальних медико-соціальних проблем [3—5, 7]. У численних наукових працях підкреслюють, що фібриляція передсердь (ФП) — основний чинник ризику розвитку судинних когнітивних розладів (КР), який коригується.

Фібриляція передсердь — найчастіший вид надшлуночкової тахіаритмії (близько 30% випадків порушень ритму) [8]. ФП реєструють у 0,2—0,6% населення, причому з віком частота її зростає [1]. ФП досі є не вирішеною проблемою для практичних лікарів і дослідників. Виникнення ФП у абсолютній

більшості випадків супроводжується зниженням якості життя хворих. При постійній її формі це обумовлено переважно зменшенням толерантності до фізичного навантаження внаслідок наростання явищ серцевої недостатності або зниження ефективності коронарного кровотоку. Особливе значення чинник підвищеної тривожності має у хворих з персистентною або пароксизмальною формою ФП унаслідок усвідомленого або підсвідомого очікування розвитку чергового пароксизму [9, 12].

Нині як у вітчизняній, так і у зарубіжній літературі, особливу увагу приділяють ролі прозапальних цитокінів (зокрема фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)) у патогенезі та становленні ФП. Відомо, що запальний процес су-

© С. М. Стадник, 2013

проводжує зміни у багатьох органах та системах, розташованих далеко від вогнища запалення. Ці системні вияви є гострофазовою відповіддю як на негайні, так і на хронічні розлади. Під гострофазовою відповіддю розуміють неспецифічний фізіологічний та біохімічний дисбаланс, який призводить до ушкодження тканин і запальної інфільтрації. Зокрема відзначають вироблення великої кількості білків гострої фази та цитокінів. Гострофазові білки, наприклад С-реактивний білок (С-РБ), — це речовини, концентрація яких у плазмі крові змінюється під дією запальної агресії; цитокіни — білково-пептидні чинники, які продукують активовані клітини. Більшість цитокінів мають багато джерел і точок прикладання і виконують багато функцій. Цитокіни, які виділяються у відповідь на запальний процес, стимулюють секрецію білків гострої фази [11, 13].

Судинні КР розглядають як додементну форму при хронічній цереброваскулярній недостатності [2—4]. У науковій літературі недостатньо висвітлено особливості ранніх КР при ФП, що спонукає до пошуку специфічних неврологічних, нейропсихологічних та імунобіохімічних маркерів [10, 15], а також можливості лабораторної діагностики КР.

Видається доцільним установити взаємозв'язок неврологічної симптоматики не лише з показниками нейропсихологічного тестування, а й зі змінами активності маркерів запалення, які відіграють важливу роль у патогенезі як ФП, так і судинних КР. Хронічна ішемізація головного мозку, спричинена ФП, активує мікрогліальні клітини, що призводить до індукції місцевої запальної відповіді за участю цитокінів. Важливими клітинами-мішенями для цитокінів є астроцити, які беруть участь зокрема у зниженні імунологічної толерантності організму до тканин головного мозку, що спричиняє ушкодження нейрональної тканини [2, 13].

**Мета роботи** — оцінити клініко-діагностичне значення концентрації С-РБ, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у пацієнтів з когнітивною дисфункцією на тлі різних клінічних форм ФП.

### Матеріали і методи

У дослідження залучено 56 пацієнтів віком від 30 до 65 років (середній вік —  $(54,2 \pm 4,8)$  року) з ФП неклапанної етіології, яка розвинулася на тлі ішемічної хвороби серця. У дослідження не вводили осіб, які перенесли транзиторні ішемічні атаки, мозковий інсульт або інфаркт міокарда, а також хворих з тяжкими соматичними захворюваннями.

Дослідження проводили у два етапи.

На першому етапі у пацієнтів з різними формами ФП визначали концентрацію маркерів запалення (С-РБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням стандартних тест-систем. Першу групу становили 26 пацієнтів з постійною формою ФП, другу — 30 пацієнтів з персистентною (під час пароксизму) фор-

мою ФП, третю (контрольну) — 18 пацієнтів без порушення ритму серця.

На другому етапі оцінювали когнітивні функції з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)), проби Шульте (середній час виконання тесту), визначення слухової пам'яті за методом R. Meili (1969), асоціативної пам'яті — за В. М. Блейхером (1976). Аналіз емоційного фону здійснювали за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії [5, 6]. У подальшому було сформовано дві групи: 42 пацієнти з КР на тлі ФП та 14 пацієнтів без КР. Групи були порівнянними за віком. Визначали концентрації маркерів запалення (С-РБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6). Вивчали кореляційні зв'язки між результатами нейропсихологічного тестування та вмістом маркерів запалення.

Отримані результати обробляли статистично за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8.0. Визначали середні арифметичні значення і похибки середнього ( $M \pm \delta$ ), а також коефіцієнт кореляції ранговим методом Спірмена. Розраховували ступінь вірогідності за t-критерієм Стюдента для незалежних вибірок. Достовірними вважали кореляційні зв'язки при значеннях  $r$  0,3—1,0 ( $p < 0,05$ ).

### Результати та обговорення

Проведено порівняльну оцінку середньої концентрації ФНП- $\alpha$ , С-РБ, ІЛ-6 у пацієнтів з різними клінічними формами ФП та в контрольній групі (табл. 1).

Концентрація ФНП- $\alpha$  була найбільшою при ФП під час пароксизму, що у 7,5 рази вище за нормальні величини (до 50 пкг/мл), у 25 разів вище, ніж при постійній формі ФП, у 20 разів вище, ніж у групі контролю ( $p = 0,0001$ ). Рівень ФНП- $\alpha$  істотно не відрізнявся у пацієнтів з постійною формою ФП та пацієнтів без аритмії ( $p > 0,05$ ).

Концентрація С-РБ у всіх обстежених не перевищувала 10,0 мг/л, що свідчить про відсутність гострого запалення, загострення хронічного захворювання, травми тощо. У пацієнтів з персистентною формою ФП під час пароксизму концентрація С-РБ була вірогідно вищою ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів з постійною формою ФП та пацієнтів контрольної групи. Цей показник у хворих з постійною формою ФП та у контрольній групі вірогідно не відрізнявся.

Виявлено підвищення концентрації ІЛ-6 при всіх формах ФП порівняно з контрольною групою, статистично значуще підвищення вмісту цього цитокіну у хворих з персистентною формою ФП порівняно з пацієнтами з постійною формою ( $p < 0,05$ ), рівень ІЛ-6 у хворих з постійною формою ФП порівняно з контрольною групою був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ).

Результати нейропсихологічного дослідження наведено в табл. 2.

За результатами тесту MMSE установлено вірогідно нижчу кількість балів у хворих з ФП порівняно з контрольною групою. Результати виконання завдання «вербальні асоціації» контрольною групою

Т а б л и ц я 1  
Вміст маркерів запалення

Група	ФНП-α	С-РБ	ІЛ-6
I (постійна форма ФП)	14,64 ± 1,72*	8,21 ± 5,86*	23,41 ± 27,74*
II (персистентна форма ФП, під час пароксизму)	352,72 ± 162,64 <sup>#</sup>	9,88 ± 5,42 <sup>#</sup>	27,45 ± 26,52 <sup>#</sup>
III (контрольна група)	17,86 ± 13,62	8,86 ± 5,44	10,32 ± 29,86

\* Різниця щодо групи контролю статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

<sup>#</sup> Різниця щодо I групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

були вірогідно кращими порівняно з пацієнтами з ФП. За результатами тесту на слухову пам'ять виявлено зниження цієї мнестичної модальності у пацієнтів, які страждають на ФП ( $p < 0,05$ ). Середня тривалість виконання проби Шульте у хворих з постійною формою ФП та у контрольній групі була вірогідно меншою порівняно з пацієнтами з персистентною формою ФП, що свідчило про погіршення здатності до концентрації уваги, порушення всіх етапів переробки інформації в останніх. У групі пацієнтів з постійною формою ФП вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою спостерігали лише за тестом на слухову пам'ять.

На особливу увагу заслуговує вчасне виявлення депресії з переважанням апатичного або тривожного стану. Аналіз результатів оцінки за Госпітальною шкалою тривожності й депресії засвідчив вірогідне наростання тривожності у групах пацієнтів з ФП порівняно з контрольною групою. Проте верифікованих критеріїв наявності депресії у досліджуваних групах не було.

Залежно від наявності когнітивної дисфункції було сформовано дві групи: 42 пацієнти з ФП і КР та 14 хворих без КР. Усім пацієнтам проведено лабораторні дослідження (табл. 3).

У табл. 4 і 5 наведено результати кореляційного аналізу.

У пацієнтів без КР виявлено вірогідні кореляційні зв'язки між ФНП-α, ІЛ-6 та результатами MMSE, тесту на вербальні асоціації та слухову пам'ять; за наявності КР — між ФНП-α і результатами MMSE, проби Шульте. Цікаво, що вірогідні кореляційні зв'язки існують також між вмістом С-РБ і результатами тестів Шульте та MMSE. Кореляційних зв'язків між такими показниками, як вербальні асоціації й слухова пам'ять, та ІЛ-6, немає у пацієнтів з КР, однак у них посилюється кореляція між С-РБ і результатами тестів на вербальні асоціації, слухову пам'ять та MMSE.

Отримані результати підтверджують гіпотезу про те, що ушкодження головного мозку при ФП спричиняє розвиток когнітивних порушень. Діагностика пов'язаних з віком КР ґрунтується на результатах нейропсихологічного тестування. Порушення пам'яті та інших когнітивних функцій у хворих з ФП часто розвиваються поступово, у зв'язку з цим велике значення мають діагностика і прогнозування перебігу когнітивної дисфункції на ранніх стадіях з використанням співвідношень між запальними маркерами, що може допомогти

Т а б л и ц я 2  
Результати нейропсихологічного тестування

Тест	MMSE	Вербальні асоціації	Слухова пам'ять	Тест Шульте
I (постійна форма ФП)	27,4 ± 1,5	31,2 ± 4,1	9,8 ± 1,1*	45,4 ± 8,6
II (персистентна форма ФП, під час пароксизму)	25,2 ± 1,3*	25,6 ± 4,8 <sup>#</sup>	9,6 ± 3,9*	54,2 ± 6,3 <sup>#</sup>
III (контрольна група)	28,6 ± 0,3	35,2 ± 3,6	14,4 ± 2,6	45,2 ± 3,4

\* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

<sup>#</sup> Різниця щодо I групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Т а б л и ц я 3  
Вміст маркерів запалення у хворих з КР та без КР

Група	ФНП-α	С-РБ	ІЛ-6
З КР (n = 42)	54,8 ± 1,8*	9,92 ± 5,44	25,2 ± 2,4*
Без КР (n = 14)	14,3 ± 0,4	8,72 ± 4,36	10,7 ± 1,6

\* Різниця щодо групи без КР статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4  
Кореляційні зв'язки між результатами  
нейропсихологічного тестування та маркерами  
запалення у пацієнтів без КР

	ФНП- $\alpha$	С-РБ	ІЛ-6
MMSE	0,53*	0,43	-0,18
Вербальні асоціації	0,26	0,21	0,45*
Слухова пам'ять	-0,36	0,28	0,68*
Тест Шульте	0,48	0,22	0,16

\* Достовірність кореляції ( $p < 0,05$ ).

індивідуалізувати терапевтичну тактику в цієї категорії пацієнтів.

Оскільки можливості лікування та реабілітації хворих з деменцією нині є обмеженими, перспективний напрям становить вивчення додементних форм КР, при яких терапевтичні заходи можуть бути найефективнішими.

### Висновки

Наявність КР у пацієнтів з ФП без гострих цереброваскулярних епізодів в анамнезі на відміну від пацієнтів без КР асоційована з вищим вмістом прозапальних маркерів (ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6) та класичного маркера запалення — С-РБ. Це свідчить про участь запальних реакцій у патогенезі когнітивної дисфункції на тлі ФП.

Таблиця 5  
Кореляційні зв'язки між результатами  
нейропсихологічного тестування та маркерами  
запалення у хворих з КР

	ФНП- $\alpha$	С-РБ	ІЛ-6
MMSE	0,76*	0,62*	-0,56
Вербальні асоціації	0,54	0,32	0,24
Слухова пам'ять	-0,48	0,35	0,16
Тест Шульте	0,66*	0,38*	-0,52

\* Достовірність кореляції ( $p < 0,05$ ).

Підвищення вмісту маркерів запалення — незалежний предиктор виникнення КР у пацієнтів з ФП. Рівень маркерів запалення має прямий кореляційний зв'язок з наявністю ФП. Установлено кореляційні взаємозв'язки між показниками КР і рівнем маркерів запалення.

У комплекс клініко-діагностичного обстеження пацієнтів з когнітивною дисфункцією на тлі ФП необхідно ввести визначення рівня прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6) і С-РБ для прогностичної оцінки розвитку КР, що має вирішальне значення для вибору індивідуальної терапевтичної тактики.

Отримані дані можуть бути підставою для доповнення схем медикаментозної терапії когнітивної дисфункції на тлі ФП лікувальними засобами, які мають протизапальну та імунотропну дію.

### Література

- Гуревич М. А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии // Кардиол. — 2001. — № 7. — С. 14—18.
- Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
- Дамулин И. В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 149—153.
- Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. — М., 2005. — 71 с.
- Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. — М.: ГеотарМед, 2003. — 150 с.
- Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. — М.: Изд-во МГУ, 1973. — 217 с.
- Старчина Ю. А., Парфенов В. А., Чазова И. Е. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. Инсульт. — 2005. — Вып. 15. — С. 39—44.
- Alan S., Hylek E., Phillips K. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults // JAMA. — 2001. — Vol. 285, N 7. — P. 2370—2375.
- Boss Ch.J., Anderson R. A., Lip G. Y.H. Is atrial fibrillation an inflammatory disorders? // Eur. Heart. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 136—149.
- Cacciatore F., Abete P., Ferrara N. et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population // J. Hypertension. — 2002. — Vol. 15. — P. 0135—0142.
- Engelmann M., Svedsen J. H. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation // Eur. Heart. J. — 2005. — Vol. 20 (26). — P. 2083—2092.
- O'Connell J. E., Gray C. S., French J. M., Robertson I. H. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 65. — P. 386—389.
- Schwanzel-Fukuda M., Abraham S., Crossin K. L. Immunocytochemical demonstration of neural cell adhesion molecule (NCAM) along the migration route of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in mice // J. Comp. Neurol. — 1992. — Vol. 1 (321). — P. 1—18.
- Sideris A. N., Sideris A. N., Letsas K. Inflammation and atrial fibrillation // Hospital Chronicles. — 2006. — P. 128—134.
- Starr J. M., Whalley I. J., Inch S., Shering P. A. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people // J. Am. Geriatr. Soc. — 1993. — Vol. 41. — P. 153—156.

С. Н. СТАДНИК

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Львов

## Диагностическое значение маркеров воспаления при когнитивных расстройствах у пациентов с фибрилляцией предсердий

**Цель** — оценить клинико-диагностическое значение концентрации С-реактивного белка (С-РБ), фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с когнитивной дисфункцией на фоне разных клинических форм фибрилляции предсердий (ФП).

**Материалы и методы.** Обследованы 56 лиц с ФП (средний возраст —  $54,2 \pm 4,8$  года). Сформированы три группы пациентов: с постоянной и персистирующей (во время пароксизма) формой ФП и без аритмии на фоне ишемической болезни сердца. У всех пациентов определяли содержание С-РБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. С помощью нейропсихологических методик выявлены когнитивные расстройства у 42 пациентов, у которых определяли уровень маркеров воспаления и их корреляционные связи с результатами нейропсихологического тестирования.

**Результаты.** Пароксизмы ФП сопровождались значительным повышением концентрации ФНО- $\alpha$ , С-РБ и ИЛ-6 по сравнению с пациентами с постоянной формой ФП и пациентами без аритмии. По результатам теста Mini-Mental State Examination выявили достоверно меньшее количество баллов у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой. У пациентов контрольной группы достоверные корреляционные связи между ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 зафиксированы с результатами MMSE, теста на вербальные ассоциации и слуховую память. При наличии КР корреляционные связи выявлены между ФНО- $\alpha$  и результатами MMSE, пробы Шульте. Достоверные корреляционные связи существуют также между содержанием С-РБ и результатами тестов Шульте и MMSE.

**Выводы.** Повышение содержания маркеров воспаления — независимый предиктор возникновения КР у пациентов с ФП. Установлены корреляционные взаимосвязи между показателями КР и уровнем маркеров воспаления.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, когнитивные расстройства, цитокины, С-реактивный белок.

S. N. STADNIK

Military Medical Clinical Centre of Western region, Lviv

## Diagnostic value of inflammatory markers in cognitive disorders in patients with atrial fibrillation

**Objective** — definition of clinical diagnostic value of classical inflammation marker C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) — in patients with cognitive dysfunction in different clinical forms of atrial fibrillation (AF).

**Methods and subjects.** 56 people with AF were examined (the mean age of  $54.2 \pm 4.8$  years). Three groups were organized: patients with permanent form of AF, patients with persistent (during a paroxysm) form of AF and without arrhythmia in patients with coronary heart disease. All patients were determined the content of CRP, TNF $\alpha$  and IL-6. By means of neuropsychological methods cognitive disorders were found in 42 patients who presented the levels of inflammatory markers and their correlation with the results of neuropsychological testing.

**Results.** Frequent AF paroxysms were accompanied by a significant increase in the concentration of TNF $\alpha$ , CRP and IL-6, compared with patients with permanent AF and patients without arrhythmia. Based on the results of the test, the Mini-Mental State Examination revealed significantly lower scores in patients with AF compared the control group. Patients in the control group had evidenced correlations between TNF $\alpha$  and IL-6. It was identified with the MMSE test for verbal associations, and hearing memory. Schulte punch also submit correlation between the TNF $\alpha$  and the MMSE. Reliable correlations also exist between the content of CRP and the results of tests Schulte and MMSE.

**Conclusions.** Increase of inflammatory markers is an independent predictor of cognitive disorders in patients with AF. The reinforcement of correlation between the AF and the levels of inflammatory markers has been established.

**Key words:** atrial fibrillation, cognitive disorders, cytokines, C-reactive protein.



Д. В. ЩЕГЛОВ

ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», Київ

## Ініціальні результати деконструктивних оклюзій мішкоподібних аневризм головного мозку

**Мета** — вивчити результати ініціального використання деконструктивних операцій у хворих із мішкоподібними аневризмами головного мозку (МА ГМ), установити типи деконструкції, можливі ускладнення, рецидиви та оцінити якість життя хворих після застосування цього типу оклюзії МА.

**Матеріали і методи.** Із 706 хворих з МА ГМ 58 (8,2%) проведено деконструктивні операції. МА передньої мозкової — передньої сполучної артерії виявлено у 10 (3,1%) із 323 хворих, МА внутрішньої сонної артерії — у 24 (13,9%) зі 173, МА середньої мозкової артерії — в 11 (7,4%) із 149, МА басейну задньої циркуляції — у 13 (21,3%) із 61 пацієнта. Деконструктивно виключено 26 (44,8%) МА у гострий період, 11 (10%) — у холодний, 21 (36,2%) МА, які не розірвалися. Заплановані деконструкції здійснено у 36 (62,1%), незаплановані — у 22 (37,9%) випадках.

**Результати.** Проведено 3 (5,15%) деконструкції МА розміром 0—3 мм, 16 (27,6%) — 4—5 мм, 6 (10,4%) — 6—10 мм, 3 (5,15%) — 11—15 мм, 4 (6,9%) — 16—20 мм, 19 (32,7%) — понад 20 мм та 7 (12,1%) — фузиформних аневризм. Проаналізовано компенсаторний кровотік, ускладнення та їх причини при запланованому та незапланованому деконструктивному виключенні МА. Основна причина незапланованої деконструкції — зміщення спіралей у просвіт артерії: без оклюзії (7 випадків), з оклюзією (7), з міграцією у судинному руслі (8). У 3 (5,23%) випадках зміщення спіралі спричинило ішемічні ускладнення, які погіршили стан 2 хворих і стали причиною смерті 1 хворого. Якість життя за шкалою Ренкіна: відмінні результати (0—1 бал) отримано у 45 (77,6%), добрі (2—3 бали) — в 11 (19,0%), задовільні (4 бали) — в 1 (1,7%), незадовільні (5—6 балів) — в 1 (1,7%) хворого.

**Висновки.** Деконструктивні операції технічно найпростіші у виконанні. З урахуванням усіх аспектів їх планування вони мають залишатися в арсеналі ендovasкулярного нейрорадіолога. При МА великих та гігантських розмірів і фузиформних аневризмах запланована деконструкція є операцією вибору. Заплановані деконструкції є надійним та безпечним методом оклюзії МА за умов дотримання всіх вимог щодо підготовки хворого. Незаплановані деконструкції проводять з приводу нестабільності положення спіралі в аневризмі. Незавжди проведення незапланованої оклюзії спричиняє погіршення стану хворих або смерть. Стаціонарна стабільна оклюзія аневризми разом із судиною — це найбільш радикальний спосіб лікування аневризм, який потребує тривалого динамічного спостереження через можливість виникнення ішемічних та інших ускладнень у віддалений період.

**Ключові слова:** мішкоподібна аневризма, ендovasкулярна оклюзія, деконструктивна операція.

З появою методу ендovasкулярного виключення мішкоподібних аневризм (МА) головного мозку (ГМ) метод деконструктивного виключення став одним із видів оклюзії МА, який часто використовували [1, 4, 6]. Останнім часом з розвитком високотехнологічних методів ендovasкулярного виключення аневризм, ширшим використанням техніки ремоделювання, а саме балон-асистентної, про-

тектійних стентів, з появою стентів, які скеровують потік крові, кількість деконструктивних операцій зменшується [2, 5, 9]. Незважаючи на можливості та бажання інтервенціоністів зберегти функцію артерії, на якій розташована МА, бувають випадки, коли використання деконструкції залишається єдиним способом виключення МА з кровообігу. Дані літератури [3, 8] та наш досвід свідчать, що застосування деконструкції — це найрадикальніший метод оклюзії МА ГМ.

© Д. В. Щеглов, 2013

**Мета роботи** — вивчити результати ініціально-го використання деконструктивних операцій у хворих із МА ГМ, установити типи деконструкції, можливі ускладнення, рецидиви та оцінити якість життя хворих після застосування цього типу оклюзії МА.

### Матеріали і методи

У ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України» у період з 2002 до 2012 р. прооперовано 706 хворих з МА ГМ. Ініціально деконструктивно виключено 58 (8,2%) МА. Серед хворих переважали чоловіки — 35 (60,4%). Середній вік хворих — 47 років.

За локалізацією розподіл деконструктивно оклюзованих МА був таким: МА передньої мозкової — передньої сполучної артерії (ПМА/ПСА) — 10 (3,1%) із 323, МА внутрішньої сонної артерії (ВСА) — 24 (13,9%) із 173, у тому числі 3 фузиформні, МА середньої мозкової артерії (СМА) — 11 (7,4%) зі 149, у тому числі 2 фузиформні МА, МА басейну задньої циркуляції (БЗЦ) — 13 (21,3%) із 61, у тому числі 2 фузиформні МА.

Проаналізовано деконструктивні операції залежно від періоду проведення операції та первинних виявів захворювання (табл. 1): проведені у гострий період розриву МА — гострі МА, які розірвалися (гострі МАР); у холодний період розриву — холодні МАР; МА, які не розірвалися (МАНР).

Із 58 деконструктивно виключених МА, гострих МАР було 26 (44,8%); холодних МАР — 11 (10,0%); МАНР — 21 (36,2%).

Заплановані деконструкції (ЗД) здійснено у 36 (62,1%), незаплановані (НД) — у 22 (37,9%) випадках. Виконання НД було зумовлено інтраопераційними ускладненнями.

### Результати

Проведено аналіз залежності деконструктивних оклюзій від розміру МА ГМ (табл. 2).

При прийнятті рішення про виконання ЗД ураховували якість колатерального кровотоку. Оцінку компенсаторного кровообігу проводили під час ангіографічного обстеження або інтраопераційно. Компенсація могла відбуватися у різних артеріях та анастомозах:

1. Компенсація при локалізації МА у басейні ПМА/ПСА (7 МА у ділянці  $A_1$ — $A_2$ , включаючи МА у місці з'єднання ПМА та ПСА, та 3 — у ділянці  $A_2$ — $A_3$ ) відбувалася за рахунок кіркових та підкіркових анастомозів, гілок СМА та ПМА, в усіх випадках однаково.

2. Компенсація у басейні ВСА деконструктивно оклюзованих 12 супракліноїдних МА (1 фузиформна) та 12 інфракліноїдних МА (1 фузиформна) відбувалася за рахунок добре розвинених ПСА та задньої сполучної артерії (ЗСА), і екстра- та інтракраніальних анастомозів ЗСА і ВСА (4 хворих).

3. Компенсація МА у басейні СМА ( $n = 12$ ): 2 МА у ділянці  $M_1$  та 2 МА у ділянці  $M_1$ — $M_2$  відбувалася за рахунок гілок ПМА та задньої мозкової артерії (ЗМА), кіркових та підкіркових анастомозів; 2 МА лобної гілки — через анастомози між лобними гілками ПМА та СМА; 3 МА тім'яно-потиличної гілки

Таблиця 1

#### Розподіл деконструктивних оклюзій залежно від періоду проведення операції

Локалізація	Гострі МАР	Холодні МАР	МАНР	Усього
ПМА/ПСА	10 (17,3 %)	0	0	10 (17,3 %)
ВСА	5 (8,6 %)	4 (6,9 %)	15 (25,8 %)	24 (41,4 %)
СМА	7 (12,0 %)	2 (3,5 %)	2 (3,5 %)	11 (19,0 %)
БЗЦ	4 (6,9 %)	5 (8,6 %)	4 (6,9 %)	13 (22,3 %)
Разом	26 (44,8 %)	11 (19,0 %)	21 (36,2 %)	58 (100 %)

Таблиця 2

#### Розподіл деконструкцій за розміром МА

Розмір МА, мм	Запланована деконструкція	Незапланована деконструкція	Усього
0—3	1 (1,7 %)	2 (3,5 %)	3 (5,2 %)
4—5	5 (8,6 %)	11 (19%)*	16 (27,6 %)
6—10	0	6 (10,4 %)	6 (10,4 %)
11—15	1 (1,7 %)	2 (3,45 %)	3 (5,15 %)
16—20	4 (6,9 %)	0	4 (6,9 %)
Понад 20	18 (31, %)	1 (1,7 %)*	19 (32,7 %)
Фузиформні	7 (12,1 %)	0*	7 (12,1 %)
Разом	36 (62,0 %)	22 (38,0 %)	58 (100 %)

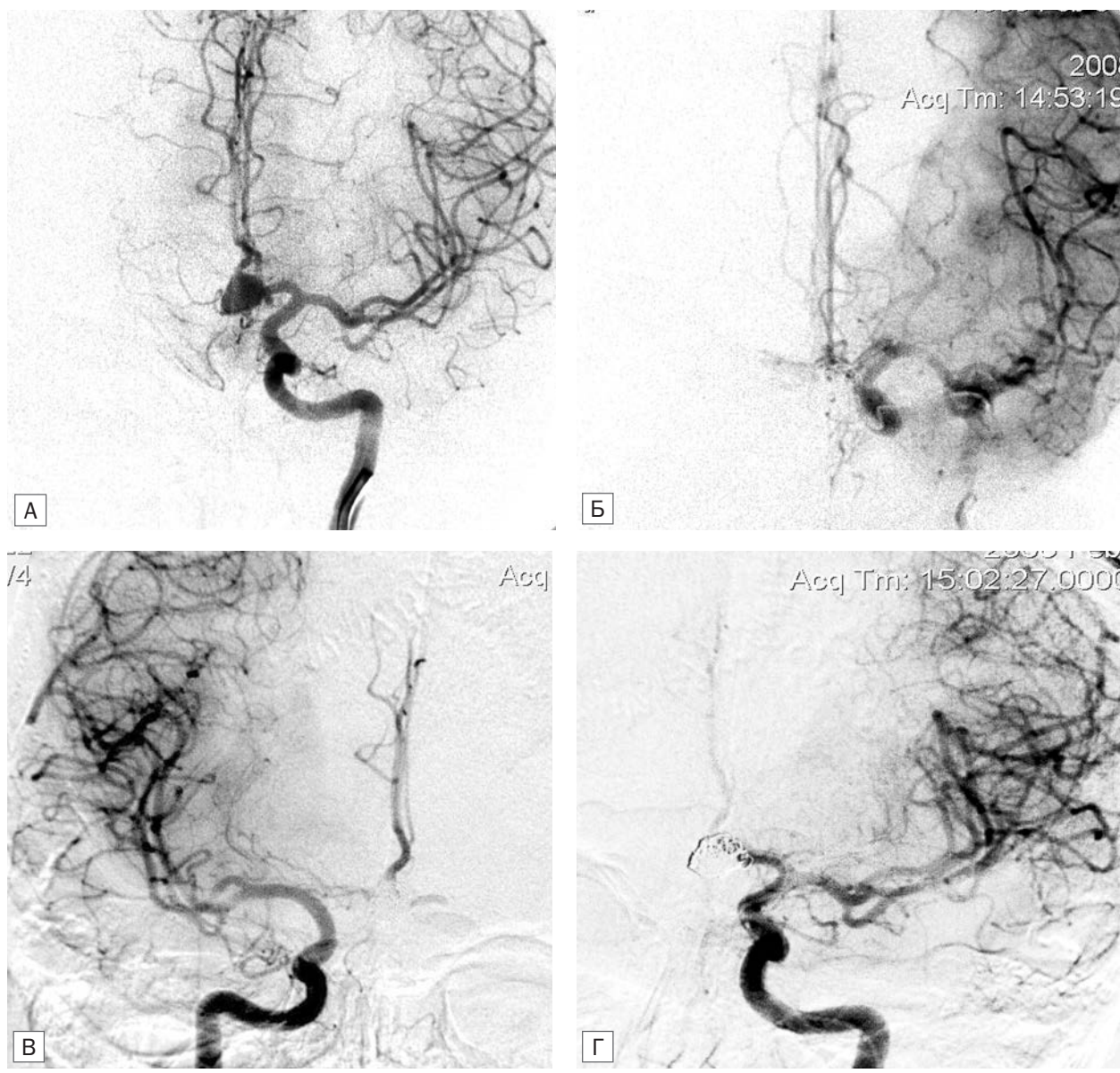
\* Різниця щодо кількості запланованих деконструкцій статистично значуща ( $p \leq 0,005$ ).

СМА — переважно з БЗЦ, потиличних гілок ЗМА, дистальних відділів периколезної артерії ПМА та коркових зв'язків між центральними і постцентральними гілками СМА; 2 МА у прецентральної гілці — з частковою компенсацією за рахунок підкоркових анастомозів центральної та прецентральної гілок СМА.

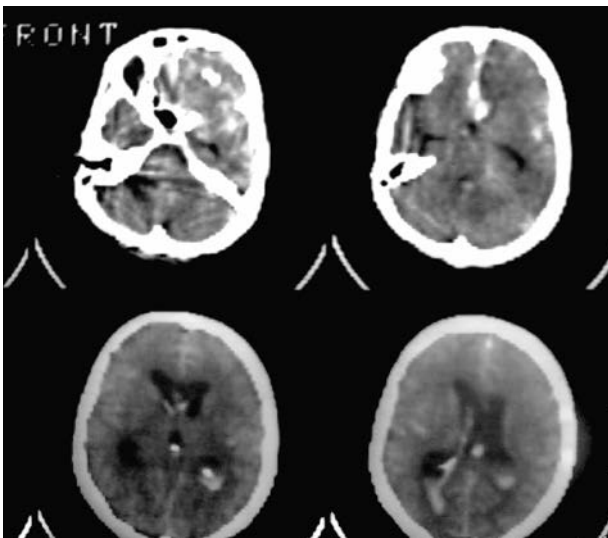
4. Компенсація МА у БЗЦ (n = 13): 1 МА ділянки П1 ЗМА — через потиличні гілки СМА та розвинені перфорантні таламічні артерії; 2 МА (1 фузиформна) ділянки П<sub>2</sub> — через потиличні гілки СМА; 1 фузиформної МА дистального відділу верхньої мозочкової артерії (ВМА) та 1 фузиформної МА дистального відділу задньої нижньої мозочкової артерії (ЗНМА) — через всі інші мозочкові артерії; 3 МА основної артерії (ОА), з них 1 без компенсації (неза-

планованої), — через достатньо розвинені ЗСА, які функціонували за рахунок каротидного басейну; 3 МА хребтової артерії, з них 1 МА (запланована) — без компенсації, 2 — компенсовані через контралатеральну хребтову артерію, анастомози між ПНМА та ЗНМА; 2 МА ЗСА із заповненням з БЗЦ, з них 1 МА з недостатньою компенсацією, 1 МА компенсована через каротидний басейн та перфорантні артерії.

Проведено оцінку ускладнень при ЗД та НД МА у період ініціального лікування. Основною причиною НД було зміщення спіралей у просвіт артерії: без оклюзії (7 випадків), з оклюзією (7) та міграцією у судинному руслі (8). Лише у 3 (5,23 %) випадках зміщення спіралей спричинило ішемічні ускладнення, які призвели до погіршення стану хворого або смерті.



**Рис. 1.** Хвора № 45, 53 роки. МА ПМА/ПЗА зліва: А — передньо-задня проекція; Б — ініціальне реконструктивне виключення МА із кровотоку; В, Г — прогресивне порушення прохідності обох ПМА внаслідок субоклюзії через зміщення спіралі. Часткове порушення прохідності правої ПМА (В) та повна оклюзія лівої ПМА (Г)



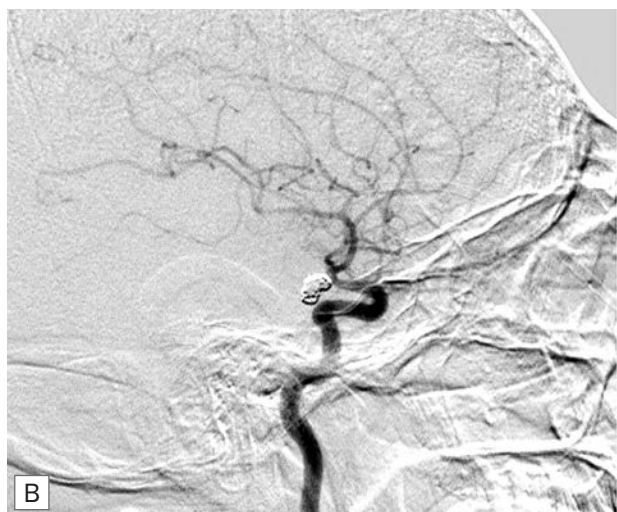
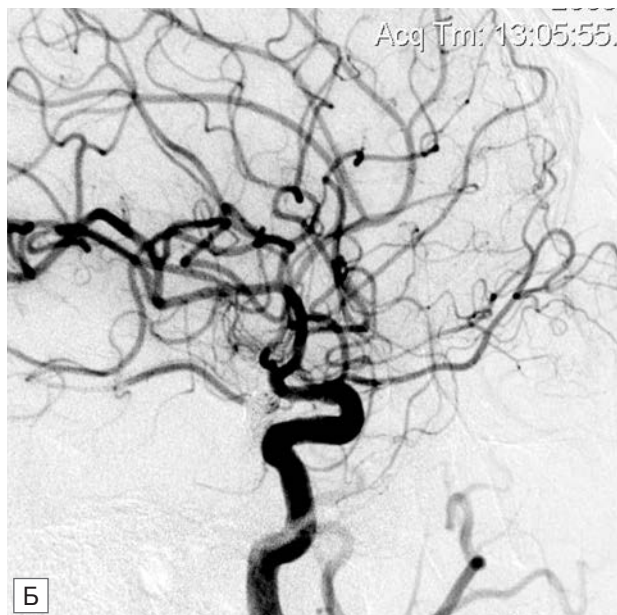
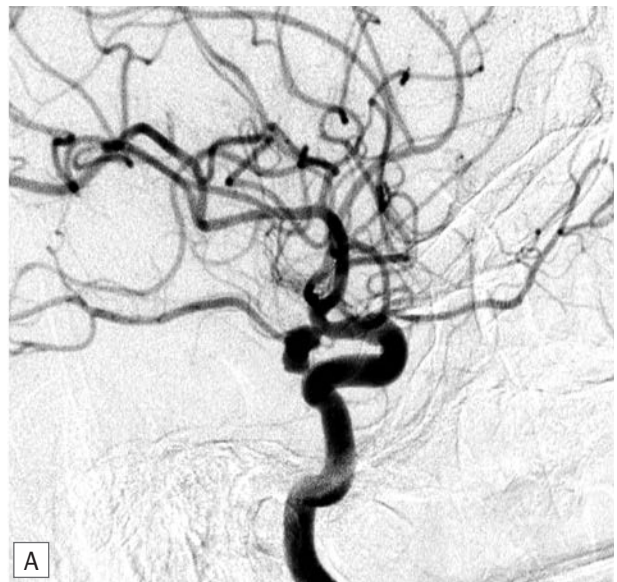
**Рис. 2.** Хвора № 45, 53 роки. Комп'ютерна томографія. Субарахноїдально-вентрикулярно-паренхіматозний крововилив з набряком, який формується, та геморагічною імбібіцією обох лобних часток

В одному випадку НД проведено з приводу випадання спіралі з наступною оклюзією (рис. 1, 2). Під час оклюзії МА зміщення спіралей спричинило порушення прохідності ПМА, посилення ішемії та набряку ГМ. Незважаючи на часткову реканалізацію ПМА за рахунок фармакодилатації, стан хворої погіршився у післяопераційний період (4—5 балів за шкалою Ренкіна) і вона померла. Смерть хворої було розцінено як результат інтраопераційного ішемічного ускладнення. Однак, урахувавши початковий тяжкий стан пацієнтки, спричинений повторним масивним крововиливом з інтервалом 2 тиж, формуванням значного ураження ГМ за змішаним типом, ми не вважаємо, що результат лікування зумовлений лише інтраопераційним ускладненням.

У другому випадку проведено НД МА ВСА розміром 4—5 мм (рис. 3) з приводу пролабування спіралей у просвіт ЗСА після реконструктивної оклюзії через 1 хв. Хворого прооперовано у гострий період крововиливу на тлі ангіоспазму, більш вираженого у БЗЦ (ОА та ЗСА). Після виникнення оклюзії судини у хворого спостерігали геміплегію, з поступовим відновленням до незначного геміпарезу (3—4—2 бали за шкалою Ренкіна).

У третьому випадку НД, проведена з приводу випадання спіралі з наступною оклюзією ВСА на рівні каротидно-офтальмічного сегмента ВСА, призвела до порушення зору за типом однобічного амаврозу.

Загальний стан хворих (неврологічний, клінічний та психічний) оцінювали за шкалою Ренкіна. Відмінні результати (0—1 бал) отримано у 45 (77,6%) хворих, добрі (2—3 бали) — в 11 (19,0%), задовільні (4 бали) — в 1 (1,7%), незадовільні (5—6 балів) — в 1 (1,7%).



**Рис. 3.** Хворий № 67, 35 років. МА ВСА (ЗСА) зліва: А — церебральна ангиографія, субтракція, бічна проекція; Б — реконструктивна оклюзія МА; В — порушення прохідності ЗСА через пролабування спіралей

### Обговорення

Виявлено особливості проведення ЗД та НД залежно від періоду захворювання. При гострих МАР ЗД проводили на тлі локального або мультисегментарного спазму артерії, в басейні яких були локалізовані МА. У таких випадках наявність ангіоспазму в пацієнтів без неврологічного дефіциту була своєрідною тест-оклюзією на можливість проведення деконструкції. Відзначено вірогідно більшу кількість ЗД у разі МАНР та НД у разі гострих МАР. Вірогідно більшу кількість ( $p \leq 0,005$ ) ЗД становили МА великого та гігантського розміру. Також проведено вірогідно більшу кількість ( $p \leq 0,005$ ) ЗД за наявності фузиформних аневризм. Із загальної кількості хворих з МА (706) прооперовано 9 осіб з фузиформними аневризмами, 7 (78%) із яких виключено із кровотоку деконструктивно. Відзначено вірогідно більшу кількість ( $p \leq 0,005$ ) НД при МА розміром 4—5 мм — 11 (19%).

Аналіз НД виявив, що у більшості хворих компенсаторний кровотік був достатньо розвинутим, але, незважаючи на це, метою сучасної ендovasкулярної операції має бути реконструктивна оклюзія аневризм з максимальним збереженням природної функції церебрального кровотоку.

У нашому дослідженні у разі виконання НД виникло 3 (5,2%) ускладнення, тоді як у разі проведення ЗД їх не було. Вибір методу операції має ґрунтуватися на досвіді лікаря та оснащенні відділення.

Аналіз ініціального лікування МА ГМ шляхом застосування деконструктивного виключення МА із кровотоку виявив вірогідно більшу кількість позитивних результатів — 56 (96,6%) — та вірогідно меншу кількість негативних або задовільних — 2(3,4%) випадки, із них 1 летальний.

### Висновки

Деконструктивні операції технічно найбільш прості у виконанні. З урахуванням усіх аспектів їх планування вони мають залишатися в арсеналі ендovasкулярного нейрорадіолога.

У разі МА великих та гігантських розмірів, фузиформних аневризм операцією вибору для досягнення оптимального результату є ЗД.

ЗД — це надійний та безпечний метод оклюзії МА за умов дотримання всіх вимог щодо підготовки хворого до проведення процедури: планування, підбір необхідного інструментарію, оцінка компенсаторного кровотоку.

НД виникають унаслідок нестабільності положення спіралей в аневризмі (випадіння з оклюзією артерії, без оклюзії або з міграцією у судинному руслі). Не завжди проведення НД спричиняє погіршення стану хворих або смерть (3 (5,2%) випадки).

Стаціонарна стабільна оклюзія аневризми разом із судиною — це найбільш радикальний спосіб лікування аневризм, який потребує тривалого динамічного спостереження через можливість виникнення ішемічних та інших ускладнень у віддалений період.

### Література

1. Byrne J.V., Guglielmi G. Endovascular treatment of intracranial aneurysms. — Berlin: Springer, 1998. — 248 p.
2. Chiriac A., Poeata I., Baldauf J. et al. Multimodal treatment of Intracranial Aneurysm // Romanian Neurosurgery. — 2010. — Vol. 17, N 3. — P. 281—290.
3. De Gast A.N., Sprengers M.E., van Rooij W.J. et al. Carotid balloon occlusion for large and giant aneurysms: evaluation of a new test occlusion protocol // Neurosurgery. — 2000. — N 47. — P. 116—121.
4. Laitinen L., Servo A. Embolization of cerebral vessels with inflatable and detachable balloons: Technical note // J. Neurosurg. — 1978. — Vol. 48, N 2. — P. 307—308.
5. Leibowitz R., Do H.M., Marcellus M.L. et al. Parent vessel occlusion for vertebrobasilar fusiform and dissecting aneurysms // Am. J. Neuroradiol. — 2003. — N 24. — P. 902—907.
6. Strother C.M. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: Part 1 and Part 2 // Am. J. Neuroradiol. — 2001. — Vol. 22. — P. 1011—1012.
7. Taki W., Handa H., Yamagata S. et al. Balloon embolization of a giant aneurysms using a newly developed catheter // Surg. Neurol. — 1979. — Vol. 12, N 5. — P. 363—365.
8. Tjoumakaris S.I., Dumont A.S., Gonzalez L.F. et al. A novel endovascular technique for temporary balloon occlusion and permanent vessel deconstruction with a single microcatheter // World Neurosurg. — 2012. — N 25. — P. 1878—1890.
9. Wilkins R., Christopher T. Neurosurgical classics. — New York: Thieme, 1992. — 524 p.

Д. В. ЩЕГЛОВ

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

### Инициальные результаты деконструктивных окклюзий мешотчатых аневризм головного мозга

**Цель** — изучить результаты инициального использования деконструктивных операций у больных с мешотчатыми аневризмами (МА) головного мозга (ГМ), выявить типы деконструкций, возможные осложнения и рецидивы, оценить качество жизни больных после применения данного типа окклюзии МА.

**Материалы и методы.** Из 706 больных с МА ГМ 58 (8,2%) проведены деконструктивные операции. МА передней мозговой — передней соединительной артерии (ПМА/ПСА) выявлены у 10 (3,1%) из 323 больных, МА

внутренней сонной артерии (ВСА) — у 24 (13,9%) из 173, МА средней мозговой артерии (СМА) — у 11 (7,4%) из 149, МА бассейна задней циркуляции (БЗЦ) — у 13 (21,3%) из 61 пациента. Деконструктивно выключены 26 (44,8%) МА в острый период, 11 (10,0%) — в холодный и 21 (36,2%) неразорвавшаяся МА. Запланированные деконструкции проведены 36 (62,1%), незапланированные — 22 (37,9%) больным.

**Результаты.** Проведены 3 (5,15%) деконструкции МА размером 0—3 мм, 16 (27,6%) — 4—5 мм, 6 (10,4%) — 6—10 мм, 3 (5,15%) — 11—15 мм, 4 (6,9%) — 16—20 мм, 19 (32,7%) — свыше 20 мм, 7 (12,1%) фузиформных аневризм. Проанализирован компенсаторный кровоток, осложнения и их причины при запланированном и незапланированном деконструктивном выключении МА. Основная причина незапланированной деконструкции — смещение спиралей в просвет артерии: без окклюзии (7 случаев), с окклюзией (7), с миграцией спирали по сосудистому руслу (8). В 3 (5,23%) случаях смещение спиралей вызвало ишемические осложнения, которые привели к ухудшению состояния 2 больных и смерти 1 больной. Качество жизни за шкалой Рэнкина: отличные результаты (0—1 балла) получены у 45 (77,6%), хорошие (2—3 балла) — у 11 (19,0%), удовлетворительные (4 балла) — у 1 (1,7%), неудовлетворительные (5—6 баллов) — у 1 (1,7%).

**Выводы.** Деконструктивные операции являются технически наиболее простыми в выполнении. С учетом всех аспектов их планирования они должны оставаться в арсенале эндоваскулярного нейрорадиолога. При МА большого и гигантского размера и фузиформных аневризмах запланированная деконструкция является операцией выбора. Запланированные деконструкции — надежный и безопасный метод окклюзии МА при условии соблюдения всех требований относительно подготовки больного. Незапланированные деконструкции выполняют при нестабильности положения спиралей в аневризме. Не всегда проведение незапланированной окклюзии вызывает ухудшение состояния больного или смерть. Стационарная стабильная окклюзия аневризмы вместе с сосудом является наиболее радикальным способом лечения аневризм, но требует длительного динамического наблюдения, учитывая возможность возникновения ишемических и других осложнений в отдаленный период.

**Ключевые слова:** мешотчатая аневризма, эндоваскулярная окклюзия, деконструктивная операция.

D. V. SHCHEGLOV

SI «Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology of NAMS of Ukraine», Kyiv

## An initial results of cerebral aneurysms deconstructive occlusions

**Objective** — to study the results of an initial using of deconstructive operations in patients with cerebral aneurysms (CA), identify types of deconstructions, possible complications and recurrences, to assess the patient's quality of life.

**Methods and subjects.** 58 (8.2 %) deconstructive operations were performed for 706 patients with CA. Localization: 10 (3.1 %) from 323 patients with CA of anterior cerebral artery/anterior communicating artery (ACA/ACoA), 24 (13.9 %) from 173 CA of internal carotid artery (ICA), 11 (7.4 %) from 149 MA of middle cerebral artery (MCA) and 13 (21.3 %) from 61 MA of posterior circulation basin (PCB). 26 (44.8 %) deconstructive operations were performed in acute period, 11 (10 %) — in the cool, and 21 (36.2 %) in unruptured CA. The planned deconstructions were performed for 36 (62.1 %), unplanned — 22 (37.9 %).

**Results.** 3 (5.15 %) deconstructions CA 0—3 mm were performed, CA 4 deconstructions — 5 mm — 16 (27.6 %), 6—10 mm — 6 (10.4 %), 11—15 mm — 3 (5.15 %), 16—20 mm — 4 (6.9 %), > 20 mm — 19 (32.7 %) and 7 (12.1 %) in fusiform aneurysms. Analysis of compensatory blood flow in specific localizations, evaluation of complications/predictors of complications of planned and unplanned deconstructive occlusions was carried out. Main causes of unplanned deconstructions were: coils drop-out from CA in to the artery: without follow occlusion (7 cases), with the occlusion (7 cases), followed by coils migration through the vessel (8 cases). Only 3 (5.23 %) ischemic complications were observed: 2 cases with the deterioration and 1 death. The patient's quality of life (by Rankin scale): excellent results (0—1 points) — 45 (77.6 %), good (2—3 points) — 11 (19 %), satisfactory (4 points) — 1 (1.7 %), unsatisfactory (5—6) — 1 (1.7 %).

**Conclusions.** Deconstructions is the most technically simple operation to perform and, taking into account all aspects of their design, should remain in the arsenal of endovascular neuroradiologist. In patients with large and giant CAs and fusiform aneurysms planned deconstruction is the operation of choice. The planned deconstruction is a reliable and safe method of CA occlusion, if all the requirements for preparation have been made. Unplanned deconstruction arises as a result of coil instability in aneurysm. Unplanned occlusion doesn't often cause the deterioration or death. Stationary stable occlusion of the aneurysm with a vessel is the most radical method of treatment but requires dynamic long follow-up monitoring for any ischemic and other complications.

**Key words:** cerebral aneurysm, endovascular occlusion, deconstructive operation.



К. Р. КОСТЮК, А. О. ПОПОВ, Ю. М. МЕДВЕДЕВ,  
Я. П. ЗІНЬКЕВИЧ, М. М. ШЕВЕЛЬОВ, С. М. ДІЧКО

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

## Перший досвід використання в Україні глибинної мозкової стимуляції при лікуванні хвороби Паркінсона

**Мета** — оцінити ефективність імплантації системи для двобічної глибинної мозкової стимуляції субталамічного ядра при хворобі Паркінсона (ХП).

**Матеріали і методи.** Стереотаксичну двобічну імплантацію внутрішньомозкових електродів для стимуляції субталамічних ядер проведено 6 хворим. Середній вік пацієнтів —  $(60,3 \pm 12,4)$  року. У 5 (83,3%) хворих діагностовано ідіопатичну ХП, в 1 (16,7%) — вторинний паркінсонізм. Тривалість захворювання у середньому становила  $(9,2 \pm 2,4)$  року, тривалість леводопа-терапії —  $(6,8 \pm 2,8)$  року. Стан хворих до та після операції оцінювали за Уніфікованою оцінювальною шкалою ХП (UPDRS II), шкалою Хена—Яра та шкалою денної активності Шваба—Інгланда. Операції здійснювали на стереотаксичній системі CRW Radionics з використанням комп'ютерної програми FraimLink (Medtronic). Виконували інтраопераційний мікроелектродний запис активності підкіркових структур. Усім хворим імплантували нейрогенератор моделі Activa-PC. Регрес симптоматики оцінювали через 3, 6 та 12 міс після операції.

**Результати.** Після операції нормалізацію м'язового тону та припинення тремору відзначено у всіх хворих, значний регрес брадикінезії — у 5 (83,3%). Леводопа-спричинені дискінезії зникли у 2 хворих, у яких вони були до операції. У 3 хворих зник феномен «оп—off», у 3 — регресував феномен «виснаження дози леводопи». Встановлено суттєве поліпшення за показниками шкали UPDRS II: на 74,4% — у період максимальної дії препарату леводопа, на 63,8% — у період відсутності дії леводопа. Після операції відзначено зменшення добової дози леводопа в середньому на 51,1% порівняно з доопераційною.

**Висновки.** Глибинна мозкова стимуляція субталамічних ядер — ефективний і безпечний метод хірургічного лікування ХП, який сприяє значному регресу неврологічної симптоматики, зменшенню дози леводопа і поліпшенню якості життя хворих.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, глибинна мозкова нейростимуляція, внутрішньомозкові електроди, нейростимуляція.

Розвиток та впровадження в клінічну практику сучасних діагностичних нейровізуалізаційних, інструментальних та комп'ютерних технологій дає змогу розробити нові принципи хірургічного лікування захворювань нервової системи, зокрема хвороби Паркінсона (ХП) — найпоширенішого хронічного прогресивного нейродегенеративного захворювання центральної нервової системи, яке зумовлене ураженням чорної субстанції стовбура

мозку та базальних гангліїв. За даними статистики, 0,07—1,50% населення планети страждають на це захворювання. З віком захворюваність зростає до 4% [5]. З огляду на подовження тривалості життя експерти прогнозують, що через 25 років кількість хворих на ХП зросте вдвічі [7]. В Україні на це захворювання страждає понад 65 тис. осіб. Щорічно у 9 тис. осіб ХП діагностують уперше.

Як свідчать результати тривалих клініко-інструментальних досліджень, провідну роль у патогенезі ХП відіграють порушення медіаторного балансу в екстрапірамідних структурах мозку, які

© К. Р. Костюк, А. О. Попов, Ю. М. Медведєв, Я. П. Зінькевич,  
М. М. Шевельов, С. М. Дічко, 2013

виникають унаслідок зменшення вмісту в них допаміну через дегенерацію нігостріарних дофамінергічних нейронів. Причини зменшення кількості нейронів остаточно не встановлено. ХП виникає переважно в осіб віком понад 50 років, лише у незначній кількості хворих розвивається ранній паркінсонізм з дебютом захворювання у 20—40 років. Клінічно захворювання виявляється порушенням довільних рухів, а саме тремором, брадикінезією, ригідністю м'язів та постуральною нестабільністю. Окрім моторних розладів, у хворих спостерігають порушення сну, мови, ковтання, закрепи, запаморочення, болі, дисфункцію сечового міхура та статокординаторні розлади, які спричиняють падіння і повторні травми [13]. Часто у хворих на ХП розвиваються депресія та інші психоемоційні розлади. За даними літератури, 1/3—2/3 хворих мають середній ступінь вираження або тяжкий перебіг захворювання (за шкалою Хена—Яра—З—5-й ступінь). Доведено, що серед хворих на ХП, особливо з раннім початком захворювання, смертність вірогідно вища, ніж у загальній популяції [4]. Основна причина смерті хворих на ХП — пневмонія [8]. Прогредієнтний перебіг захворювання, висока інвалідизація та смертність обґрунтовують необхідність пошуку нових методик лікування цієї патології, зокрема нейрохірургічних.

Основний метод лікування ХП — медикаментозна терапія, спрямована на забезпечення оптимального рівня повсякденної активності хворого протягом максимально тривалого періоду. Сучасна лікувальна тактика ХП передбачає призначення патогенетичної терапії з одночасною профілактикою побічних дій, які виникають унаслідок тривалого вживання специфічних протипаркінсонічних препаратів (ППП). У терапії ХП використовують переважно препарати, які впливають на регуляцію дофамінергічної трансмісії. До цієї групи належать препарати леводопи та агоністи дофамінових рецепторів. У лікуванні ХП застосовують також антихолінергічні препарати, препарати амантадинового ряду, інгібітори катаболізму допаміну, зокрема, інгібітори моноамінооксидази типу В та катехол-О-метилтрансферази.

Ефективність терапії залежить від правильного вибору ППП з урахуванням форми, стадії захворювання, віку, загальносоматичного та психічного стану хворого. Результати досліджень свідчать про те, що навіть у разі високоефективної дофамінергічної замісної терапії через 4—6 років після її призначення у більшості хворих розвиваються побічні ефекти у вигляді рухових та нерухових розладів. До рухових побічних ефектів належать моторні флуктуації, дискінезії, акінетичний криз, до нерухових — ортостатична гіпотензія, дисфагія, закрепи, порушення сечовиділення, когнітивні та психоемоційні розлади. Ці ускладнення разом з прогресуванням симптоматики захворювання значно погіршують якість життя хворих і призводять до їх со-

ціальної та побутової дезадаптації. Прогресування захворювання за відсутності ефекту медикаментозної терапії та розвиток побічних явищ унаслідок прийому препаратів роблять актуальним пошук інших методів лікування, зокрема хірургічних.

Першу спробу хірургічного лікування ХП було зроблено на початку ХХ ст., коли відомий англійський нейрохірург V. Horsley у 1907 р. успішно видалив частину моторної кори з метою корекції рухових розладів хворому з атетозом. У 1947 р. Spiegel та співавт. впровадили у практику стеротаксичні втручання. Протягом наступного десятиріччя з'явилися публікації, в яких повідомлялося про ефективність деструкції різних підкіркових структур, зокрема ядер внутрішнього сегмента білої кулі та вентролатеральних ядер таламусу [14, 18]. Одним із основоположників цього методу хірургічного лікування в СРСР був професор О. О. Лапоногов, який у 1974 р. організував перше в Європі відділення функціональної нейрохірургії в Інституті нейрохірургії, яке він очолював до 2011 р. Після впровадження леводопа-терапії у 1967 р. кількість хірургічних втручань значно скоротилася, однак у середині 1980-х дедалі більше занепокоєння почала викликати побічна дія леводопа-терапії (дискінезії та моторні флуктуації). У зв'язку з цим розширилися показання до хірургічного лікування ХП, зокрема до застосування стереотаксичних методик, удосконаленню яких сприяло впровадження комп'ютерних технологій та сучасних нейровізуалізаційних діагностичних методик, зокрема, магнітно-резонансної томографії (МРТ).

На сьогодні пріоритетним напрямом хірургічного лікування ХП вважають метод хронічної електростимуляції глибинних структур головного мозку за допомогою імплантації внутрішньомозкових електродів. Цей метод набув поширення у 1990-х роках. Під час електростимуляції відбувається вплив на нейрони, які спричиняють функціональні зміни в головному мозку. Глибинна мозкова стимуляція (ГМС) сприяє поліпшенню якості життя хворих, виведенню їх з ізоляції, незалежності та соціальної адаптації хворих [6, 15]. ГМС — безпечна хірургічна процедура, яку хворі добре переносять [12].

Переваги ГМС порівняно з деструктивними операціями полягають у можливості одночасного введення електрода у підкіркові структури обох півкуль з метою двосторонньої електростимуляції, ефективності нейростимуляції при брадикінетичних формах захворювання, можливості корекції локалізації електрода, неінвазивної регуляції параметрів стимуляції, що дає змогу підібрати індивідуально оптимальну і комфортну для хворого програму стимуляції з максимально позитивним ефектом та мінімізацією побічних ефектів. Деструктивні стереотаксичні операції асоціюються з високим рівнем розвитку мовних порушень та поступальної нестабільності, а у разі розвитку операційних неврологічних ускладнень вони мають

незворотний характер. До недоліків нейростимуляції належать наявність чужорідного тіла в організмі, неможливість перебування в умовах інтенсивного магнітного поля, обмежений термін роботи батареї імпульсного генератора (заміна батареї через 5—7 років роботи), а також висока вартість нейростимулювальної системи.

Перші імплантації систем для ГМС проведено у 1987 р. групою французьких фахівців з університету Гренобля на чолі з А. L. Venabid. З того часу нейростимуляція набула поширення у світі. Загалом імплантацію електродів для тривалої ГМС проведено більш ніж у 80 тис. пацієнтів з різними захворюваннями нервової системи. Протягом останнього десятиліття ГМС вважають провідним напрямом лікування тяжких форм ХП, тремору і дистонії. Широке впровадження ГМС дало змогу вивчити патофізіологію зазначених захворювань шляхом реєстрації електричної активності глибокими внутрішньомозковими мікроелектродами та електростимуляції різних мозкових структур. Доведено високу ефективність нейростимуляції при лікуванні епілепсії, нестерпного болювого синдрому, певних видів психічних розладів.

Декілька рандомізованих досліджень підтвердили високу ефективність методу нейростимуляції при лікуванні ХП. Показано значне статистично вірогідне поліпшення рухової активності в період відсутності дії леводопа-препарату (період «off»), збільшення тривалості періоду дії леводопа-препарату (період «on») за відсутності спричинених леводопою дискінезій [6, 16]. ГМС дає змогу зменшити дозу леводопи, що сприяє регресу дискінезій. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що імплантація внутрішньомозкових електродів — це безпечна процедура, яку добре переносять хворі [10]. Нейростимуляція поліпшує якість та збільшує тривалість сну хворих, що також позитивно впливає на якість життя. Доведено, що тісна взаємодія лікарів суміжних спеціальностей (неврологів, нейрохірургів, нейрофізіологів) сприяє вчасному визначенню показань до хірургічного лікування, а також вибору найбільш адекватного та ефективного методу втручання. Найнебезпечніше ускладнення, пов'язане з операцією, — крововилив. За даними різних авторів, його частота в середньому становить 3,9%. Деяко рідше виникають інфекційні ускладнення — у 1,6% хворих [12]. Частота операційних ускладнень зменшується з набуттям досвіду виконання хірургічних втручань [19].

Після імплантації системи для ГМС вартість лікування хворих на ХП значно зменшується, що пов'язано зі зменшенням кількості ППП та їх дози. Зниженню вартості лікування також сприяє відсутність необхідності корекції побічних ефектів специфічної медикаментозної терапії. За даними V. Fraix та співавт. (2006), вартість лікування на другий рік після імплантації системи для ГМС зменшується на 57% порівняно з такою до хірургічного втручання.

**Мета роботи** — оцінити ефективність імплантації системи для двобічної глибокої стимуляції субталамічного ядра при ХП.

### Матеріали і методи

З травня 2012 р. у відділенні функціональної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» 6 хворим проведено стереотаксичну імплантацію внутрішньомозкових електродів для стимуляції субталамічних ядер обох півкуль. Вік хворих — від 37 до 70 років (середній вік —  $(60,3 \pm 12,4)$  року). У 5 (83,3%) пацієнтів діагностовано ідіопатичну ХП, в 1 (16,7%) хворого віком 37 років — вторинний паркінсонізм, який дебютував у віці 30 років, через 6 міс після перенесеної вітряної віспи, ускладненої менінгоенцефалітом.

Клініко-інструментальне обстеження передбачало збір анамнезу, зокрема даних щодо віку дебюту, тривалості захворювання до операції і леводопа-терапії, дози препаратів леводопи, строку появи моторних флуктуацій і леводопа-спричинених дискінезій після початку леводопа-терапії, характеру флуктуацій та дискінезій, неврологічний та загальносоматичний огляд. Неврологічний стан хворих та перебіг захворювання оцінювали за Уніфікованою оцінювальною шкалою хвороби Паркінсона II (Unified Parkinson's Disease Rating Scale II (UPDRS II)) і шкалою Хена—Яра, якість життя — за шкалою денної активності Шваба—Інгланда. Під час оцінки психічного статусу вивчали когнітивні функції та психоемоційний стан хворих.

Перед операцією хворим проведено МРТ за допомогою високопольного апарата Phillips Intera 1.5 T (Нідерланди, 2008). Під час дослідження отримували T1- і T2-зважені зображення, товщина зрізів становила 1,5 мм. Для візуалізації судин головного мозку в усіх випадках МРТ проводили із застосуванням контрастної речовини. Локалізацію та хід судин визначали для планування траєкторії введення внутрішньомозкових електродів.

Хірургічне втручання виконували на стереотаксичній системі CRW Radionics (США, 2005). Після фіксації стереотаксичної рамки до кістки виконували комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку в спеціальному локалізері на мультиспіральному (64 спіралі) томографі Phillips Brilliance CT (Нідерланди, 2008). Для розрахунку координат мішені імплантації електродів і траєкторії їх введення використовували комп'ютерну програму Medtronic FraimLink (США, 2011) (рис. 1). Після накладання двох фрезових отворів у лобовій кістці у задану мішень вводили 5 мікроелектродів (FHC, Inc., США) з діаметром робочої частини 50 нм і проводили інтраопераційний мікроелектродний запис активності субталамічного ядра за допомогою станції LeadPoint (LeadPoint, Inc., США). Після отримання сигналу, характерного для субталамічного ядра, здійснювали тестову макростимуляцію для

клінічної оцінки правильного розміщення електрода та запобігання розвитку неврологічних ускладнень, пов'язаних з неправильним його розташуванням. Мовний контакт з хворим та оцінка регресу тремору і ригідності були можливі завдяки використанню wake-up анестезії. Потім мікроелектроди видаляли і у мозок імплантували внутрішньомозкові електроди для постійної стимуляції. Діаметр електрода становив 1,1 мм, робоча частина кожного електрода складалася з 4 контактів завдовжки 1,5 мм кожний. Відстань між контактами — 1,5 мм. Електроди фіксували до кістки за допомогою системи StimLock (Medtronic). Другий етап операції полягав в імплантації нейрогенератора Activa PC (Medtronic) у підшкірний простір лівої половини грудей крізь лінійний розтин шкіри, який проводили вздовж лівої ключиці, на 2,0 см нижче від нижнього краю. Спеціальними подовжувачами, проведеними під шкірою, з'єднували внутрішньомозкові електроди з нейрогенератором.

Для контролю правильного розташування електродів наступного дня після операції проводили КТ, за потреби — рентгенологічне дослідження (рис. 2). Первинне налаштування параметрів нейростимуляції здійснювали протягом перших двох днів після операції. В усіх хворих встановлювали монополярний режим стимуляції, ширина імпульсу та частота були однаковими — відповідно 60 мс та 130 Гц. Амплітуда імпульсу становила від 1,7 до 2,5 В залежно від досягнення позитивного ефекту та відсутності

побічної дії внаслідок нейростимуляції. Індивідуально визначали оптимальний контакт кожного електрода, стимуляція якого спричиняла найбільший лікувальний ефект. Усіх хворих виписали у задовільному стані на 8-му—10-ту добу після операції.

Оцінку регресу симптоматики проводили через 3, 6 та 12 міс після операції.

Одержані дані піддавали статистичній обробці. Для обробки кількісних величин використовували традиційні методи параметричної статистики, які визначали основні параметри вибірок. Перевірку гіпотези щодо рівності генеральних середніх значень здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента. Критичне значення статистичного рівня значущості приймали рівним 0,05 (5%) [1].

### Результати та обговорення

Установлено, що у 5 хворих з ідіопатичною ХП перші симптоми виникли у віці від 45 до 63 років (у середньому — у  $(55,8 \pm 6,8)$  року). У хворого з вторинним паркінсонізмом дебют захворювання стався у віці 30 років. Тривалість захворювання — від 7 до 12 років (у середньому —  $(9,2 \pm 2,4)$  року). У 3 (50%) хворих виявлено ригідно-брадикинетично-тремтячу форму, ще у 3 (50%) — тремтячо-брадикинетичну. За шкалою Хена—Яра ступінь тяжкості стану оцінено 3 балами у 4 (66,7%) хворих і 4 — у 2 (37,3%). За шкалою денної активності Шваба—Інгланда у 4 (66,7%) хворих стан оцінено як 40%, що свідчило про виражену залежність хво-

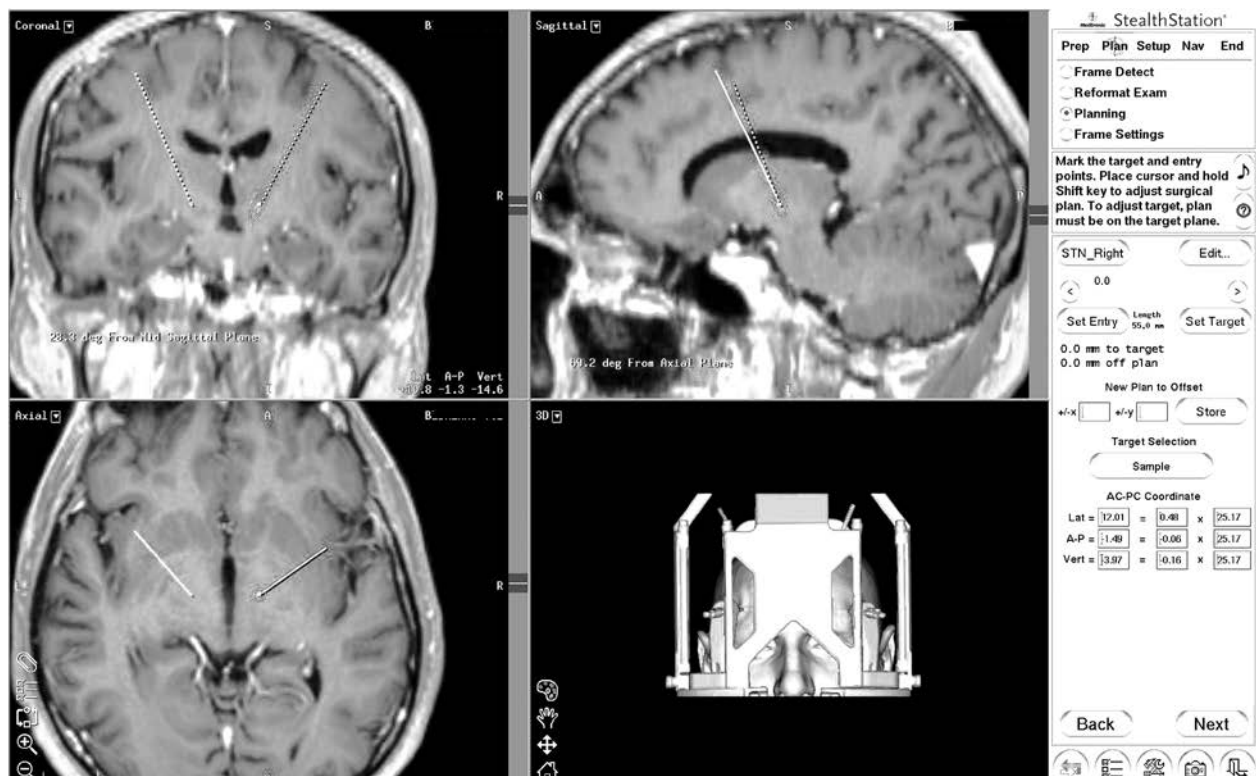


Рис. 1. Розрахунок координат субталамічних ядер і траєкторії введення електродів хворого Б. за допомогою комп'ютерної станції FramLink (Medtronic)

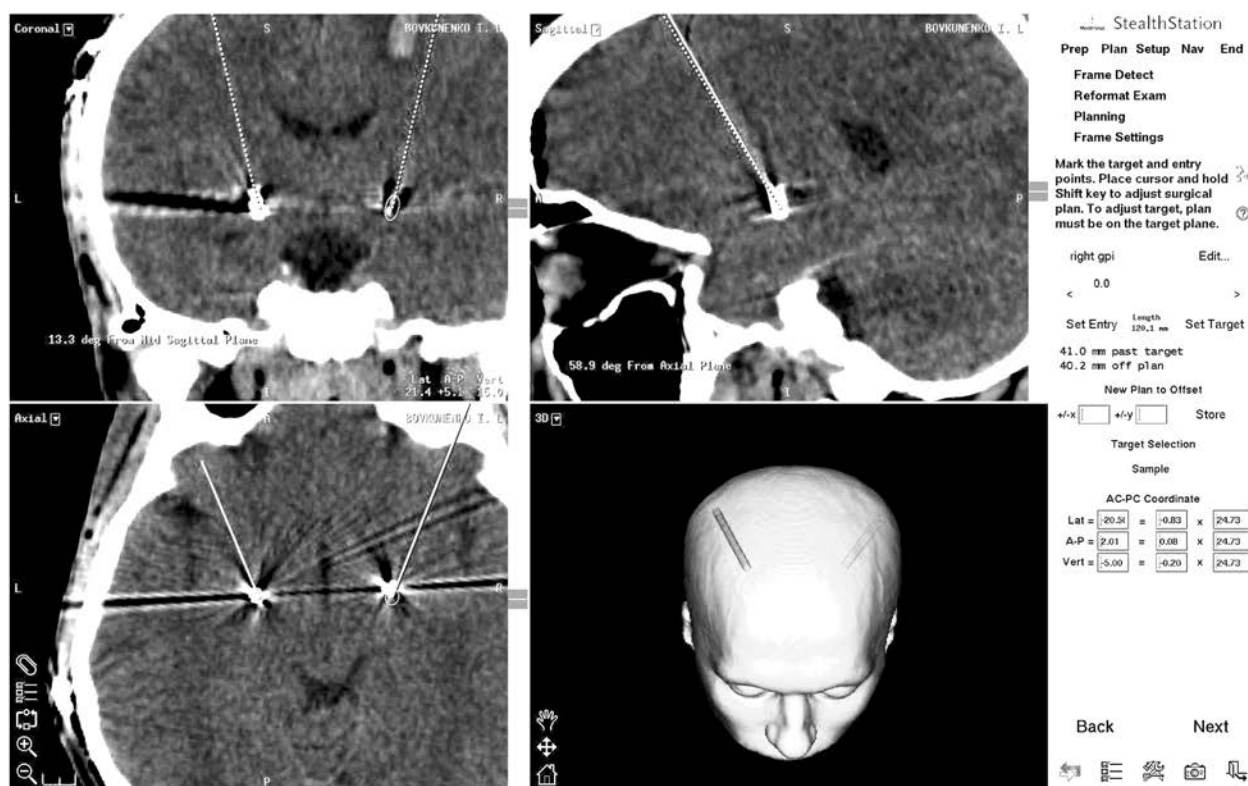


Рис. 2. КТ хворого Б. наступного дня після операції. Внутрішньомозкові електроди розміщені в субталамічних ядрах з обох боків

рих, які могли виконувати без сторонньої допомоги лише деякі завдання. У 2 (37,3%) хворих стан оцінено як 50%, що характеризує виражену залежність хворих, яким необхідна стороння допомога у половині випадків будь-яких їхніх дій. У цих хворих спостерігали виражену уповільненість та складнощі під час виконання будь-якої роботи. У період максимальної дії препарату леводопи за шкалою UPDRS II стан хворих оцінено 46—58 балами (у середньому —  $(50,7 \pm 5,7)$  бала), у період мінімальної дії — 58—70 балами (у середньому —  $(65,7 \pm 4,3)$  бала).

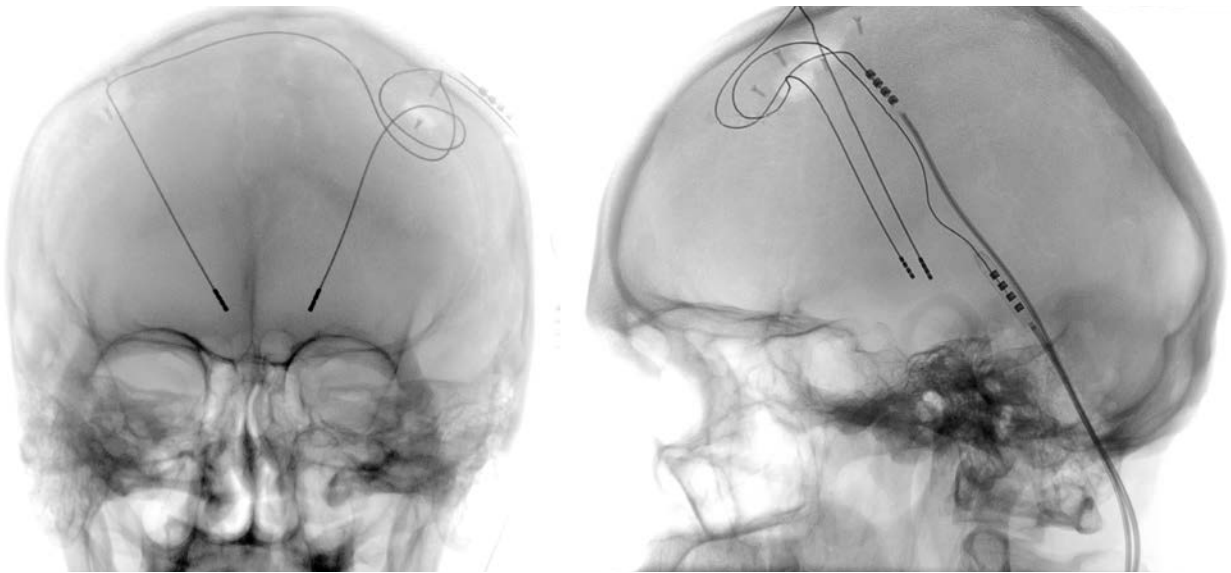
Усі хворі приймали леводопа-препарати, які на початку лікування були ефективними. Леводопа-терапія сприяла регресу брадикінезії, ригідності, зменшенню тремору. Тривалість леводопа-терапії становила від 3 до 10 років (у середньому —  $(6,8 \pm 2,8)$  року). На момент операції доза леводопи становила від 750 до 2000 мг/добу (у середньому —  $(1191,7 \pm 543,0)$  мг). У 5 (83,3%) хворих виявлено побічну дію леводопа-терапії: в усіх 5 випадках спостерігалися моторні флуктуації у вигляді феномену «виснаження ефекту дози леводопи», у 3 — у вигляді феномену «on — off». У 2 спостереженнях мали місце леводопа-спричинені дискінезії піку дози, які виявлялися хореоподібними гіперкінезами.

За шкалою MMSE рівень когнітивних функцій оцінено 23—27 балами, що свідчило про помірне відхилення від норми. Лише в 1 (16,7%) випадку діагностовано деменцію легкого ступеня виражен-

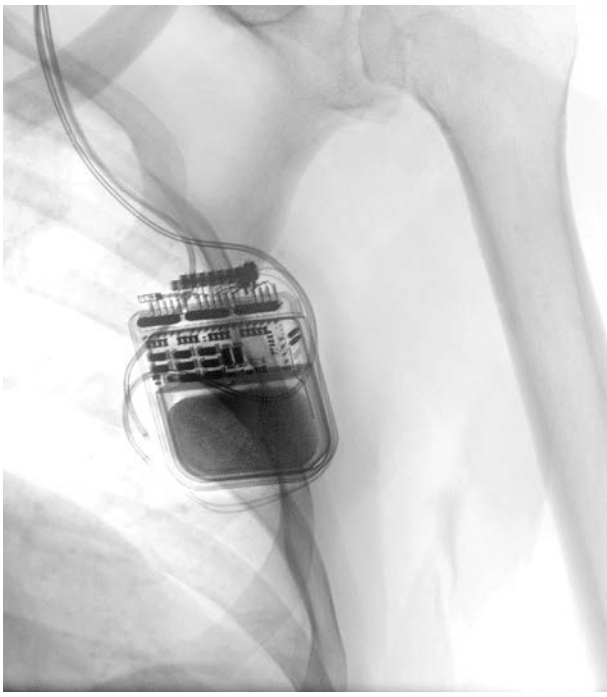
ня — 23 бали за шкалою MMSE. Під час дослідження психоемоційної сфери депресію виявлено в усіх хворих, у 3 (50,0%) із них — легкого ступеня, у решти — середнього ступеня. Тривожний стан діагностовано у 4 (66,7%) хворих.

Усі хворі перенесли хірургічне втручання задовільно. Після операції та на початку мозкової нейростимуляції припинення тремору і нормалізацію м'язового тону спостерігали у 5 (83,3%) хворих, помірний регрес тремору — в 1 (16,7%). Через 3 міс після операції поліпшення стану відзначали всі хворі, що сприяло поліпшенню якості життя та соціальної адаптації.

За даними неврологічного обстеження визначено суттєве поліпшення за показниками шкали UPDRS II: у період максимальної дії препарату леводопи стан хворих оцінено у середньому  $(13,0 \pm 4,7)$  бала, що на 74,4% краще порівняно зі станом до операції. У період відсутності дії препарату леводопи середній бал за шкалою становив  $23,8 \pm 10,9$  (на 63,8% краще порівняно з доопераційним станом). Після операції в усіх випадках відзначено зменшення дози в середньому на 51,1% порівняно з доопераційною (середня добова доза препарату леводопи скоротилася вдвічі — з  $(1191,7 \pm 543,0)$  до  $(583,3 \pm 257,9)$  мг/добу). Спостерігали значне поліпшення соціальної адаптації хворих після операції за показниками шкали денної активності Шваба — Інгланда. Так, у 4 (66,7%) хворих загальний стан оцінено у 80%, що свідчить про повну незалежність хворого під час виконання більшості домашніх



**Рис. 3.** Рентгенографія черепа хворого Б. після операції. Симетричне розміщення внутрішньомозкових електродів у субталамічних ядрах обох півкуль



**Рис. 4.** Рентгенологічний контроль розміщення нейрогенератора у лівій підключичній ділянці хворого Б.

обов'язків, при цьому він витрачає вдвічі більше часу порівняно зі здоровими особами. У решти хворих стан оцінено як 70 %, що характеризує часткову незалежність хворих, які мають певні складнощі під час виконання деяких видів домашньої роботи, на яку вони витрачають у 3—4 рази більше часу порівняно зі здоровими особами (таблиця).

У 2 хворих зникли леводопа-спричинені дискінезії, які відзначали до операції. У 3 хворих зник феномен «оп — off». У 3 спостереженнях зафіксовано регрес феномену «виснаження дози препарату леводопи». Регрес моторних флуктуацій і леводопа-спричинених дискінезій можна пояснити лікувальним ефектом нейростимуляції та зменшенням дози препарату леводопи.

Ускладнення, пов'язані з хірургічним втручанням, виявлено у 2 (33,3%) хворих. В одного на 5-й тиждень після операції виникла підкірна серома у місці імплантації нейрогенератора. Її було аспіровано. Це ускладнення жодним чином не вплинуло на неврологічний стан хворого. В однієї хворої змістився електрод. Хвора потребувала повторної операції для корекції локалізації внутрішньомозкового електрода, яку було успішно проведено через 10 міс після першого хірургічного втручання.

Т а б л и ц я

**Характеристика загального стану хворих та дози леводопи до та після хірургічного втручання**

Показник	До операції	Після операції	p
UPDRS II «on», бали	50,7 ± 5,7	13,0 ± 4,7	< 0,0001
UPDRS II «off», бали	65,7 ± 4,3	23,8 ± 10,9	< 0,0001
Шкала денної активності Шваба — Інгланда, %	43,3 ± 5,2	76,7 ± 5,2	< 0,001
Доза леводопи, мг/добу	1191,7 ± 543,0	583,3 ± 257,9	0,04

Таким чином, отримані нами попередні результати імплантації системи у субталамічні ядра для ГМС свідчать про високу ефективність та безпечність цього методу хірургічного лікування ХП. У всіх оперованих хворих вдалося досягти позитивного результату за рахунок припинення або значного зменшення тремору, нормалізації м'язового тону, регресу брадикаїнізії, моторних флуктуацій та припинення леводопа-спричинених дискінезій, що сприяло поліпшенню якості життя пацієнтів. Зазначені позитивні ефекти отримано внаслідок лікувальної дії нейростимуляції та суттєвого зниження дози леводопи.

Показання до імплантації ГМС слід встановлювати індивідуально з урахуванням клінічних виявів захворювання, загальносоматичного та психічного стану, впевненості щодо вміння хворого або його близьких керувати програматором, регулярного відвідування лікаря для корекції параметрів нейростимуляції.

Для широкого впровадження зазначеного методу лікування в Україні необхідно:

- 1) інформування неврологів і нейрохірургів щодо ефективності та безпечності методу нейростимуляції;
- 2) залучення неврологів до програми нейромодуляції хворих з екстрапірамідними розладами;
- 3) створення реєстру хворих з екстрапірамідними розладами, які потребують цього виду лікування;

4) бюджетне фінансування операцій нейростимуляції у рамках реалізації державної цільової програми;

5) за допомогою засобів масової інформації актуальність впровадження методу нейромодуляції в Україні та необхідність державної фінансової підтримки цього проекту.

## Висновки

Глибинна мозкова стимуляція субталамічних ядер — ефективний метод хірургічного лікування ХП, який сприяє значному регресу неврологічної симптоматики і поліпшує якість життя хворих.

Нейростимуляція дає змогу зменшити дозу препарату леводопи у хворих на ХП, що сприяє усуненню або зменшенню ступеня вираження побічних ефектів від леводопа-терапії.

Вчасно проведена в спеціалізованому нейрохірургічному відділенні операція зменшує глибину інвалідизації хворих, подовжує період задовільної якості життя хворого.

Операції нейромодуляції — перспективний метод хірургічного лікування ХП. Неврологам, нейрохірургам та нейрофізіологам необхідно ретельно відбирати хворих для виконання оперативного втручання.

Необхідне бюджетне фінансування державної цільової програми, оскільки проведення цих операцій потребує значних матеріальних витрат.

## Література

1. Гойко О.В. Практичне використання пакета Statistica для аналізу медико-біологічних даних: навч. посібник. — К.: КМАПО ім. П. Л. Шуплика, 2004. — 76 с.
2. Лапоногов О.А. Лечение экстрапирамидных гиперкинезов стереотаксическими операциями: Дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.00.28 — нейрохирургия. — К., 1968. — Т. 1, 2. — 612 с.
3. Benabid A. L., Pollak P., Louveau A. et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease // *Appl. Neurophysiol.* — 1987. — Vol. 50 (1—6). — P. 344—346.
4. D'Amelio M., Ragonese P., Morgante L. et al. Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study // *J. Neurol.* — 2006. — Vol. 253 (1). — P. 33—37.
5. De Lau L. M., Breteler M. M. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet.* — Neurol. — 2006. — Vol. 5 (6). — P. 525—535.
6. Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355 (9). — P. 896—908.
7. Dorsey E. R., Constantinescu R., Thompson J. P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* — 2007. — Vol. 68 (5). — P. 384—386.
8. Fall P. A., Saleh A., Frederickson M. et al. Survival time, mortality, and cause of death in Elderly patients with Parkinson's disease: A 9-year follow-up // *Movement Disorders.* — 2003. — Vol. 18 (11). — P. 1312—1316.
9. Fraix V., Houeto J. L., Lagrange C. et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 77 (4). — P. 443—449.
10. Hamani C., Richter E., Schwab J. M. Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Clinical Literature // *Neurosurgery.* — 2008. — Vol. 62 (2). — P. 863—874.
11. Horsley V. The functions of the so-called motor area of the brain: Linacre lecture // *BMJ.* — 1909. — Vol. 2. — P. 125—132.
12. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D. N. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes // *Movement Disorders.* — 2006. — Vol. 21 (14). — P. 290—304.
13. Leibson C. L., Maraganore D. M., Bower J. H. et al. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study // *Mov. Disord.* — 2006. — Vol. 21 (4). — P. 446—455.
14. Meyers R. Surgical experiments in the therapy of certain «extrapyramidal» diseases: a current evaluation // *Acta Psychiatrica et Neurologica.* — 1951. — P. 5—40.
15. Rodriguez-Oroz M. C., Obeso J. A., Lang A. E. et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up // *Brain.* — 2005. — Vol. 128 (10). — P. 2240—2249.
16. Schüpbach W. M., Maltête D., Houeto J. L. et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial // *Neurology.* — 2007. — Vol. 68 (4). — P. 267—271.
17. Spiegel E. A., Wycis H. T., Marks M. et al. Stereotaxis apparatus for operations on human brain // *Science.* — 1947. — Vol. 106. — P. 349—350.
18. Svennilson E. Treatment of parkinsonism by stereotactic termoleisions in the pallidal region // *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinav.* — 1951. — Vol. 35. — P. 358—377.
19. Voges J., Hilker R., Kai Bötzel M. D. et al. Thirty Days Complication Rate Following Surgery Performed for Deep-Brain-Stimulation // *Movement Disorders.* — 2007. — Vol. 22 (10). — P. 1486—1489.

К. Р. КОСТЮК, А. А. ПОПОВ, Ю. М. МЕДВЕДЕВ,  
Я. П. ЗИНЬКЕВИЧ, М. Н. ШЕВЕЛЕВ, С. Н. ДИЧКО

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

## Первый опыт использования в Украине глубинной мозговой стимуляции при лечении болезни Паркинсона

**Цель** — оценить эффективность имплантации системы для двусторонней глубинной мозговой стимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона (БП).

**Материалы и методы.** Стереотаксическая двухсторонняя имплантация внутримозговых электродов для стимуляции субталамических ядер проведена 6 больным. Средний возраст больных —  $(60,3 \pm 12,4)$  года. У 5 (83,3%) больных диагностирована идиопатическая БП, у 1 (16,7%) — вторичный паркинсонизм. Продолжительность болезни в среднем —  $(9,2 \pm 2,4)$  года, продолжительность леводопы-терапии —  $(6,8 \pm 2,8)$  года. Состояние больных до и после операции оценивали по Унифицированной оценочной шкале БП (UPDRS II), шкале Хена—Яра, шкале дневной активности Шваба—Инجلترا. Операции осуществляли на стереотаксической системе CRW Radionics с использованием компьютерной программы FrainLink (Medtronic). Выполняли интраоперационную микроэлектродную регистрацию электрической активности подкорковых структур. Всем больным имплантировали нейростимулятор модели Activa-PC. Регресс симптоматики оценивали через 3; 6 и 12 мес после операции.

**Результаты.** После операции нормализация мышечного тонуса и прекращение тремора отмечены у всех оперированных больных, значительный регресс брадикинезии — у 5 (83,3%). Леводопы-вызванные дискинезии исчезли у 2 больных, у которых они были до операции. У 3 больных исчез феномен «включения—выключения», у 3 — регрессировал феномен «истощения дозы леводопы». Отмечено существенное улучшение по показателям шкалы UPDRS II: на 74,4% — в период максимального действия препарата леводопы, на 63,3% — в период отсутствия действия леводопы. После операции отмечено снижение суточной дозы леводопы в среднем на 51,1% по сравнению с дооперационной.

**Выводы.** Глубинная мозговая стимуляция субталамических ядер — эффективный и безопасный метод хирургического лечения БП, способствующий значительному регрессу неврологической симптоматики, снижению дозы леводопы и улучшению качества жизни больных.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, глубинная мозговая стимуляция, внутримозговые электроды, нейростимуляция.

K. R. KOSTIUK, A. O. POPOV, Yu. M. MEDVEDEV,  
Ya. P. ZINKEVYCH, M. N. SCHEVELEV, S. N. DICHKO

SI «Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

## First experience of deep brain stimulation in the treatment of Parkinson disease in Ukraine

**Objective** — to assess the effectiveness of bilateral stimulation of subthalamic nuclei for the treatment of Parkinson disease (PD).

**Methods and subjects.** 6 patients have undergone stereotactic bilateral implantation of intracerebral electrodes for stimulation of subthalamic nucleus. Mean age of patients was  $60.3 \pm 12.4$  years. Primary PD was diagnosed in 5 (83.3%) cases and 1 (16.7%) patient had secondary parkinsonism. Mean duration of PD was  $9.2 \pm 2.4$  years, mean duration of levodopa-therapy was  $6.8 \pm 2.8$  years. Patients were assessed before and after surgery using UPDRS II, Hent and Yahr scale, Shab and England scale. Surgery was performed with CRW Radionics stereotactic system using FrainLink, Medtronic software for calculating the target. Intraoperative physiology including microelectrode recording and stimulation was carried out. All patients underwent the implantation of Medtronic Model 3389 DBS, connected to the Activa-PC Medtronic neurostimulator. Assessment of neurological status was performed in 3, 6 and 12 months after surgery.

**Results.** After surgery Parkinson's tremor and rigidity disappeared in all 6 patients, significant regression of bradykinesia was observed in 5 (83.3%) cases. Levodopa-induced dyskinesia was eliminated in 2 patients who had it before surgery. In all 3 patients «on—off» phenomenon regressed and in 3 of 5 cases was observed the regression of «wearing off» phenomenon. DBS significantly improved UPDRS II score with improvements of 74.4% from the baseline in the period of levodopa action and of 63.3% in the period of levodopa absence. DBS allows reducing daily levodopa dose on 51.1% comparing with preoperative period.

**Conclusions.** DBS of subthalamic nucleus is effective and safe method of surgical treatment of PD, which improves motor symptoms, reduces the severity of dyskinesia, allows to reduce levodopa dose and improves the quality of life.

**Key words:** Parkinson disease, deep brain stimulation, intracerebral electrodes, neurostimulation.



Т. А. КОБЫСЬ

Киевская городская клиническая больница № 4

## Клинико-иммунологические и магнитно-резонансно-томографические признаки активности демиелинизирующего процесса у больных рассеянным склерозом

**Цель** — определить взаимосвязь между клиническими и лабораторно-инструментальными признаками активности течения рассеянного склероза для улучшения диагностики и оптимизации прогноза заболевания.

**Материалы и методы.** Представлены данные 9-летнего наблюдения за 72 пациентами (40 женщин и 32 мужчины) с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. Выраженность неврологических симптомов оценивали по шкале EDSS. На МР-томограммах подсчитывали количество гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, в том числе количество очагов размером более 3 мм, количество T1-очагов, Gd<sup>+</sup>-очагов. Изучали уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  в культуре мононуклеаров человека.

**Результаты.** Установлена сильная корреляционная связь между уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИФН- $\gamma$  и количеством клинических обострений в год ( $r_s = 0,753$  и  $0,700$  соответственно). Выявлено, что на формирование инвалидизации влияют такие факторы, как размер T2-очагов, их локализация, наличие T1-очагов («черных дыр»). С помощью метода Каплана—Мейера установлено достоверное влияние наличия более 9 T2-очагов размером более 3 мм на клиническую активность заболевания.

**Выводы.** Наличие взаимосвязи между клиническими и лабораторно-инструментальными признаками активности течения рассеянного склероза обосновывает необходимость совершенствования методов мониторинга течения заболевания и способствует улучшению его диагностики.

**Ключевые слова:** активность течения рассеянного склероза, инвалидизация, цитокины, очаги демиелинизации.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное аутоиммунное, демиелинизирующее заболевание ЦНС. Проблема своевременной диагностики и лечения РС является одной из актуальных в современной неврологии, что обусловлено тяжестью течения заболевания и высокой степенью риска ранней инвалидизации больных. РС — заболевание, при котором активированные Т-лимфоциты преодолевают гематоэнцефалический барьер и способствуют образованию характерных воспалительных очагов, которые можно увидеть на магнитно-резонансной томограмме. Хроническое воспаление при РС представляет собой воспалительный процесс с неопределенным сроком разрешения [2].

Известно, что уже на ранних стадиях заболевания активность воспалительного аутоиммунного процесса и его глубина обуславливают развитие необратимых изменений в аксонах [1, 2, 5]. Большинство процессов демиелинизации и нейродегенерации клинически не выявляются при РС. Поэтому большое значение имеет своевременное установление диагноза клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС), а в дальнейшем — наблюдение за пациентом с помощью клинико-инструментальных методов мониторинга для выбора тактики лечения и оценки эффективности назначенной терапии [17].

Определены клинические, инструментальные и лабораторные маркеры активности демиелини-

рующего процесса при РС. В первую очередь обращают внимание на клинические признаки, которые проявляются эпизодами обострений заболевания. В 85 % случаев выявляют рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (PPPC), для которого характерна волнообразная смена периодов обострения заболевания в виде поражения одной или нескольких проводниковых систем ЦНС и ремиссии (стабилизации патологического процесса). Течение заболевания очень индивидуально. Сложно предвидеть длительность ремиссий и частоту обострений, степень восстановления функций и скорость прогрессирования необратимых поражений. В 10 % случаев заболевание может иметь мягкое течение с минимальным неврологическим дефицитом после многих лет заболевания, в 20 % случаев — быстро прогрессирующий злокачественный тип течения [2]. Выраженный неврологический дефицит (до 6,0 баллов по шкале EDSS) в случае низкой активности заболевания может развиваться через 40 лет после его начала, а в случае высокой активности — через 10 лет [23]. Разные темпы прогрессирования заболевания и сроки достижения выраженной инвалидизации обуславливают интерес к аспектам и особенностям активности демиелинизирующего процесса.

Традиционными маркерами фокальной активности патологического процесса при РС, которые определяют с помощью процедур стандартной МРТ, являются очаги, видимые на T2- и T1-взвешенных изображениях.

Большое значение для диагностики РС и мониторинга его активности имеет МРТ. Активность демиелинизирующего процесса по данным МРТ в 2—15 раз превышает клинически установленную [1, 7, 11, 13, 16, 17]. Для определения степени активности демиелинизирующего процесса в динамике устанавливают количество новых T2-очагов, которые остаются после активного воспаления и способны накапливаться. Одна из важнейших характеристик T2-очагов — их локализация. При РС характерно перивентрикулярное, в мозолистом теле, юстакортикальное, инфратенториальное расположение этих очагов. Количество очагов и зон локализации для подтверждения критерия «рассеивание в пространстве» в обновленных критериях Мак-Дональда (2010) уменьшилось [22]: при наличии 1 или более T2-очагов в 2 или более топографических зонах (перивентрикулярно, инфра-, юстакортикально и в спинном мозге, который впервые включен в перечень зон) критерий «рассеивание в пространстве» считают подтвержденным [22].

Одним из основных признаков активности заболевания является регистрация на T1-взвешенных изображениях после контрастирования признаков накопления контрастного вещества. Такие снимки можно назвать «активными». «Активные» бляшки накапливают контрастное вещество, что свидетельствует о проницаемости ге-

матознцефалического барьера, и гистологически коррелируют с миграцией Т-лимфоцитов. Наличие Gd-накапливающего очага достаточно для подтверждения критерия «рассеивание во времени» [22]. Длительность накопления Gd — это время, в течение которого очаги имеют высокий уровень воспалительной активности. Средняя длительность накопления Gd составляет 3,1 нед [28]. Исследование А. Cotton и соавт. [9] показало важность проведения МРТ для точной оценки уровня прогрессирования активности заболевания: у 55 % пациентов длительность накопления Gd составляла менее 3 нед, максимально — до 10 нед. Wolinsky и соавт. отметили [25], что степень активности РС определяется количеством Gd-накапливающих очагов, выявленных на МРТ, то есть коррелирует с клиническими параметрами активности:

- количество очагов и частота обострений уменьшаются с возрастом;
- наибольшее количество очагов и обострений — на ранних стадиях заболевания;
- количество очагов уменьшается со времени последнего клинического обострения;
- количество очагов больше у больных с PPPC, чем у больных с вторично-прогрессирующим РС.

После окончания аутоиммунного воспаления 40 % новых T2-очагов остаются постоянно гипоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях («черные дыры»). «Черные дыры» можно назвать индикаторами более длительного и глубокого повреждения нервной ткани, маркерами аксонального дефицита. Количество и размеры T1-взвешенных изображений («черных дыр») за период наблюдения специфичны для деструкции нервного волокна, аксонального дефицита и характеристики активности демиелинизирующего процесса. Согласно данным исследований, проведенных в последние годы, T1-очаги определяют уже на ранних стадиях заболевания [5, 13].

Современные данные о патогенезе РС подтверждают развитие иммунопатологических реакций в нервной ткани. Изменения иммунного статуса у пациентов с РС зависят от стадии заболевания и характера его течения. Особое внимание исследователи уделяли изучению уровня в крови больных РС Т-хелперов и Т-супрессоров [14, 17]. Теоретически предполагали, что у больных РС уменьшено содержание Т-супрессоров и повышен уровень Т-хелперов, что было впоследствии подтверждено [14, 17]. Однако снижение уровня Т-супрессоров выявлено только у 50 % больных в период обострения [17].

В последнее время в литературе обсуждают значение нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе РС [23]. Большое значение придают повышению активности Т-хелперов 1-го типа и моноцитов и продукции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-12,

фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). В патогенезе РС важную роль играет нарушение цитокиновой регуляции как интратекальных, так и периферических механизмов иммунного ответа. Например, в образцах мозга больных РС обнаружены отсутствующие в норме при других неврологических заболеваниях невоспалительного характера клеточно-ассоциированные формы ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1. Продукция ИЛ-1 зафиксирована и в гистологически не измененной паренхиме мозга больных РС, но наиболее интенсивный синтез этого цитокина зарегистрирован в активных очагах. Гистохимические исследования показали, что в мозге больных РС ИЛ-1 появляется на макрофагах в центре очагов и на микроглии. Имеются данные о том, что повышение уровня ИЛ в сыворотке крови и ликворе чаще наблюдают при активном течении заболевания [16, 23, 25].

В большинстве исследований отмечено повышение содержания ИЛ-6 в ликворе больных РС. Участие ИЛ-6 в патогенезе РС может быть связано с характерной для этого заболевания поликлональной активацией В-системы иммунитета. В то же время некоторые исследователи считают, что ИЛ-6 влияет на дифференцирование нейронов и ремиелинизацию. Повышение его продукции связано с противовоспалительным эффектом.

ИЛ-10 продуцируется хелперами 2 типа, в меньшей мере — макрофагами и В-клетками. Основными свойствами ИЛ-10 являются стимуляция гуморального и угнетение клеточного иммунитета. Этот цитокин обладает супрессорным действием на аутоантигенную презентацию, опосредованную Т-клетками иммунную реактивность, продукцию противовоспалительных цитокинов макрофагами и Т-хелперами 1 типа. Таким образом, ИЛ-10 оказывает выраженное противовоспалительное действие. Однако противоречивые результаты, полученные при изучении динамики экспрессии ИЛ-10 клетками крови и ликвора больных РС, не позволяют установить роль этого цитокина в патогенезе РС [16, 25, 26].

ФНО- $\alpha$  является цитотоксическим для олигодендроцитов и может оказывать непосредственное повреждающее действие на миелин. Продукция ФНО- $\alpha$  в ткани мозга характерна для РС. Она достигает максимума в хронических очагах с реактивацией процесса по краям. Макрофаги в центре очагов и микроглия в гистологически не измененной паренхиме также способны вырабатывать ФНО- $\alpha$ . Исследования продукции ФНО- $\alpha$  культурами клеток крови выявили более высокий уровень по сравнению с контролем [16].

ИФН- $\gamma$  — плейотропный цитокин, синтезирующийся преимущественно активированными Т-хелперами 1 типа в результате стимуляции Т-клеточными митогенами и специфическими вирусными агентами [25]. Пик выработки ИФН- $\gamma$  после антигенной стимуляции составляет 72 ч [26].

Таким образом, в данное время нет ни одного параметра, который бы позволил точно определить степень активности заболевания. Имеет место диссоциация клинических и МРТ-проявлений активности заболевания. Клинически бессимптомные острые поражения — частое явление. По данным разных авторов [5, 13, 17], их наблюдают в 2—15 раз чаще, чем рецидивы. С другой стороны, клинические симптомы обострения не всегда сопровождаются изменениями на МРТ. Поэтому изучение взаимосвязи клинических и лабораторно-инструментальных признаков активности демиелинизирующего процесса на протяжении длительного периода наблюдения за пациентами является актуальным.

**Цель работы** — определить взаимосвязь между клиническими и лабораторно-инструментальными признаками активности течения РС для улучшения диагностики и оптимизации прогноза заболевания.

### Материалы и методы

Обследовано 72 больных (40 женщин и 32 мужчины) с РППС, которых наблюдали в Киевском городском центре РС на базе городской клинической больницы № 4 на протяжении 2005—2013 гг. Возраст обследованных — от 18 до 53 лет, средний возраст —  $(32,7 \pm 0,92)$  года.

Диагноз РС устанавливали на основании критериев Мак-Дональда (2005). Начало наблюдения — первые клинические признаки заболевания (клинически изолированный синдром (КИС)). Фиксировали год манифестации РС, характер проявлений дебюта (моно-, полисимптомный), определяли функциональную систему поражения. Выраженность неврологических симптомов оценивали по шкале EDSS (J. Kurtzke, 1983). Длительность заболевания составляла от 0,5 до 11,25 года, в среднем —  $(3,64 \pm 0,27)$  года. Уровень инвалидизации больных по шкале EDSS — от 1,5 до 5,5 балла, в среднем —  $(3,32 \pm 0,12)$  балла.

МР-изображения головного мозга получены на МР-томографе GE, Signa Excite HD 1,5 Тл в медицинской клинике «Борис» с использованием импульсных последовательностей (быстрое спиновое эхо — FSE, спиновое эхо — SE, T2-FLAIR, а также Dual Echo — для изображений, взвешенных по T2- и T1-протонной плотности). Изображения, полученные в аксиальной проекции, изучали до и после внутривенного введения контрастного вещества (7,5 мл Gadovist 1.0). Оценивали количество гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, в том числе количество очагов размером более 3 мм, количество T1-очагов, Gd<sup>+</sup>-очагов.

Исследование синтеза и секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) проводили в культуре мононуклеаров человека. Последние были получены из свежей культуры ге-

паринизированной крови путем центрифугирования в градиенте плотности на Histopaque-1077 (Sigma, США).  $5 \cdot 10^6$  клеток/мл были суспендированы в обогащенной культурной среде RPMI—1640 (Gibco, США) с 5 % термоинактивированной сывороткой телят (FNS) и инкубированы при 37 °C в течение 1 ч. Неагрегантные клетки были отмыты, а оставшиеся клетки пассировали в обогащенной среде RPMI-1640 с добавлением 10 мкг/мл липополисахарида (Sigma, США) в течение 6 ч.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США).

Использованы такие методы статистического анализа данных [17]:

1. Методы описательной статистики. Количественные данные, которые подчиняются нормальному закону распределения, представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ( $M \pm m$ ). Для отдельных показателей приведены их минимальные и максимальные значения.

2. Оценка вероятности. Значения показателей, распределение которых не соответствовало нормальному характеру, сравнивали с использованием непараметрических критериев: для анализа двух независимых групп использовали критерий Манна—Уитни. Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

3. Корреляционно-регрессионный анализ. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции — непараметрический критерий Спирмена для порядковых признаков.

4. Для выявления прогностического значения клинико-инструментальных показателей оценивали кумулятивную выживаемость больных по методу Каплана — Мейера.

## Результаты и обсуждение

Основной клинической характеристикой активности течения РППС является частота обострений. В группе наблюдения находились больные с частотой обострений от 0,39 до 6,00 в год, в среднем —  $1,66 \pm 0,12$  в год. Пациентов разделили на две группы в зависимости от частоты обострений: до 2 и 2 и больше обострений в год. Характеристика групп приведена в табл. 1.

Моносимптомный дебют заболевания выявлен у 50 пациентов. При таком дебюте у больных возникали расстройства зрительной (16 %), стволовой (15 %), пирамидной (23 %), мозжечковой (19 %) и чувствительной (27 %) функциональной системы. При дальнейшем развитии заболевания у 47 пациентов зафиксировано до 2 обострений заболевания в год, у 25 — 2 и более обострения. При моносимптомном дебюте имела значение система поражения: более активное развитие заболевания отмечено при поражении пирамидной и мозжечковой систем.

Полисимптомный дебют заболевания зафиксировали у 22 пациентов, у 12 из них в дальнейшем наблюдали менее двух обострений в год. При таком типе дебюта имело место сочетанное поражение пирамидной и чувствительной, мозжечковой и чувствительной, стволовой и мозжечковой систем.

Корреляция между признаками дебюта (моносимптомный) и степенью инвалидизации была слабой ( $r_s = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведена оценка МРТ-признаков активности течения демиелинизирующего процесса у больных с КИС и РППС. Среднее число Т2-очагов, которые выявляли у больных с КИС, составляло  $8,50 \pm 0,32$  (минимальное и максимальное значение — 2 и 15 соответственно), у больных РППС —  $16,60 \pm 0,84$  (4 и 37). С учетом значения размера Т2-очага в диагностике РС подсчитали количество Т2-очагов размером более 3 мм. Среднее число таких очагов при КИС составляло  $4,60 \pm 0,33$  (минимальное и максимальное значение — 0 и 13), при РППС —  $10,00 \pm 0,58$  (1 и 24). Также проанализировали количество Т1-очагов. Среднее количество Т1-очагов для больных РППС составило  $3,97 \pm 0,16$  (минимальное и максимальное значение — 0 и 16), при первых клинических признаках заболевания —  $0,73 \pm 0,16$  (0 и 9).

У пациентов с разным количеством обострений изучено количество Т2-очагов, Т2-очагов размером более 3 мм, наличие очагов накопления Gd при клинической ремиссии (табл. 2). У большинства пациентов с количеством обострений до 2 и 2 и более в год (у 59 и 60 % соответственно) выявили от 10 до 20 очагов.

Для установления взаимосвязи клинических и МРТ-признаков активности заболевания проанализировали уровень корреляционных связей час-

Т а б л и ц а 1

### Клиническая характеристика групп больных с РС с разной частотой обострений

Частота обострений	КИС		Оценка по шкале EDSS	
	Моносимптомный	Полисимптомный	< 3 баллов	≥ 3 баллов
Менее 2 в год (n = 47)	35 (75 %)	12 (25 %)	18 (38 %)	29 (62 %)
2 и больше в год (n = 25)	15 (60 %)	10 (40 %)	10 (40 %)	15 (60 %)

Таблиця 2  
МРТ-показатели у больных РС с разной частотой обострений

Частота обострений	Количество Т2-очагов			Количество Т2-очагов размером более 3 мм		Gd <sup>+</sup> -очаги при клинической ремиссии	
	0—9	10—20	> 20	0—9	> 9	Есть	Нет
Менее 2 в год (n = 47)	5 (11%)	28 (59%)	14 (30%)	24 (51%)	23 (49%)	16 (34%)	35 (66%)
2 и больше в год (n = 25)	4 (16%)	15 (60%)	6 (24%)	11 (46%)	14 (54%)	9 (36%)	12 (64%)

тоты обострений в год и степени инвалидизации с количеством очагов по данным МРТ. Общее количество Т2-очагов, в том числе Т2-очагов размером более 3 мм, имеет слабую корреляционную связь с частотой обострений ( $r_s = 0,284$  и  $r_s = 0,381$  соответственно;  $p < 0,05$ ). В то же время количество Т2-очагов размером более 3 мм имеет среднюю положительную корреляционную связь со степенью инвалидизации по шкале EDSS ( $r_s = 0,583$ ;  $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ количества Т2-очагов размером более 3 мм, обнаруженных у больных с КИС, и уровня инвалидизации по шкале EDSS выявил средней силы положительную корреляционную связь ( $r_s = 0,523$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, подтверждено, что размер Т2-очагов является одним из факторов инвалидизации пациентов (рис. 1).

Проанализировали характер корреляционной связи частоты обострений и степени инвалидизации по шкале EDSS в зависимости от наличия и количества Т1-гипоинтенсивных очагов (степень поражения нейронов). Практически отсутствовала корреляционная связь между данными показателями. Выявлена средней силы корреляционная связь между количеством Т1-очагов и оценкой по шкале EDSS ( $r_s = 0,505$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2), что также указывало на значение данного показателя в формировании инвалидизации пациентов.

При определении активности заболевания прогностическое значение имеет локализация очагов. Корреляционная связь с частотой обострений при локализации очагов инфратенториально была слабой ( $r_s = 0,176$ ;  $p < 0,05$ ). В то же время выявлена прямая средней силы корреляционная связь данной локализации очагов со степенью инвалидизации по шкале EDSS ( $r_s = 0,513$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведен анализ прогностического значения клинических и нейровизуализационных (МРТ) признаков активности заболевания. Метод Каплана — Мейера позволяет судить о влиянии того или иного показателя на срок развития события. При РС данный метод широко применяют в исследованиях для определения факторов риска трансформации КИС в КДРС. Конечной точкой для больных с РРРС выбрали срок развития третьего обострения в связи с тем, что у больных, как правило, периоды между первыми клиническими признаками заболевания и обострениями отличаются, что соответствует установлению диагноза КДРС. На момент развития третьего обострения диагноз КДРС уже установлен, и время до развития последующего обострения может быть одним из показателей активности заболевания.

Одним из факторов, которые ускоряют развитие третьего обострения, является наличие более 9 Т2-очагов размером более 3 мм. Так, третье обостре-

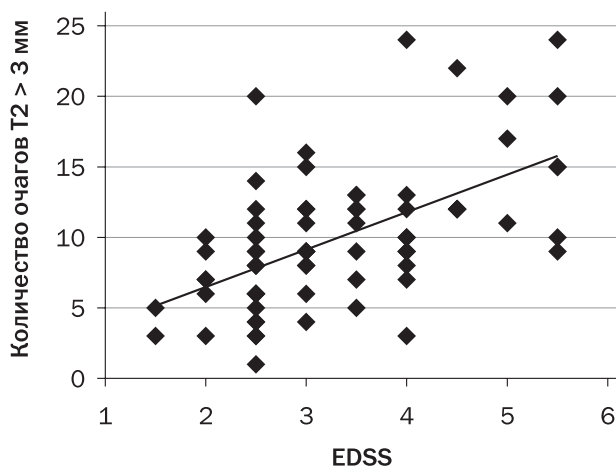


Рис. 1. Корреляционная связь между степенью инвалидизации по шкале EDSS и количеством Т2-очагов размером более 3 мм ( $r_s = 0,583$ )

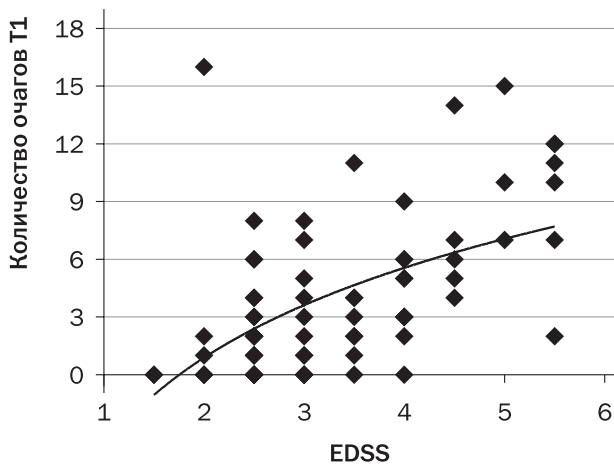
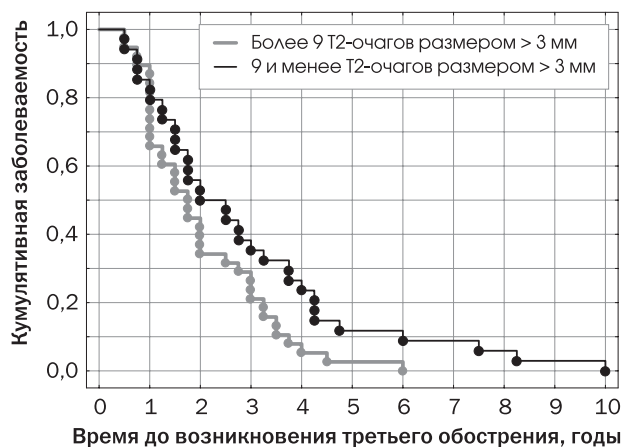


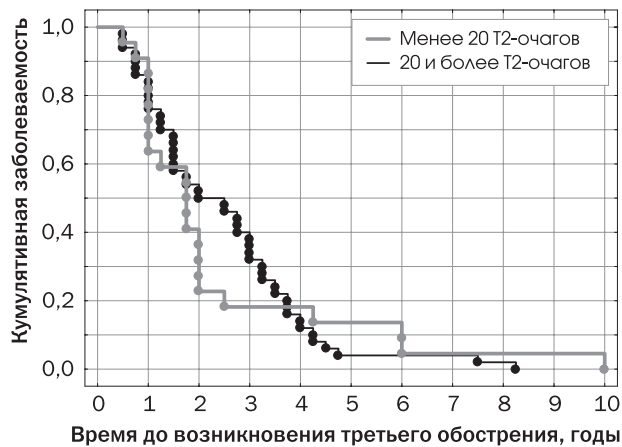
Рис. 2. Корреляционная связь между степенью инвалидизации по шкале EDSS и количеством Т1-очагов ( $r_s = 0,505$ )



**Рис. 3.** Кумулятивна частота розвитку третього обострення у больних PPPC в залежності від кількості T2-очагов розміром більше 3 мм

ние у больних, имеющих более 9 T2-очагов размером более 3 мм, развивается в сроки до 6 лет от начала заболевания, а у пациентов с меньшим количеством таких очагов — до 10 лет (различия достоверны ( $p < 0,05$ ), рис. 3). В половине случаев третье обострение развивалось в сроки до 2 лет.

Проведен анализ влияния общего количества T2-очагов на время развития третьего обострения по методу Каплана — Мейера. Для этого пациентов распределили на две группы — с менее 20 и 20 и более T2-очагами. Однозначного влияния данного показателя на клиническую активность РС не установлено. В течение первых полутора лет заболевания отмечено 40 % случаев развития третьего обострения. В последующем более раннему развитию третьего обострения (до 4 лет) способствует наличие 20 и более T2-очагов. В случае развития третьего обострения после 4 лет заболевания у пациентов с большим количеством повреждений (20 и более очагов, среди которых могут быть и



**Рис. 4.** Кумулятивна частота розвитку третього обострення у больних PPPC в залежності від кількості T2-очагов

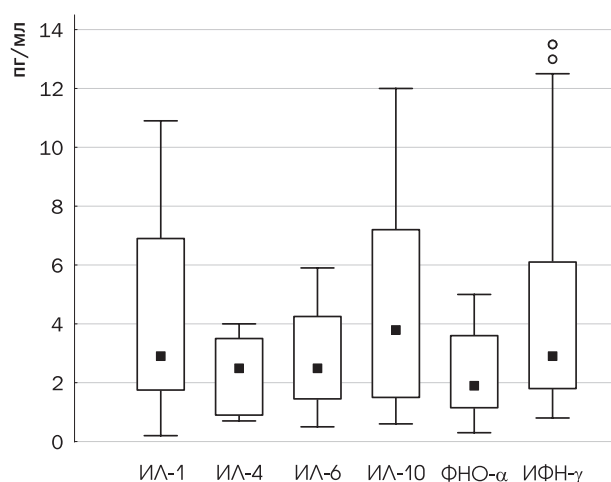
очаги размером до 0,1—0,2 мм) клинические признаки обострения развиваются позже, чем у пациентов с меньшим количеством очагов (рис. 4). Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с менее активным течением заболевания мелкие очаги появляются без клинических признаков обострения, то есть являются «немыми».

Проведенный по методу Каплана — Мейера анализ влияния наличия или отсутствия Gd<sup>+</sup>-очагов на стадии ремиссии на сроки развития третьего обострения показал, что у пациентов без очагов в стадии ремиссии третье обострение наступало раньше (рис. 5). Результаты были клинически достоверными (критерий Манна — Уитни  $U_{эмп} = 343,5$ ,  $p < 0,05$ ). Данные результаты подтверждают гипотезу о положительном саногенном и нейропротекторном эффекте аутоиммунного воспаления на ранних стадиях заболевания.

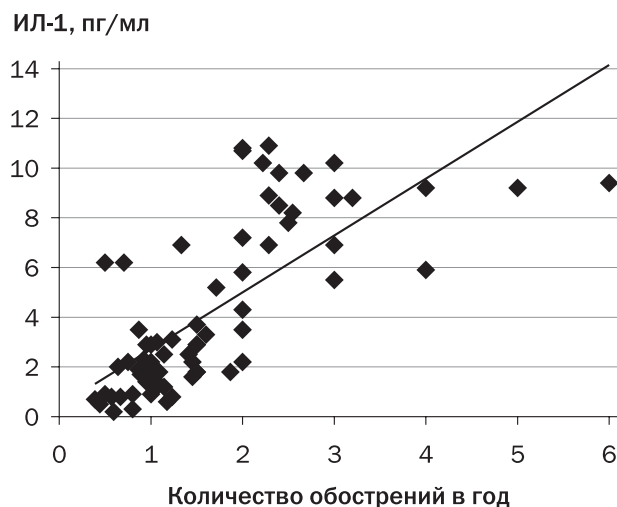
Проведено также исследование уровня цитокинов у больных РС (рис. 6). Средний уровень ИЛ-1 у



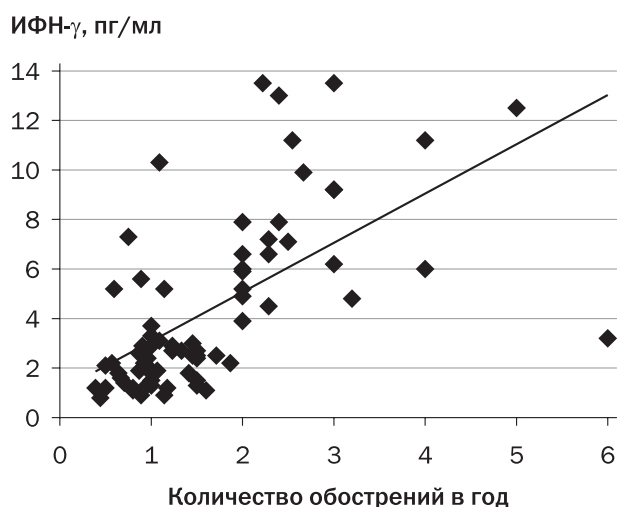
**Рис. 5.** Кумулятивна частота розвитку третього обострення у больних PPPC в залежності від наявності Gd<sup>+</sup>-очагов на стадії ремісії



**Рис. 6.** Урівень цитокинів у больних PPPC



**Рис. 7.** Корреляційна зв'язь между уровнем ИЛ-1 и количеством обострений в год ( $r_s = 0,753$ )



**Рис. 8.** Корреляційна зв'язь между уровнем ИФН-γ и количеством обострений в год ( $r_s = 0,7$ )

больных РС составлял  $(4,20 \pm 0,39)$  пг/мл с размахом значений от 0,71 до 10,70 пг/мл, ИЛ-4 —  $(2,40 \pm 0,14)$  пг/мл (0,23 и 4,00 пг/мл), ИЛ-6 —  $(2,82 \pm 0,19)$  пг/мл (0,5 до 5,9 пг/мл), ИЛ-10 —  $(4,68 \pm 0,39)$  пг/мл (0,6 и 11,4 пг/мл), ФНО-α —  $(2,32 \pm 0,17)$  пг/мл, ИФН-γ —  $(4,38 \pm 0,40)$  пг/мл.

Уровень цитокинов изучили также в двух группах пациентов — с частотой обострений менее 2 в год и 2 и более в год. Различия показателей между группами было статистически достоверным для ИЛ-1, ИЛ-10, ИФН-γ. У пациентов с количеством обострений 2 и более в год уровни ИЛ-1 и ИФН-γ составили  $(7,90 \pm 0,47)$  и  $(7,89 \pm 0,47)$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ), у больных с количеством обострений менее 2 в год содержание данных цитокинов было меньшим и составляло соответственно  $(2,19 \pm 0,21)$  и  $(2,50 \pm 0,26)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Уровни цитокинов у пациентов с РС оценивали как на стадии обострения, так и в период ремиссии заболевания.

Таким образом, по результатам наших исследований установлено, что функциональная напряженность иммунитета остается повышенной у больных с активным течением заболевания в разные фазы заболевания, что может свидетельствовать о том, что иммунопатологический процесс имеет непрерывное течение при РС. Высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера, возможно, способствует субклиническому появлению новых очагов демиелинизации у таких пациентов. У больных с низкой частотой обострений (менее 2 в год) сохраняется достоверно высокое ( $p < 0,05$ ) содержание ИЛ-10 ( $(6,06 \pm 0,45)$  пг/мл) по сравнению с пациентами, которые имеют более активное течение заболевания ( $(2,1 \pm 0,33)$  пг/мл).

Для определения взаимосвязи уровня цитокинов с клинической активностью заболевания был проведен анализ корреляции между содержанием провоспалительных цитокинов и частотой обострений (рис. 7, 8). Установлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнями ИЛ-1,

ИФН-γ и количеством зарегистрированных обострений в год ( $r_s = 0,753$  и  $r_s = 0,7$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Также выявлена прямая средней силы корреляционная связь уровней ИЛ-6, ФНО-α с количеством обострений в год ( $r_s = 0,515$  и  $r_s = 0,474$  соответственно,  $p < 0,05$ ), что также подтверждает непрерывность иммунопатологического процесса при РС. Корреляция между содержанием интерлейкинов и степенью инвалидизации пациентов по шкале EDSS отсутствовала.

### Выводы

Оценку активности демиелинизирующего процесса при РС следует проводить с применением как клинических, так и нейровизуализационных методов мониторинга.

Общее количество очагов, которые определяют на T2- и T1-взвешенных изображениях, не влияет на риск развития количества обострений, что можно объяснить тем, что клинические признаки обострения не всегда наблюдаются у пациентов с РС, несмотря на прогрессирование заболевания, а появление новых мелких очагов демиелинизации клинически не проявляется.

На формирование инвалидизации пациентов с РС влияют такие факторы, как размер очагов, их локализация, наличие «черных дыр».

Имунопатологический процесс при РС имеет непрерывное течение, о чем свидетельствуют стойкое повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных с активным течением заболевания и сильная корреляционная связь с количеством обострений заболевания в год.

Определение клиничко-инструментальных маркеров активности течения РС имеет большое значение для контроля эффективности патогенетической терапии и выбора дальнейшей тактики лечения пациентов.

## Литература

1. Волошина Н. П., Гапонов И. К. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и прогнозе течения рассеянного склероза в зависимости от пола и возраста больных // Укр. вісн. психоневрол. — 2010. — Т. 2. — № 3 (64). — С. 19—23.
2. Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М.: Миклош, 2004. — 526 с.
3. Демина Т. Л., Хачанова Н. В., Давыденковская М. В. Терапия бета-интерфероном после первого клинического эпизода демиелинизации при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 3. — С. 15—19.
4. Паенок А. В., Яворська Н. П., Евтушенко С. К. 14-й конгрес Європейської федерації неврологічних товариств (м. Женева, 25—28 вересня 2010 р.) // Міжнар. неврол. журн. — 2011. — № 3 (41). — С. 136—141.
5. Фломин Ю. В., Костюковская А. Е., Куцын В. Н. Использование МРТ при рассеянном склерозе // Нейрон-ревю. — 2008. — № 6. — С. 1—12.
6. Bermel R. A., Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis // Lancet. Neurol. — 2006. — Vol. 5. — P. 158—170.
7. Bornsen L., Khademi M., Olsson T. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis // MS J. — 2006. — Vol. 17, N 9. — P. 1113—1121.
8. Cadavid D., Kim S., Peng B. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis // MSJ. — 2011. — Vol. 17, N 1. — P. 32—42.
9. Cotton F., Weiner H. L., Jolesz F. A., Guttman C. R. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 640—646.
10. Dobson R. An under-studied source of biomarkers in multiple sclerosis // MS and related disorders. — 2012. — Vol. 1. — P. 76—80.
11. Filippi M., Rocca M. A., Arnold D. L. et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis // Eur. J. Neurol. — 2006. — N 16. — P. 448—456.
12. Filippi M., Rocca M. A., Comi J. The use of quantitative magnetic resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis // Lancet. — Neurology. — 2003. — N 2. — P. 731—733.
13. Frontoni M., Giubilei F. Autonomic dysfunction in MS // Intern. MS J. — 2000. — Vol. 6. — P. 79—87.
14. Fox E. Immunopathology of multiple sclerosis // J. Neurology. — 2004. — Vol. 63. — P. 3—7.
15. Jurewicz A. et al. Tumour necrosis factor-induced death of adult human oligodendrocytes is mediated by apoptosis inducing factor // Brain. — 2005. — Vol. 128. — P. 2675—2688.
16. Inglese M., Grossman R. I., Filippi M. Magnetic resonance imaging monitoring of multiple sclerosis lesion evolution // J. Neuroimaging. — 2006. — Vol. 15 (suppl. 4). — P. 22S—29S.
17. Miller A., Aidan N., Tzunz-Henig N. Translation towards personalized medicine in multiple sclerosis // J. Neurolog. Sci. — 2012. — Vol. 274. — P. 68—75.
18. Madera I., Rosera W., Kapposa L. Serial proton mr spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques: absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study // AJNR. — 2000. — Vol. 21. — P. 1220—1227.
19. Mostert J. P., Blauw Y., Koch M. W. et al. Reproducibility over a 1-month period of 1H-MR spectroscopic imaging NAA/Cr ratios in clinically stable multiple sclerosis patients // Eur. Radiol. — 2008. — Vol. 18 (8). — P. 1736—1740.
20. Mostert J. P., Sijens P. E., Oudkerk M., De Keyser J. Fluoxetine increases cerebral white matter NAA/Cr ratio in patients with multiple sclerosis // Neurosc. Lett. — 2006. — Vol. 10. — P. 402.
21. Narayana P. A. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis // J. Neuroimaging. — 2005. — Vol. 15 (suppl. 4). — P. 46S—57S.
22. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69. — P. 292—302.
23. Ramagopalan S. P., Dobson R., Meier U. C. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways // Lancet. Neurol. — 2010. — Vol. 9. — P. 727—739.
24. Sijens P. E., Mostert J. P., Oudkerk M., De Keyser J. H. MR spectroscopy of the brain in multiple sclerosis subtypes with analysis of the metabolite concentrations in gray and white matter: initial findings // Eur. Radiol. — 2006. — Vol. 16 (2). — P. 489—495.
25. Takeuchi H. et al. Interferon-gamma induces microglial — activation-induced cell death: a hypothetical mechanism of relapse and remission in multiple sclerosis // Neurobiol. Dis. — 2006. — Vol. 22. — P. 33—39.
26. Trofta P. P. Cytokines // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 25. — P. 1734—1741.

Т. О. КОБИСЬ

Київська міська клінічна лікарня № 4

## Клініко-імунологічні та магнітно-резонансно-томографічні ознаки активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз

**Мета** — визначити взаємозв'язок між клінічними і лабораторно-інструментальними ознаками активності перебігу розсіяного склерозу для поліпшення діагностики та оптимізації прогнозу захворювання.

**Матеріали і методи.** Представлено дані 9-річного спостереження за 72 пацієнтами (40 жінок  $\geq$  32 чоловіків) з рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом. Ступінь вираження неврологічних симптомів оцінювали за шкалою EDSS. На МР-томограмах підраховували кількість гіперінтенсивних вогнищ на T2-зважених зображеннях, зокрема вогнищ розміром понад 3 мм, кількість T1-вогнищ, Gd<sup>+</sup>-вогнищ. Вивчали рівень прозапальних та протизапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$  у культурі мононуклеарів людини.

**Результати.** Встановлено сильний кореляційний зв'язок між рівнями прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІФН- $\gamma$  та кількістю клінічних загострень на рік ( $r_s = 0,753$  і  $0,700$  відповідно). Виявлено, що на формування інвалідизації впливають такі чинники, як розміри T2-вогнищ, їх локалізація, наявність T1-вогнищ («чорних дір»). За допомогою методу Каплана—Мейера виявлено вірогідний вплив наявності понад 9 T2-вогнищ розміром більше 3 мм на клінічну активність захворювання.

**Висновки.** Наявність взаємозв'язку між клінічними і лабораторно-інструментальними ознаками активності перебігу розсіяного склерозу обґрунтовує необхідність удосконалення методів моніторингу перебігу захворювання і сприяє поліпшенню його діагностики.

**Ключові слова:** активність перебігу розсіяного склерозу, інвалідизація, цитокіни, вогнища демієлінізації.

T. O. KOBYS

Kyiv City Clinical Hospital N 4

## Clinical, immunological and magnetic resonance tomography manifestations of demyelinating process activity in multiple sclerosis patients

**Objective** — identify the correlation between clinical and laboratory/instrumental signs of multiple sclerosis activity to improve the diagnosis and optimize the prognosis of the disease.

**Methods and subjects.** The paper presents the data of 9-year follow-up of 72 patients (40 men and 39 women) with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Severity of neurological symptoms was evaluated using EDSS scale. GE Signa Excite HD 1.5T MRI scanner was used to estimate the number of hyperintense lesions on T2-weighted images, including the number of lesions greater than 3 mm, the number of T1 lesions and Gd<sup>+</sup> lesions. Study of synthesis and secretion of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  was performed in human mononuclear cell culture.

**Results.** Strong correlation was found between levels of proinflammatory cytokines IL-1, IFN $\gamma$ , and the number of clinical relapses in a year ( $r_s = 0.753$  and  $0.7$  respectively). It was found that the disability progression in patients according to EDSS is influenced by such factors as the size of T2 lesions, their localization, the presence of T1 lesions («black holes»). The Kaplan—Meier curve revealed a significant effect of the presence of more than T2 lesions larger than 3 mm on the clinical activity of the disease.

**Conclusions.** The correlation between the clinical and laboratory signs of MS instrumental activity contributes to further improvement of methods for monitoring the disease and improving its diagnosis.

**Key words:** multiple sclerosis activity, disability progression, cytokines, demyelinating lesions.



Л. Б. ОРИНЧАК

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня  
Івано-Франківський національний медичний університет  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Зміни концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від клінічних характеристик захворювання

**Мета** — дослідити зміни концентрації 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові дорослих осіб, хворих на розсіяний склероз (РС), залежно від клінічних характеристик захворювання.

**Матеріали і методи.** Обстежено 68 хворих на РС (жителі Івано-Франківська та Івано-Франківської області), з них 39 жінок та 29 чоловіків, з верифікованим діагнозом РС. Середній вік пацієнтів —  $(37,7 \pm 9,7)$  року, середній ступінь тяжкості за шкалою EDSS —  $(4,7 \pm 1,3)$  бала. У контрольну групу залучено 10 практично здорових осіб (середній вік —  $(37,3 \pm 8,7)$  року). Вміст 25(OH)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом.

**Результати.** У пацієнтів з вторинно-прогресивним типом перебігу РС спостерігали статистично значуще зниження рівня 25(OH)D порівняно з групою хворих із ремісивно-рецидивним перебігом. Виявлено статистично значущу різницю цього показника у пацієнтів із РС середньої тяжкості й тяжким РС.

**Висновки.** Рівень 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежить від клінічних характеристик захворювання. Так, найнижчі значення виявлено у хворих з вторинно-прогресивним типом перебігу і 6—9 балами за шкалою EDSS.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, етіологія, патогенез, вітамін D.

Розсіяний склероз (РС) — одне з найпоширеніших хронічних мультифакторних захворювань центральної нервової системи. Медико-соціальне значення проблеми РС зумовлено тим, що на нього хворіють переважно молоді люди [5]. Незважаючи на прогрес у розумінні етіології й патогенезу РС, залишається багато запитань, на які досі не дали вичерпної відповіді [4].

Останніми роками отримано докази того, що вітамін D має протективний ефект при РС, а вперше про це згадано у роботах А. Acherion та співавт. (1960) [9]. Установлено, що особи з низьким рівнем цього вітаміну в сироватці крові мають значно вищий ризик захворіти на РС [2, 7, 9, 10, 15]. Відомо також, що захворювання найбільш поширене на територіях з прохолодним і вологим кліматом. Уживання морепродуктів зменшує ризик розвитку РС, як і міграція у низькі широти [2, 7, 11].

© Л. Б. Оринчак, 2013

Сучасні дослідження довели потенційний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і збільшенням непрацездатності при РС [8, 9, 18].

Недостатність вітаміну D вважають однією з проблем охорони здоров'я у світі, оскільки вона набула характеру пандемії. За оцінками, 1 млрд осіб мають дефіцит вітаміну D незалежно від вікової категорії або регіону [3].

Вітамін D синтезується у шкірі з холестеринпохідного провітаміну при опроміненні сонячним світлом та надходить в організм з їжею. Пігментація шкіри, час доби, географічна довгота, пора року, старіння, застосування сонцезахисних кремів, харчування мають значний вплив на синтез цього вітаміну в епідермісі [3].

Метаболізм синтезованого в шкірі й перорально поглиненого вітаміну D відбувається у печінці, де він перетворюється на 25-гідроксивітамін D (25(OH)D), який потім у нирках перетворюється на 1,25-гідроксивітамін D (1,25(OH)2D) — активну форму вітамі-

ну. Кращим маркером статусу вітаміну D прийнято вважати концентрацію 25(OH)D у сироватці крові, що відображує кількість вітаміну, як синтезованого в шкірі, так і отриманого з їжею [3, 15].

Фізіологічна роль вітаміну D полягає не лише у контролі мінерального обміну, а й у його впливі на регуляцію білкового та ліпідного обмінів, синтез гормонів, ферментів, проліферацію і диференціацію клітин, підтримання імунної системи, функціональної активності внутрішніх органів, зокрема шлунково-кишкового тракту, нервової і серцево-судинної систем [1, 3, 15].

Вітамін D, який утворюється в епідермісі під дією ультрафіолетового опроміння, може спричинити імуносупресію, індуковану ультрафіолетом. Порушення сприйнятливості тканин до вітаміну D призводить до змін в імунитеті [1]. Відомо, що цей вітамін володіє імунomodulatory активністю і діє на імунну систему через низку механізмів. Він впливає як на природжений (макрофаги), так і на набутий (дендритні клітини (ДК)) імунитет. Вітамін D, незалежно від дози, гальмує перетворення моноцитів на ДК. Припускають, що цей вітамін порушує міграцію ДК до органів і центральної нервової системи [19]. Він регулює проліферацію та апоптоз ДК і Т-хелперів. Установлено прямий та непрямий зв'язок між регуляцією розвитку Т-клітин і функцією вітаміну D. За його відсутності разом із сигналами через рецептор вітаміну D проліферуються автореактивні Т-клітини. За наявності вітаміну D і активного рецептора баланс у вмісті Т-клітин відновлюється, тобто, низький рівень вітаміну D асоційований з розвитком Th<sub>1</sub>-обумовленого аутоімунного процесу. За принципом зворотного зв'язку вітамін D бере участь у паракринній регуляції запалення і посиленні диференціювання CD4, підвищенні функції Т-супресорних клітин. Активні форми вітаміну D індукують імунну толерантність. Активна форма вітаміну D здатна пригнічувати Th<sub>1</sub>-лімфоцити та збільшувати популяцію Th<sub>2</sub>-лімфоцитів, які продукують протизапальні цитокіни. Вітамін D інгібує синтез фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , який є ключовим чинником запалення, а також інтерлейкіну-12 та інтерферону- $\gamma$ , підвищує рівень інтерлейкіну-4. У дослідженні B. D. Mahon та співавт. (2003) показано, що застосування вітаміну D вірогідно не впливає на вміст фактора некрозу пухлин  $\alpha$  та інтерферону- $\gamma$ , а підвищує сироватковий рівень трансформірувального фактора росту. Вітамін D має як імунорегуляторний, так і модулювальний ефект завдяки протизапальній імунній активності й частково підвищує функціональну спроможність регуляторних Т-клітин. Це свідчить про важливу роль цього вітаміну в патогенезі РС [1].

Згідно з поширеною класифікацією статусу вітаміну D дефіцитом вважають рівень 25(OH)D у плазмі крові нижче за 50 нмоль/л, недостатністю — 51—75 нмоль/л, достатнім (оптимальним) рівнем — понад 75 нмоль/л [6].

**Мета роботи** — дослідити зміни 25-гідрокси-вітаміну D у сироватці крові дорослих осіб, хворих на РС, залежно від клінічних характеристик захворювання.

### Матеріали і методи

У період з грудня 2012 р. до лютого 2013 р. на базі неврологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні проведено клініко-неврологічне обстеження та лабораторні дослідження 68 хворих на РС жителів м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області, з них 39 жінок та 29 чоловіків з верифікованим діагнозом РС. Середній вік пацієнтів —  $(37,7 \pm 9,7)$  року, середня тривалість захворювання —  $(10,3 \pm 6,6)$  року, середній ступінь тяжкості за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) —  $(4,7 \pm 1,3)$  бала.

Для діагностики РС використовували критерії Мак-Дональда та співавт. (2010). Діагноз РС встановлювали на підставі виявлення і вивчення скарг, анамнезу захворювання та параклінічних (магнітно-резонансна томографія) методів обстеження хворих. До дослідження не залучали хворих, які отримували гормональну терапію, були на морі чи відвідували солярій упродовж останніх 3 міс до огляду. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб (середній вік —  $(37,3 \pm 8,7)$  року).

Визначали вміст 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежно від клінічних характеристик захворювання та осіб контрольної групи. Для цього застосовували імунферментний метод з використанням наборів реактивів IDS Oceaia (Immunodiagnostik Systems, Велика Британія), дотримуючись інструкції виробника. Результати зчитували за допомогою приладу Stat fax 303 Plus (США) при довжині хвилі 450 та 630 нм. Прилад автоматично креслив лінійну, логарифмічну або напівлогарифмічну криву на підставі визначеного оптичного поглинання та вираховував концентрацію вітаміну 25(OH)D у досліджуваних пробах.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 7.0, використовуючи t-критерій Стьюдента. Статистично значущими вважали зміни показників при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

У 26 хворих на РС відзначено стадію загострення патологічного процесу, тому ми провели порівняльний аналіз змін концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежно від активності патологічного процесу. Встановлено, що на стадії загострення цей показник у середньому дорівнював  $(33,6 \pm 2,8)$  нмоль/л, а на стадії ремісії —  $(39,6 \pm 2,2)$  нмоль/л. Виявлено тенденцію до зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові хворих під час загострення РС порівняно з періодом ремісії, хоча вона не досягла характеру статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,70$ ). За даними

літератури цей показник значно нижчий під час фази загострення, а у пацієнтів з вищою концентрацією 25(OH)D ризик загострення був значно нижчим порівняно з тими, хто перебував у стадії ремісії РС [8, 18]. Так, при підвищенні вмісту 25(OH)D у плазмі крові вдвічі ризик загострення знижувався на 27%. Установлено тісний обернений зв'язок між частотою рецидивів і рівнем 25(OH)D [10, 16].

Цікаві закономірності виявлено при аналізі змін концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежно від типу перебігу захворювання. Зафіксовано значне зниження цього показника у разі ремісивно-рецидивного (44 пацієнти) та вторинно-прогресивного (21 пацієнт) типу перебігу РС порівняно з контрольною групою ((40,8 ± 2,1), (31,0 ± 2,8), (69,8 ± 3,3) нмоль/л відповідно,  $p < 0,01$ ). Не враховували групу хворих з первинно-прогресивним перебігом через невелику кількість пацієнтів у ній ( $n = 3$ ). Різниця показників між групами хворих з ремісивно-рецидивним та вторинно-прогресивним РС була статистично значущою ( $p < 0,05$ ).

Отже, проведені нами дослідження довели, що синтез вітаміну D активно регулюється при РС. Вміст 25(OH)D можна використовувати як маркер тяжкості патологічного процесу при РС, оскільки зменшення його концентрації у сироватці крові корелює з наростанням тяжкості перебігу захворювання, тобто його прогресуванням. Отримані результати узгоджуються з даними В. Weinstock-Guttman та співавт., які вивчали взаємозв'язок між вмістом 25(OH)D у плазмі крові хворих на РС та ступенем інвалідації. Виявлено тісний кореляційний зв'язок між низьким рівнем 25(OH)D і високим ступенем інвалідації пацієнтів [13]. Інші автори встановили, що значення цього показника у пацієнтів з первинно-прогресивним перебігом наближалось до такого здорових осіб [8].

Нами встановлено, що вміст 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежав від тяжкості клінічного стану пацієнтів за шкалою EDSS. Середні

значення цього показника у хворих на РС незалежно від рівня тяжкості були вірогідно нижчими порівняно з групою здорових осіб ((69,8 ± 3,3) нмоль/л,  $p < 0,01$ ). Виявлено вірогідну відмінність за вмістом 25(OH)D між пацієнтами із РС середнього ступеня тяжкості (53 особи) і тяжким РС (7 осіб) — (39,0 ± 2,0) та (26,4 ± 2,6) нмоль/л відповідно ( $p < 0,01$ ). У 8 осіб з РС легкого ступеня тяжкості середній вміст 25(OH)D дорівнював (35,7 ± 3,7) нмоль/л. Зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС супроводжується наростанням тяжкості патологічного процесу при РС. Отримані результати мають важливе значення, оскільки відомо, що вітамін D відіграє провідну роль у запобіганні розвитку аутоімунних захворювань, про що йшлося вище. Таким чином, унаслідок зниження вмісту 25(OH)D відбувається прогресування РС, а отже, зростання бала за шкалою інвалідації EDSS. Подібні результати отримані іншими авторами [14, 17, 20]. Проте у дослідженні, проведеному в Ірані у 2010 р., не виявлено зв'язку між ступенем інвалідації та рівнем 25(OH)D [12].

Перевентивну терапію отримував 21 (38%) пацієнт: 8 — глатирамеру ацетат (Купаксон) у дозі 40 мг підшкірно 3 рази на тиждень протягом 2 років, 4 — лаквінімод у дозі 1 таблетка (0,6 мг) на добу протягом 3 років, 4 — окрелізумаб в дозі 20 мг за схемою протягом 1 міс, 3 — Авонекс у дозі 6 млн МО внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 2 років, 1 — Бетфер 1а у дозі 12 млн МО 1 раз на тиждень протягом 1 року, 1 — терифлунолід 1 у дозі 14 мг на добу протягом 2 років. У пацієнтів, які приймали превентивну терапію, вміст 25(OH)D становив у середньому (37,6 ± 2,6)

Таблиця  
Коефіцієнти кореляції між вмістом 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС, тривалістю захворювання та балом за шкалою EDSS

	25(OH)D	Тривалість хвороби	Ступінь інвалідації за шкалою EDSS
25(OH)D	—	-0,12	-0,28 ( $p < 0,05$ )
Тривалість хвороби	-0,12	—	0,42 ( $p < 0,05$ )
Ступінь інвалідації за шкалою EDSS	-0,28 ( $p < 0,05$ )	0,42 ( $p < 0,05$ )	—

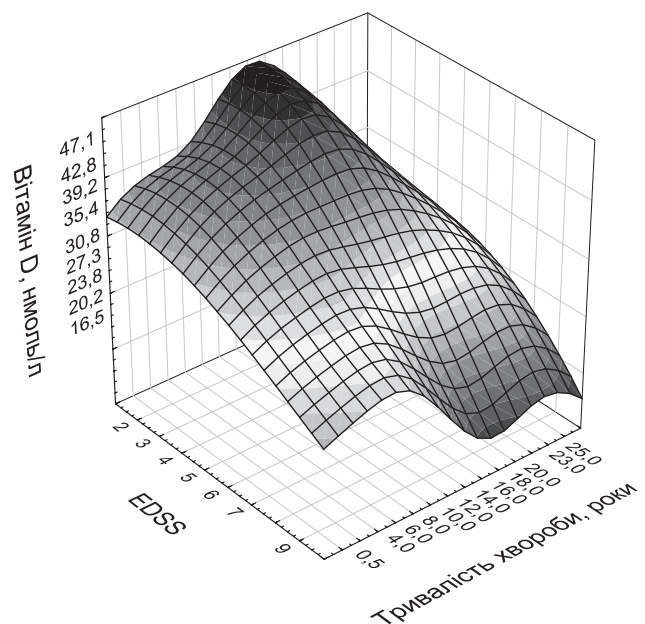


Рисунок. Взаємозв'язки між вмістом вітаміну D у сироватці крові хворих на РС, тривалістю захворювання і балом за шкалою EDSS

нмоль/л, у решти —  $(37,2 \pm 2,2)$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ). Середні значення концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС не залежали від виду отриманої ними превентивної терапії.

Також було вивчено кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС і такими клінічними характеристиками захворювання, як тривалість хвороби і ступінь інвалідизації за шкалою EDSS (таблиця).

Отже, концентрація 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС не залежить від тривалості хвороби, проте при збільшенні тривалості захворювання на РС спостерігають збільшення ступеня інвалідизації за шкалою EDSS. Ці дані підтверджують, що РС неухильно прогресує і з часом неминуче призводить до інвалідизації. Подібні результати отримали Н. Hatamian та співавт. у 2010 р. [12]. При змен-

шенні концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС спостерігають збільшення бала за шкалою EDSS. Це свідчить, що дефіцит вітаміну D призводить до прогресування РС і наростання ступеня інвалідизації хворих (рисунок).

### Висновки

Проведені нами дослідження засвідчили, що концентрація 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежить від клінічних характеристик цього захворювання. Так, найнижчі значення цього показника виявлено у хворих з вторинно-прогресивним типом перебігу РС і з 6—9 балами за шкалою інвалідизації EDSS.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС можна використовувати як один із прогностичних маркерів перебігу патологічного процесу при РС.

### Література

1. Ветегел А. О., Овчаренко Л. С. Остеогенез і імунні процеси в дітей // *Здоров'я ребенка*. — 2009. — № 4 (19). — С. 141—144.
2. Волошина Н. П., Егоркина О. В. Стратегии лечения рассеянного склероза: эффективность и безопасность // *Укр. мед. часопис*. — 2012. — № 4 (90). — С. 32—37.
3. Квашніна Л. В., Ониськова О. В. Забезпеченість вітаміном D та ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи // *Современная педиатрия*. — 2011. — № 5 (39). — С. 61—64.
4. Мальцев Д. В. Рассеянный склероз: нерешенные проблемы и перспективы исследований // *Укр. неврол. журн.* — 2013. — № 2 (27). — С. 8—15.
5. Негрич Т. І., Шоробура М. С. Порівняльна характеристика клініко-патогенетичних ознак розсіяного склерозу у віковому аспекті // *Міжнар. неврол. журн.* — 2009. — № 6 (28). — С. 62—67.
6. Поворознюк В. В., Єфімов А. С., Михальчук Л. М. Вивчення рівня вітаміну D у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням // *Пробл. ендокрин. патол.* — 2013. — № 1. — С. 50—54.
7. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз: Рук-во для врачей. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — С. 20—21.
8. Andrew J. S. Multiple sclerosis and vitamin D // *Neurology*. — 2011. — Vol. 77. — P. 99—101.
9. Ascherio A., Munger K. L., Simon K. C. Vitamin D and multiple sclerosis // *Lancet. Neurol.* — 2010. — N 9 (6). — P. 599—612.
10. Dörr J., Döring A., Friedemann P. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? // *JEPMA*. — 2013. — N 4 (1). — P. 1—12.
11. Goris A., Pauwels I., Dubois B. Progress in multiple sclerosis genetics // *Curr. Genomics*. — 2012. — Vol. 13 (8). — P. 646—663.
12. Hatamian H., Bidabadi E. Is serum vitamin D levels associated with disability in patients with newly diagnosed multiple sclerosis? // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 12 (2). — P. 41—46.
13. Kimball S. M., Ursell M., O'Connor P. Safety of vitamin D<sub>3</sub> in adults with multiple sclerosis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86. — P. 645—651.
14. Mei I. A., Ponsonby A. L., Dwyer T. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia // *J. Neurol.* — 2007. — Vol. 254 (5). — P. 581—590.
15. Michael P. C., Alagiakrishnan K., Sadowski C. The cure of ageing: vitamin D — magic or myth? // *Postgrad. Med. J.* — 2010. — Vol. 86. — P. 608—616.
16. Pierrot-Deseilligny C., Rivaud-Péchéux, Clerson P. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation // *Ther. Adv. Neurol. Dis.* — 2012. — Vol. 5. — P. 187—198.
17. Smolders J., Hupperts R., Barkhof F. Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Neurol. Sci.* — 2011. — Vol. 311. — P. 44—49.
18. Stewart N., Simpson S. Interferon-β and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS // *Neurology*. — 2012. — Vol. 79 (3). — P. 254—260.
19. Tabarkiewicz J., Bartosik-Psujek H., Pocinska K. Immunomodulatory effects of vitamin D on monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis*. — 2010. — 16 (12). — P. 1513—1516.
20. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Jun Q. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 82. — P. 189—195.

Л. Б. ОРИНЧАК

Ивано-Франковская областная клиническая больница  
Ивано-Франковский национальный медицинский университет  
Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

## Изменения концентрации витамина D в сыворотке крови больных рассеянным склерозом в зависимости от клинических характеристик заболевания

**Цель** — исследовать изменения 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови взрослых лиц, больных рассеянным склерозом (РС), в зависимости от клинических характеристик этого заболевания.

**Материалы и методы.** Обследованы 68 больных РС (жители Ивано-Франковска и Ивано-Франковской области), из них 39 женщин и 29 мужчин, с верифицированным диагнозом РС. Средний возраст пациентов —  $(37,7 \pm 9,7)$  года, средняя степень тяжести по шкале EDSS —  $(4,7 \pm 1,3)$  балла. В контрольную группу вошли 10 практически здоровых лиц (средний возраст —  $(37,3 \pm 8,7)$  года). Содержание 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** У пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения РС наблюдается статистически достоверное снижение уровня 25(OH)D по сравнению с группой больных с ремиттирующе-рецидивирующим течением. Выявлены статистически значимые различия этого показателя у пациентов с РС средней тяжести и тяжелым РС.

**Выводы.** Уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных РС зависит от клинических характеристик заболевания. Так, наиболее низкие его значения имели больные с вторично-прогрессирующим типом течения и с 6—9 баллами по шкале EDSS.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, этиология, патогенез, витамин D.

L. B. ORYNCHAK

Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital  
Ivano-Frankivsk National Medical University  
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

## Changes of vitamin D concentration level in the serum of patients with multiple sclerosis according to clinical characteristics of the disease

**Objective** — to study comparative characteristic of 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) concentration in the serum of examined adults, patients with multiple sclerosis (MS), depending on the clinical characteristics of the disease.

**Methods and subjects.** The study involved 68 patients with MS (Ivano-Frankivsk city and region), including 39 women and 29 men with confirmed MS diagnosis. The mean age of MS patients was  $37.7 \pm 9.7$  years, average disease duration was  $10.3 \pm 6.6$  years, and the average severity on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) was  $4.7 \pm 1.3$  points. The control group consisted of 10 healthy individuals (mean age —  $37.3 \pm 8.7$  years). The content of 25(OH)D in blood serum was determined by ELISA measured.

**Results.** It was found that there is a statistically significant decrease in vitamin D level among patients with Secondary-Progressive Multiple Sclerosis (SPMS), compared with the group of patients with Relapsing-Remitting MS (RRMS). There is a statistically significant difference in vitamin D level between patients with an average MS severity compared with a group of MS patients, where EDSS score was the highest.

**Conclusions.** Our results evidenced that level of 25(OH)D in the serum of MS patients depends on the clinical characteristics of the disease. Thus, patients with the most severe type of Secondary-Progressive Multiple Sclerosis and with the highest score (6—9) on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale had the lowest vitamin D level.

**Key words:** multiple sclerosis, etiology, pathogenesis, vitamin D.



Е. В. ТКАЧЕНКО, О. Н. КОНОНЕЦ

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

## Характеристики памяти и внимания у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами на фоне сахарного диабета

**Цель** — изучить характеристики памяти и внимания у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами на фоне сахарного диабета.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клиничко-лабораторное, нейровизуальное и нейропсихологическое обследование 142 пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами. Средний возраст обследованных —  $(59,00 \pm 0,63)$  года. Среди пациентов преобладали женщины (78). Одним из этапов исследования было нейропсихологическое обследование, которое, кроме оценки ситуационной и конституционной тревожности, признаков депрессии с катамнезом один год, включало исследование памяти (с помощью методики запоминания 10 слов) и внимания (с помощью таблиц Шульте).

**Результаты.** Изменения показателей нейропсихологического статуса, которые характеризовали внимание (концентрацию и истощение) и память (кратковременную и долговременную), зафиксированы как у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами, у которых не было нарушений углеводного обмена, так и у пациентов с фоновым сахарным диабетом, однако частота и выраженность изменений были достоверно больше ( $p < 0,05$ ) при сахарном диабете.

**Выводы.** Выявленные нарушения памяти у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами на фоне сахарного диабета и без него могут быть связаны не только с изменениями и нарушением функционирования гиппокампа и амигдаллярного комплекса, но и с нарушением концентрации и быстрым истощением внимания.

**Ключевые слова:** болевой пояснично-крестцовый синдром, концентрация внимания, истощение внимания, кратковременная память, долговременная память, сахарный диабет.

Известно, что у 80—90 % населения мира хотя бы один раз в течение жизни имел место относительно длительный эпизод болевого пояснично-крестцового синдрома. Более четверти таких пациентов составляют лица молодого и среднего возраста [5, 12].

Болевой пояснично-крестцовый синдром занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний, приводящих к временной нетрудоспособности [5]. Боль в поясничной области — вторая по частоте причина обращения к врачу в Европе [12].

Боль, с одной стороны, является адаптационной реакцией организма, своеобразным сигналом тревоги и жизненно важным биологическим феноменом защиты организма от чрезмерных поражений. С другой стороны, боль теряет свою охранную роль, особенно при хронизации, поскольку утрачивается ее физиологический смысл и она становится патологической [4, 8].

Длительно существующий болевой синдром ограничивает профессиональные и личные возможности человека, заставляет его отказаться от привычных стереотипов поведения, нарушает жизненные планы, снижает качество жизни [4, 8, 16].

© О. В. Ткаченко, О. М. Кононець, 2013

Известно, что хроническая боль может ассоциироваться с различными нейропсихологическими расстройствами, в частности с депрессией. Хроническая боль и депрессия тесно взаимосвязаны между собой, усиливая проявления друг друга, формируя порочный круг: депрессия может быть индуцирована болью, а может быть самостоятельной причиной хронизации боли, возникшей вследствие других причин [9, 13, 16].

Подавляющее большинство норадренергических нейронов локализируются в области ствола головного мозга (голубом пятне), серотонинергических — в ядрах шва ствола головного мозга. Известно, что значительную долю в антиноцицептивной системе составляют нисходящие норадреналинергические и серотонинергические пути (проходящие в стволе головного мозга), которые препятствуют распространению ноцицептивной информации от периферических рецепторов к структурам головного мозга [1, 4, 14].

В формировании хронического болевого синдрома значительную роль играет нарушение нейрональной пластичности, при котором происходит длительная гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем. При длительной активации гипоталамо-гипофизарной системы синтезируется избыточное количество кортикотропин-рилизинг-фактора и, соответственно, кортизола [1, 4, 8, 17].

В норме кортизол тормозит функционирование гипоталамо-гипофизарной системы по механизму отрицательной обратной связи. При болевом синдроме этот механизм нарушается, в результате этого в крови больных постоянно повышен уровень адренкортикотропного гормона и кортизола, причем концентрация последнего прямо коррелирует со снижением синтеза мозгового нейротрофического фактора, изменением метаболизма фосфолипидов, субстанции P и других нейрокининов, а также с изменением чувствительности глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов с усилением цитотоксического действия глутамата на нейроны. В конечном итоге развиваются атрофические изменения в ряде структур головного мозга, особенно — в гиппокампе [1, 14].

Депрессивные расстройства коррелируют также с показателями вегетативных расстройств. Так, у пациентов с превалированием в клинической картине депрессии тоскливого аффекта обнаружены электрофизиологические признаки повышенного тонуса парасимпатической системы, то есть у них преобладает активность серотонинергической системы; у пациентов с тревожной депрессией и дистимическими расстройствами выявлено преобладание повышенного тонуса симпатической нервной системы, что связано с дефицитом как серотонинергической, так и норадреналинергической систем, с дисбалансом в их взаимодействии [3, 9, 19].

У пациентов с апатической депрессией отмечен близкий к норме тип реагирования, но с ослаблением его интенсивности (по данным ЭЭГ и вегетативным показателям) [9].

Согласно современным представлениям, именно изменения в гиппокампе и амигдаллярном комплексе играют одну из решающих ролей в персистенции симптомов хронической боли, тревоги, депрессии. С другой стороны, известно, что гиппокамп и амигдаллярный комплекс являются структурно-функциональными компонентами круга Лейпеца, который, по мнению ученых, принимает участие в реализации процессов памяти, физико-химические изменения в цитоплазме нейронов гиппокампа и нейроглии лежат в основе «следов памяти» [1, 18].

К процессам памяти относятся запоминание (закрепление), воспроизведение (актуализацию), а также сохранение и забывание материала. На процесс непосредственного запоминания, кроме других факторов, в значительной мере влияет недостаточность концентрации внимания и его быстрое истощение [1].

Пояснично-крестцовая боль не является самостоятельным заболеванием. Это синдром, который имеет полиэтиологическую природу [5].

К основным причинам болевых пояснично-крестцовых синдромов относятся: аномалии развития опорно-двигательного аппарата (боковые полупозвонок, незаращение позвонка, спондилолиз, рахизис, сакрализация и люмбализация поясничных позвонков, дисплазия тазобедренного сустава, врожденный вывих бедра); нестабильность позвоночника и суставов; нестабильность тазового кольца; локализованный и системный остеопороз; туннельные синдромы поражения периферических нервов; патологическая функциональная перестройка мышц, сухожилий, суставных сумок (миоэнтензиты (теномиоз), тендопериостопатии, паратенониты, бурситы), патологическая функциональная перестройка костной ткани (остеохондропатии, асептические некрозы, кистоподобные поражения), заболевания костей, суставов, структур тазового кольца и позвоночника (абсцесс Броди, аневризмальная киста кости, болезнь Педжета, дисхондроплазия Олье—Каста, фиброзная остеодисплазия, остеобластокластома, остеогенная саркома, остеоид-остеома, остеомаляция, синдром Зудека (посттравматическая дистрофия), хондрома, юношеские костно-хрящевые экзостозы, опухоли костей таза, остеохондрит лобкового симфиза, кокцигодинии, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Форестье, остеохондрит межпозвоночных дисков, остеохондроз позвоночника, сколиоз, спондилолистез, тропизм суставных отростков, туберкулез и бруцеллез позвонков, остеомиелит) [5, 12].

Среди невертеброгенных факторов различают инфекционные, дисметаболические, интоксикационные, дисциркуляторные, аллергические заболе-

вания внутренних органов (кишечника, мочеполовой системы, поджелудочной железы, забрюшинной клетчатки), аневризму брюшной аорты, заболевания крови, диффузные заболевания соединительной ткани [11].

Болевой синдром также является одним из основных симптомов нейропатии. Термин «нейропатическая боль» объединяет большую группу хронических болевых синдромов, возникающих при поражении как периферического, так и центрального отдела нервной системы [5].

Среди пациентов с нейропатической болью примерно половина приходится на больных с диабетической полиневропатией и радикулопатией. Сахарный диабет является широко распространенным заболеванием в мире, характеризуясь наиболее ранней из всех хронических заболеваний инвалидизацией больных и высокой смертностью [6, 7, 14, 17].

Поражения нервной системы при сахарном диабете проявляются с высоким постоянством и, по данным современных исследователей, выявляются в 90 % случаев, поэтому существует точка зрения, согласно которой эти изменения трактуют не только как осложнения, но и как неврологические проявления сахарного диабета [2, 5, 10, 15].

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что при сахарном диабете 2 типа снижается скорость психомоторных реакций, нарушается функция лобной доли, снижаются вербальная память и внимания, а также возникают другие нейропсихологические расстройства. Эти процессы могут усугубляться при хронической нейропатической боли, которая нередко сопровождается сахарным диабетом [6, 15, 19].

Сегодня недостаточно изученным и, соответственно, спорным является вопрос о роли разных факторов (гипергликемия, сосудистая патология, гипогликемия (в том числе ятрогенная), инсулинорезистентность, ассоциация с депрессивными состояниями) в развитии когнитивной дисфункции и деменции у пациентов с сахарным диабетом [3, 9, 13].

Сахарный диабет повышает предрасположенность к дегенеративным состояниям, а также играет определенную роль в ускорении процессов старения мозга [3].

Обнаружена связь между сахарным диабетом 2 типа и повышенным риском развития деменции. У лиц, страдающих сахарным диабетом, риск развития сосудистой деменции, а также болезни Альцгеймера выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [19]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулинотерапию, риск был выше (включая болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию) по сравнению с теми, кто получал терапию пероральными сахароснижающими препаратами [3].

Нейродегенеративные изменения у пациентов с сахарным диабетом развиваются в гиппокампе —

участке, связанном с процессами изучения и памяти. Именно гиппокамп при болезни Альцгеймера в первую очередь подвергается нейродегенеративным изменениям [19].

Также обнаружено, что у пациентов с сахарным диабетом (без и с аллелем apoE 4) риск образования гиппокампальных бляшек возрастает, увеличивается формирование нейрофибрилярных клубков в коре головного мозга и гиппокампе и повышается риск церебральной амилоидной ангиопатии. При этом амилоид, обусловленный болезнью Альцгеймера, откладывается в стенках кровеносных сосудов мозга [3].

Установлено, что сахарный диабет увеличивает риск развития атрофии коры головного мозга независимо от гипертензии, уровня общего холестерина, курения, избыточной массы тела, заболеваний сердечно-сосудистой системы, социально-демографических факторов [3, 20].

Сахарный диабет 2 типа может сопровождаться повышением индекса массы тела. Ожирение, особенно при отложении жира в абдоминальной области, в свою очередь, увеличивает риск развития деменции и атрофии мозга [18, 20]. Известно, что ожирение в зрелом возрасте (40—45 лет) имеет сильную прямую зависимость с повышением риска развития деменции в последующие тридцать лет (при этом принимают во внимание и учитывают сопутствующие заболевания, развившиеся на протяжении жизни) [19].

Биохимические и патоморфологические механизмы, которые являются основой метаболических нарушений, вызванных избыточным накоплением жировой ткани, детально не изучены. Не установлена ее роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция. Существует точка зрения, что адипокины, или адипоцитокينات (белковые молекулы, способные выполнять трансмиссивную функцию, передавая сигналы от клеток жировой ткани), могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и влиять на процессы памяти и способность к обучению [18, 20].

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучена связь между уровнем гликолизированного гемоглобина и наличием когнитивных нарушений, включая деменцию. Согласно полученным данным в развитии когнитивных нарушений значимым является как повышение, так и снижение уровня гликолизированного гемоглобина. Известно, что более значимую роль в развитии когнитивных нарушений и повышении риска деменции при сахарном диабете играет количество эпизодов гипогликемии, а не длительность и выраженность гипергликемии [3, 19].

Существуют данные о том, что гипогликемия негативно влияет на гиппокамп, снижая его функцию и нарушая процессы памяти (при этом почти наполовину снижается уровень гликогена в мозжечке, коре и гипоталамусе, нормализуясь в тече-

ние суток) [3]. Есть мнение, что гипогликемия запускает апоптоз или повреждение нейронов за счет возникающей при этом биоэнергетической дисфункции мозга [19].

Хроническая гипергликемия остается одной из ведущих патогенетических причин когнитивных нарушений при сахарном диабете. Гипергликемия приводит к повышенному образованию конечных продуктов гликозилирования, активации протеинкиназы С, переключению обмена на полиоловый путь, увеличению количества свободных радикалов, сосудистому асептическому воспалению, экспрессии генов инсулиноподобных факторов роста и цитокинов, активации тромбоцитов и макрофагов, что в конечном итоге вызывает осложнения сахарного диабета, в том числе структурно-функциональные изменения в гиппокампадно-амигдаллярном комплексе [3]. Болевой феномен, сопровождающий полинейропатию у пациентов с сахарным диабетом, реализуется в частности через нарушения системы гиппокампадно-амигдаллярного комплекса.

На когнитивные функции при сахарном диабете влияет также инсулин. Инсулиновые рецепторы в большом количестве представлены в разных отделах мозговой ткани. Инсулин посредством типичных инсулиновых рецепторов принимает участие в процессах синаптической передачи и связан с такими функциями мозга, как память, обучение, пищевое поведение. Он принимает участие в регуляции когнитивных функций организма, энергетического гомеостаза, половых функций, проникая в мозг путем рецептор-зависимого транспорта через гематоэнцефалический барьер [19]. Изучается участие его в хронизации боли у пациентов с сахарным диабетом.

Установлено, что гиперинсулинемия приводит к снижению когнитивных функций. Похожие расстройства регистрировали при снижении секреции инсулина. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, корректирующих уровень гликемии с помощью инсулина, риск развития деменции является высоким [3].

Таким образом, клиничко-параклинические особенности болевых пояснично-крестцовых синдромов на фоне сахарного диабета, динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета и его неврологических осложнений, а также наличие неуточненных патогенетических механизмов течения и нейропсихологических характеристик, обусловили актуальность нашего исследования.

**Цель работы** — изучить характеристики памяти и внимания у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами на фоне сахарного диабета.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 142 пациента с пояснично-крестцовыми моно- и полиради-

кулярными синдромами, которые проходили обследование и лечение в неврологическом отделении Киевской городской клинической больницы № 12, являющейся базой кафедры неврологии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика.

Возраст пациентов — от 45 до 75 лет. Пациентов среднего возраста (от 45 до 60 лет) было 58 (44,6%), пожилого возраста (старше 60 лет) — 72 (55,4%). Средний возраст обследованных составил  $(59,00 \pm 0,63)$  года. Среди пациентов преобладали женщины (78).

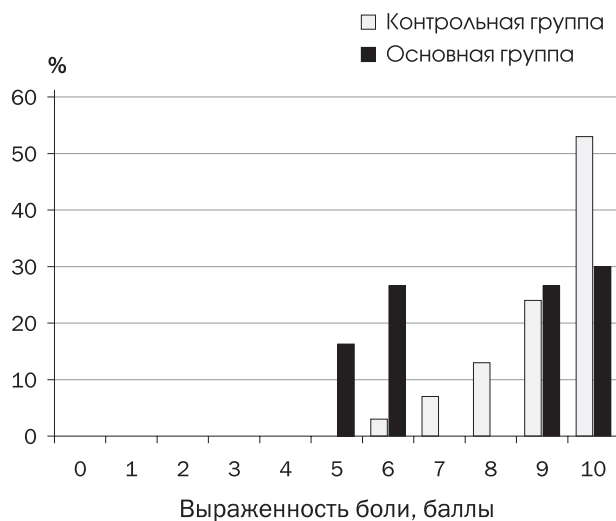
Больных распределили на группы. В основную группу вошли 112 пациентов с клиническими признаками сахарного диабета. Диагноз считали достоверным согласно данным анамнеза и лабораторного исследования. Тип сахарного диабета определяли согласно классификации ВОЗ.

Для детализированного анализа были отобраны пациенты с сахарным диабетом 2 типа. В контрольную группу вошли 30 лиц с пояснично-крестцовыми моно- и полирадикулярными синдромами без нарушений углеводного обмена и 30 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрасту и соотношению полов.

Критерии исключения из исследования: наличие другой сопутствующей соматической и эндокринной патологии (кроме сахарного диабета), которая могла бы повлиять на течение радикулярно-го синдрома.

Одним из этапов исследования, которое включало обследование пациентов по единой программе (детальное клиничко-неврологическое обследование с анализом анамнеза и жалоб, использованием опросника боли Мак-Гилла и стандартизированных шкал боли (простая описательная шкала интенсивности боли, шкала 10-балльной оценки интенсивности боли, визуальная аналоговая шкала боли), исследование неврологического статуса в динамике, лабораторное и инструментальное обследование, консультации специалистов, в частности, эндокринолога), было нейропсихологическое обследование, в которое, кроме оценки уровня ситуационной и конституционной тревожности с помощью шкалы тревожности Спилбергера — Ханина, признаков депрессии с помощью шкалы Монтомери — Асберг) с катанезом один год, входило также исследование памяти (с помощью теста запоминания 10 слов) и внимания (с помощью таблиц Шульте).

Пациентам предлагали пять неидентичных таблиц Шульте, в которых цифры были расположены в разной последовательности. Регистрировали время, затраченное на выполнение задания. Изучали следующие показатели: превышение нормативного (40—50 с) времени, затраченного на указание и название ряда цифр в таблицах, динамика временных показателей в процессе обследования по всем пяти таблицам.



**Рисунок.** Распределение пациентов с пояснично-крестцовыми моно- и полирадикулярными синдромами в зависимости от интенсивности боли по 10-балльной шкале оценки боли

### Результаты и обсуждение

Анализ уровня болевого синдрома с помощью 10-балльной шкалы интенсивности боли показал, что у пациентов основной группы этот показатель в 70 % случаев составлял 10 баллов, в 24 % — 9 баллов, в 6 % — 8 баллов; у пациентов контрольной группы в 30 % случаев — 10 баллов, в 15 % — 9 баллов, в 16 % — 7 баллов, в 15 % — 6 баллов, в 16 % — 5 баллов. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом в целом уровень боли при пояснично-крестцовых моно- и полирадикулярных синдромах был выше, чем у других пациентов (рисунок).

Мы проанализировали нарушения внимания у тех пациентов основной и контрольной групп, у которых уровень болевого синдрома составил 9 и 10 баллов. Оказалось, что у всех пациентов отмечено нарушение внимания как в виде изменения его концентрации, так и в виде истощения.

При оценке характеристик внимания с помощью таблиц Шульте и характеристик памяти с помощью методики запоминания 10 слов выявлены различия данных показателей между группами при наличии пояснично-крестцовых моно- и полирадикулярных синдромов.

У больных основной группы в 85 % случаев концентрация внимания была недостаточной, в 96 % — истощалась, у пациентов контрольной группы — соответственно в 45 и 50 % случаев.

Анализ характеристик памяти с помощью методики запоминания 10 слов продемонстрировал, что у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами при сахарном диабете чаще страдало непосредственное запоминание по срав-

нению с пациентами без сахарного диабета (45 и 33 % пациентов).

Подобную закономерность выявили и для долговременной памяти: среди больных основной группы — в 70 % случаев, а среди пациентов контрольной — в 47 % случаев.

При оценке способности к запоминанию в конце исследования по сравнению с исходным показателем установлено большее «истощение» у пациентов основной группы, чем у лиц контрольной группы (соответственно 85 и 63 %).

Таким образом, изменения показателей нейропсихологического статуса, которые характеризовали внимание (концентрацию и истощение) и память (кратковременную и долговременную), зафиксированы как у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами без нарушений углеводного обмена, так и у пациентов с фоновым сахарным диабетом, однако частота и выраженность изменений были достоверно ( $p < 0,05$ ) больше при сахарном диабете.

Учитывая, что к процессам памяти относятся запоминание (закрепление), воспроизведение (актуализация), а также сохранение и забывание материала, на процесс непосредственного запоминания, кроме других факторов, значительно влияет недостаточность концентрации внимания и его быстрое истощение [1], которые регистрировали у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами как на фоне сахарного диабета, так и без него. Причем у подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом на фоне выраженного болевого синдрома зафиксированы те или иные нарушения внимания (нарушение концентрации и истощение внимания — соответственно в 85 и 96 % случаев).

### Выводы

Таким образом, выявленные нарушения памяти у пациентов с болевыми пояснично-крестцовыми синдромами на фоне сахарного диабета и без него могут быть связаны не только с изменениями и нарушением функционирования гиппокампа и амигдаллярного комплекса, но и с нарушением концентрации и быстрым истощением внимания у этих пациентов.

Нарушение функционирования гиппокампа-амигдаллярного комплекса и расстройства внимания прямо или косвенно связаны с наличием болевого синдрома, выраженность изменений при этом зависит от особенностей боли, наличия или отсутствия фонового сахарного диабета.

Анализ полученных данных о патогенетической взаимосвязи между нейропсихологическими расстройствами у пациентов с пояснично-крестцовыми синдромами на фоне сахарного диабета выявил необходимость детального изучения.

## Литература

1. Алейникова Т. В., Думбай В. Н., Кураев Г. А., Фельдман Г. Л. Физиология центральной нервной системы: Учеб. пособие. — 2-е изд., доп. и испр. — Ростов-на-Дону, 2000.
2. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение): учеб. пособие / Сост. Т. Е. Чернышова. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 108 с.
3. Захарчук Т. А. Нозология депрессий у больных сахарным диабетом // Психиатрия. — 2005. — № 5. — С. 32—39.
4. Каменев Ю. Ф. Нозологическая диагностика болевых синдромов: справочник. — К.: Воля, 2005. — 308 с.
5. Камчатнов П. Р., Чугунов А. В., Глушков К. С. Боль в нижней части спины // Рос. мед. журн. — 2009. — № 2. — С. 47—50.
6. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МИА, 2011. — 440 с.
7. Левин О. С. Полиневропатии: Клин. рук.-во. — М.: МИА, 2005. — 491 с.
8. Одинак М. М., Живолупов С. А., Самарцев И. Н. Патогенетическое лечение болевых синдромов в неврологической практике: трудности и перспективы // Справочник поликлинического врача. — 2006. — № 7. — С. 52—57.
9. Смуглевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: Мед. информ. агентство, 2007. — 425 с.
10. Строчков И. А. Диабетическая полиневропатия: взгляд невролога // Вестн. семейной медицины. — 2010. — № 1. — С. 34—36.
11. Ткаченко О. В., Кононець О. М. Нейропсихологічні аспекти болевих попереково-крижових синдромів у хворих на цукровий діабет // Зб. наук. пр. Ін-ту психології ім. Г. С. Костюка АПН України «Актуальні проблеми психології»: у 12 т. Проблеми психології творчості. — К., 2010. — Т. 12, вип. 11. — С. 265—272.
12. Ткаченко О. В., Новікова О. В., Оржешковський В. В. та ін. Актуальна неврологія (обрані лекції) / За ред. О. В. Ткаченка. — К.: Атіка, 2012. — 96 с.
13. Ушкалова А. В. Депрессии в общесоматической практике: эпидемиология, скрининг, диагностика и фармакотерапия // Фарматека. — 2006. — № 7. — С. 28—36.
14. Baron R. Стратегия лечения нейропатического болевого синдрома — это искусство // Міжнарод. неврол. журн. — 2007. — № 3. — С. 100—107.
15. Boulton A. J., Vileikyte L. Painful diabetic neuropathy in clinical practice. — London; New York: Springer, 2011. — 61 p.
16. Cole B. E. Diabetic peripheral neuropathic pain: recognition and management // Pain Med. — 2007. — Vol. 8, suppl. 2. — P. S27—S32.
17. Cvijanović M., Simić S., Banić Horvat S. et al. Contemporary treatment neuropathic pain // Med. Pregl. — 2011. — Vol. 64, N 9/10. — P. 443—447.
18. Laitinen M. H., Ngandu T., Rovio S. et al. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2006. — Vol. 22. — P. 99—107.
19. Lin E. H., Rutter C. M., Katon W. et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, N 2. — P. 264—269.
20. Whitmer R. A., Gunderson E. P., Quesenberry C. P. et al. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia // Curr. Alzheimer Res. — 2007. — N 4. — P. 103—109.

О. В. ТКАЧЕНКО, О. М. КОНОНЕЦЬ

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

## Характеристики пам'яті та уваги у пацієнтів з божевими попереково-крижовими синдромами на тлі цукрового діабету

**Мета** — вивчити характеристики пам'яті та уваги у пацієнтів з божевими попереково-крижовими синдромами на тлі цукрового діабету.

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-лабораторне, нейровізуалізаційне та нейропсихологічне дослідження 142 пацієнтів з божевими попереково-крижовими синдромами. Середній вік обстежуваних —  $(59,00 \pm 0,63)$  року. Серед пацієнтів переважали жінки (78). Одним з етапів дослідження було нейропсихологічне обстеження, яке, окрім оцінки ситуаційної та конституційної тривожності, ознак депресії з катамнезом один рік, передбачало дослідження пам'яті (за допомогою методики запам'ятовування 10 слів) та уваги (за допомогою таблиць Шульте).

**Результати.** Зміни показників нейропсихологічного статусу, які характеризували увагу (концентрацію та виснаження) і пам'ять (короткочасну та тривалу) зафіксовано як у пацієнтів з божевими попереково-крижовими синдромами, в яких не було порушень вуглеводного обміну, так і у пацієнтів з фоновим цукровим діабетом, однак частота та вираженість змін були достовірно більшими ( $p < 0,05$ ) при цукровому діабеті.

**Висновки.** Виявлені порушення пам'яті у пацієнтів з божевими попереково-крижовими синдромами на тлі цукрового діабету та без нього можуть бути пов'язані не лише зі змінами і порушенням функціонування гіпокампа та амигдалярного комплексу, а й з порушенням концентрації і швидким виснаженням уваги.

**Ключові слова:** болевий попереково-крижовий синдром, концентрація уваги, виснаження уваги, короткотривала пам'ять, тривала пам'ять, цукровий діабет.

O. V. TKACHENKO, O. M. KONONETS

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## Characteristics of memory and attention in patients with lumbosacral pain syndromes against the background of diabetes mellitus

**Objective** — to study the characteristics of memory and attention in patients with lumbosacral pain syndromes and diabetes mellitus.

**Methods and subjects.** 142 patients (mean age =  $59 \pm 0.63$ ) with lumbosacral pain syndromes underwent a comprehensive clinical and laboratory, neuroimaging and neuropsychological examination. Women prevailed in this study. The neuropsychological testing, which was one of the fragments of the study, included the evaluation of situational and constitutive anxiety levels, the depression signs in the one- year catamnesis, the evaluation of memory (by using ten words memorizing method) and attention (by using Schulte tables).

**Results.** The changes in the indices of the neuropsychological status, which defined attention (focusing and fatigue) and memory (short-term and long-term) were detected both in the patients with lumbosacral pain syndromes, who had no carbohydrate metabolism derangements and in the patients with background diabetes mellitus. However, the rate and evidence of the changes were significantly higher ( $p < 0.05$ ) in the patients with diabetes mellitus.

**Conclusions.** The detected memory disorders in patients with lumbosacral pain syndromes against the background of diabetes mellitus and in those who had no diabetes mellitus, may be associated not only with the changes and malfunction of the amygdala and hippocampal complex, but also with the impaired focusing and the rapid attention fatigue in the patients.

**Key words:** lumbosacral pain syndrome, attention focusing, attention fatigue, short-term memory, long-term memory, diabetes mellitus.



О. Д. ШУЛЬГА<sup>1</sup>, С. Ю. БОЙКО<sup>2</sup>, Н. О. НЕГРИЧ<sup>1</sup>,  
Т. В. МЕЛЬНИЧУК<sup>1</sup>, Ю. О. ПАЛАМАРЧУК<sup>3</sup>, Н. Д. СИДОР<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волинська обласна клінічна лікарня

<sup>2</sup> Луцька міська поліклініка № 2

<sup>3</sup> Медичний центр Святої Параскеви, Львів

## Синдром «порожнього» турецького сідла

Описано клінічний випадок діагностики «порожнього» турецького сідла. Висвітлено клінічну картину, особливості цієї патології та труднощі діагностики.

**Ключові слова:** «порожнє» турецьке сідло, нейроендокринні розлади.

Під терміном «синдром «порожнього» турецького сідла» (ПТС) розуміють пролабування супраселлярної цистерни в порожнину турецького сідла, що супроводжується клінічною картиною головного болю, нейроендокринних і зорових розладів [2, 9].

Термін «порожнє турецьке сідло» застосував у 1951 р. W. Busch. Він був першим, хто пов'язав частково «порожнє» турецьке сідло з недостатністю діафрагми і запропонував класифікацію форм турецького сідла залежно від об'єму інтраселлярних цистерн і типу будови діафрагми [8, 9].

За даними W. Busch, у 40—50 % осіб спостерігається недорозвинення або відсутність діафрагми турецького сідла. Клінічні симптоми, асоційовані з «порожнім» сідлом, уперше описав у 1968 р. N. Guiot [12].

S. R. Weiss і R. Raskin вказали на необхідність розмежування первинного (ідіопатичного) і вторинного (після променевого та хірургічного лікування) ПТС [7—9].

### Анатомія турецького сідла

Вхід у турецьке сідло прикриває тверда мозкова оболонка, яка називається діафрагмою сідла. Вона відокремлює порожнину турецького сідла і гіпофіз від субарахноїдального простору, залишаючи лише один отвір, крізь який проходить ніжка (лійка) гіпофіза (рис. 1). Прикріплення діафрагми, її товщина і форма отвору — це не постійні ознаки [3, 8, 9].

Діафрагма може бути недорозвиненою з різко збільшеним отвором, крізь який у порожнину сідла пролабує з різним ступенем вираження супраселлярна цистерна [2, 8]. Термін ПТС не слід розуміти дослівно: турецьке сідло заповнене ліквором, гіпофізарною тканиною, іноді в нього можуть «провисати» хіазма та зорові нерви (див. рис. 1) [3].

### Етіологія і патогенез ПТС

Павутинна оболонка пролабує в порожнину турецького сідла крізь отвір у діафрагмі в тому випадку, якщо діаметр отвору перевищує 5 мм [9]. Недостатність діафрагми — обов'язкова умова формування ПТС.

Нині відомо багато патологічних і фізіологічних чинників, які спричиняють розвиток ПТС:

- підвищення внутрішньочерепного тиску внаслідок серцево-легеневої недостатності, артеріальної гіпертензії, черепно-мозкової травми;
- локальне підвищення тиску в шлуночках при пухлинах головного мозку, тромбозах синусів;
- фізіологічні процеси (вагітність, пологи, клімакс);
- первинна гіпофункція периферичних ендокринних залоз, тривалий прийом оральних контрацептивів;
- арахноїдальні кісти, які розвинулися внаслідок оптико-хіазмального арахноїдиту;
- спонтанний некроз аденоми гіпофіза, інфаркт гіпофіза (синдром Шихана);
- інфекційні захворювання з тяжким перебігом (менінгіт, геморагічна лихоманка);

© О. Д. Шульга, С. Ю. Бойко, Н. О. Негрич, Т. В. Мельничук,  
Ю. О. Паламарчук, Н. Д. Сидор, 2013

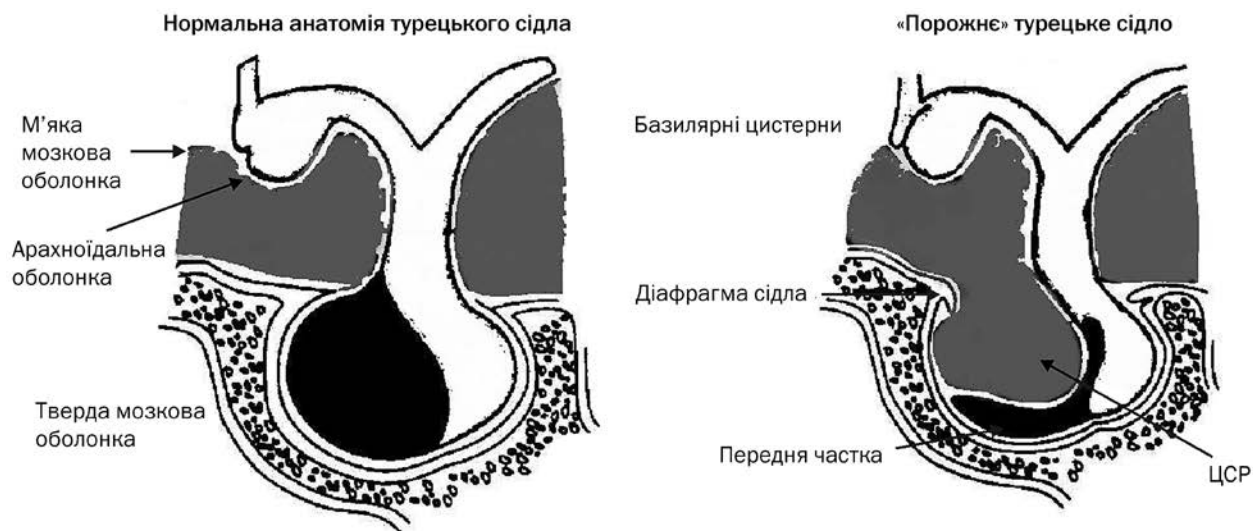


Рис. 1. Схематичне зображення турецького сідла в нормі та при синдромі ПТС

- автоімунні захворювання (автоімунний тиреоїдит, хвороба Шегрена, лімфоцитарний аденогіпофіз);

- спадкова неповноцінність сполучної тканини (наявність ПТС у батьків і дітей);
- лікування бромкриптином;
- черепно-мозкова травма.

Установлено, що для формування ПТС необхідні дві умови: недостатність діафрагми і внутрішньочерепна гіпертензія, інші чинники лише сприяють його розвитку [1, 8, 9, 11].

### Клінічна картина синдрому ПТС

Клінічна картина характеризується динамічністю, змінюваністю одного синдрому іншим, спонтанними ремісіями [2, 9]. 5—10% від усіх випадків синдрому ПТС були випадковими знахідками під час проведення магнітно-резонансної томографії [6].

Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки (5 : 1). Пік захворюваності — у віці 40—49 років [6]. Близько 75% хворих страждають на ожиріння [9, 11].

Найчастіший симптом — головний біль (у 80—90% випадків), який не має чіткої локалізації і варіює від легкого до нестерпного, майже постійного [9]. Дисфункція гіпоталамуса виявляється вегетативними синдромами і вегетативними кризами з ознобом, різким підйомом артеріального тиску, кардіалгіями, задишкою, відчуттям страху, болем у животі, в кінцівках, часто — синкопальними станами [4, 9]. Поряд з порушеннями вегетативної функції хворі із синдромом ПТС схильні до емоційно-особистісних і мотиваційних розладів. Клінічна симптоматика і перебіг захворювання можуть посилитися внаслідок гострої або хронічної стресової ситуації [3].

Ендокринні симптоми при ПТС зумовлені порушенням тропних функцій гіпофіза, виявляються у вигляді гіпо- або гіперсекреції тропних гормонів і варіюють за ступенем тяжкості: від субклінічної до

тяжкої форми [1, 8, 9]. Р. Vjerre виявив, що гіпофізарні порушення при синдромі ПТС аналогічні до змін при аденомі гіпофіза. Часто спостерігають поєднання ПТС з мікроаденомою гіпофіза [9]. Гіпотиреоз, гіперпролактинемія і статеві порушення (зниження потенції, лібідо, оліго- та аменорея) найбільш характерні для хворих цієї групи [7]. К. Bristar виявив ПТС у хворих з хворобою Іценка — Кушинга, J. Domínguez повідомив про наявність ПТС у 10% хворих на акромегалію [9].

Причиною ендокринних розладів при ПТС прийнято вважати не компресію секреторних клітин гіпофіза, які продовжують функціонувати навіть при значній гіпоплазії, а порушення гіпоталамічного контролю над гіпофізом через зміни надходження нейрогормонів гіпоталамуса [2, 3, 11].

Зорові порушення при синдромі ПТС виникають унаслідок «провисання» та компресії хіазми в турецькому сідлі. Зміни з боку зорової системи різні за характером і ступенем вираження [1, 4, 8, 9]. Найчастіше хворих турбують ретробульбарний біль, який супроводжується сльозотечею, хемозом, диплопією, фотопсіями. Зниження гостроти зору, зміни полів зору, набряк і гіперемія диска зорового нерва (ДЗН), котрі виявляють при обстеженні, — ознаки варіабельні і залежать від ліквороциркуляції в арахноїдальних просторах та кровопостачання хіазмально-зорового шляху [4].

Для синдрому ПТС характерні дефекти поля зору. Найчастіше трапляються бітемпоральна геміанопсія, центральні та парацентральні скотоми, рідше — квадрантна і біназальна геміанопсія [1, 8, 10, 11]. Існують дві патогенетичні концепції порушення полів зору при ПТС: тракційна та ішемічна. Згідно з першою концепцією до дефектів поля зору може призвести натяг між хіазмою і переднім краєм діафрагми (у разі зсуву останньої в порожнину турецького сідла), а також натяг між хіазмою і ніжкою гіпофіза (у разі зсуву ніжки назад і вбік). В ішемічній те-

орії розглядають два варіанти: стиснення очноюковою артерією в субарахноїдальному просторі, що оточує зоровий нерв, і погіршення кровопостачання самої хіазми та зорового нерва [10, 11].

Біназальна і квадрантна геміанопсії подібні до змін полів зору при первинній відкрито кутовій глаукомі. Диференційна діагностика в цих випадках — складна, але має важливе значення, тому що глаукома з низьким тиском трапляється часто і потребує особливої уваги офтальмолога [1, 8, 14]. Є дані про поєднання ПТС з глаукомою. А. Beattie у 8 пацієнтів з глаукомою виявила синдром ПТС: 3 з них мали глаукому з низьким тиском, 4 — типову відкрито кутову глаукому і 1 — неоваскулярну глаукому. Глаукоматозну екскавацію ДЗН, виявлену під час стереоскопічної дискоскопії, підтверджено стереофотографією. Хворі протягом 5 років отримували місцеву гіпотензивну терапію з позитивним ефектом: глаукома мала стабільний перебіг без прогресування дефектів полів зору [5, 8].

Існує інший погляд на цю проблему. Деякі автори описують випадки глаукоми з низьким тиском у поєднанні з ПТС і висловлюють припущення про наявність у цих хворих «псевдоглаукоми» [8]. Однак Н. Rouhiainen, обстеживши 15 хворих на глаукому з низьким тиском, які мали синдром ПТС, дійшов висновку, що правильним слід вважати збіг синдрому ПТС з глаукомою [14].

Веgetативні кризи, характерні для синдрому ПТС, погіршують ситуацію і можуть призвести до порушення кровообігу в центральній артерії сітківки. Зазвичай ці порушення трапляються у молодих жінок, які страждають на ожиріння та ендокринні розлади [5, 11].

Ch. Harnryd та співавт. виявили поєднання зазначеного синдрому із шизофренією, пояснивши це спільною для обох захворювань хромосомною аномалією [13]. Однак, за даними інших авторів, таке поєднання випадкове [15].

Синдром ПТС реєструють у 10 % хворих з доброякісною внутрішньочерепною гіпертензією (ДВГ), провідними клінічними симптомами якої також є біль голови і набряк зорового нерва. Причину ДВГ на цей час не з'ясовано. Найчастішим етіологічним чинником вважають ендокринні розлади: ожиріння, гіпо- і гіпертиреоз, галакторею-аменорею, вагітність, клімакс. Р. Vjerre повідомив про випадки раптової втрати зору в пацієнтів з ДВГ, спричиненої посиленням набряку зорових нервів і стиснення їх в оптичному каналі. Зв'язок між ПТС і доброякісною внутрішньочерепною гіпертензією, ймовірно, двосторонній [9].

Офтальмологічне обстеження пацієнтів із синдромом ПТС має важливе значення для діагностики захворювання та вибору тактики лікування. Загроза втрати зору є показанням для хірургічного втручання [2, 3].

Диференційну діагностику при синдромі ПТС необхідно проводити з ідіопатичною внутрішньоче-

репною гіпертензією, вторинною внутрішньочерепною гіпертензією, арахноїдальною кистою, апоплексією гіпофіза, природженими аномаліями гіпофіза, синдромом Шихана [6].

### Інструментальна діагностика ПТС

До останнього часу для діагностики ПТС використовували променеві методи дослідження (краніографія, пневмоцистернографія і комп'ютерна томографія), які були недостатньо інформативними і безпечними [9].

Безпечним і високочутливим методом візуалізації хіазмально-селлярної ділянки є МРТ [3]. Вона дає змогу проводити дослідження в будь-якій площині з тонкими зрізами (1,0—1,5 мм). Перевагою МРТ є відсутність артефактів від кісткових структур черепа [5].

Для ПТС характерна триада симптомів:

- наявність цереброспінальної рідини в порожнині турецького сідла, про що свідчать зони однорідного низькоінтенсивного сигналу в режимі T1-W і високоінтенсивного сигналу в режимі T2-W, гіпофіз при цьому деформований, має форму серпа або півмісяця товщиною до 2—4 мм, його тканина ізоінтенсивна до білої речовини мозку, лійка зазвичай розташована по центру;
- асиметричне пролабування супраселлярної цистерни в порожнину сідла, зміщення лійки вперед, назад або латерально;
- стоншення і подовження лійки гіпофіза.

Крім параселлярних змін, МРТ дає змогу виявити непрямі ознаки внутрішньочерепної гіпертензії (розширення шлуночків і лікворовмісних просторів). Існують дані про майже 100 % чутливість МРТ у діагностиці синдрому ПТС [6].

### Лабораторна діагностика

Лабораторна діагностика ґрунтується на визначенні вмісту тропних гормонів гіпофіза, але ці показники нестабільні, що характерно для ПТС [1, 8].

### Клінічний випадок

Хвора С., 1969 року народження, звернулася зі скаргами на головний біль тиснучого характеру, який іноді супроводжувався нудотою, головокружінням, захитуванням при ходьбі, а також на зниження гостроти зору, загальну слабкість, швидку втому.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою близько 5—6 років, відколи з'явилися зазначені скарги. Періодично лікувалася амбулаторно та стаціонарно в терапевтичному і неврологічному відділеннях з приводу астено-вегетативного синдрому без стійкого та значного поліпшення стану. Протягом останнього року хвора помітила значне зниження зору на обидва ока, перенесла два синкопальні напади.

Анамнез життя: жила і розвивалася в задовільних соціально-побутових умовах. Вірусні гепатити, туберкульоз та венеричні захворювання заперечує.

чує. В анамнезі — виразкова хвороба шлунка. Близько 10 років тому перенесла двобічну мастектомію з приводу дифузної фіброзно-кістозної мастопатії. Перебуває на диспансерному обліку в ендокринолога.

Неврологічний статус: свідомість ясна, орієнтована в просторі, часі, особистості. Астенізована, акцентована на власних відчуттях. Зіниці, очні щілини D=S. Ністагму немає. Рухи очних яблук — в повному обсязі. Слух, нюх, смак не порушені. Акт ковтання не порушений. Мова збережена. Сухожилкові рефлекси живі, симетричні. Парезів та паралічів немає. Чутливих розладів не виявлено. Патологічних та менінгеальних знаків немає. Координаторні проби виконує задовільно. В позі Ромберга — легке похитування. Функція тазових органів збережена.

Результати додаткових методів обстеження:

- консультація офтальмолога (12.06.2013 р.): VISOD/OS 0,9, ДЗН — блідо-рожеві, контури чіткі, вени повнокровні;

- консультація терапевта (13.06.2013 р.): артеріальний тиск 130/80 мм рт.ст., частота скорочень серця — 67 за 1 хв, тони серця звучні, ритмічні. Дихання в легенях везикулярне. Патології на момент огляду не виявлено.

Пацієнтку скеровано на дообстеження у денний стаціонар поліклініки.

Лабораторні аналізи крові в динаміці — без особливостей.

Загальний аналіз сечі (13.06.2013 р.). Кількість — 50 мл, колір — жовтий, питома вага — 1005 г/л, лейкоцити — 1—2 у полі зору.

Реоенцефалографія (13.06.2013 р.): реограма дистонічного типу з переважанням гіпотонусу, ве-

нозний відтік утруднений.

Гастроскопія (14.06.2013 р.): на верхній стінці шлунка — виразка до 7—8 мм у діаметрі, вкрита фібрином. Бульбіт.

Консультація гастроентеролога (14.06.2013 р.): виразкова хвороба шлунка у стадії загострення.

Електроенцефалографія (15.06.2013 р.). Спонтанно на ЕЕГ зареєстровано низько- і середньоамплітудний помірно дезорганізований гіперсинхронний  $\alpha$ -ритм зі згладженими регіонарними особливостями. Загально мозкові зміни в стані спокою помірні. Чітких вогнищевих змін немає. Відзначено помірно виражену пароксизмальну активність переважно в діапазоні  $\theta$ -ритму, рідко —  $\delta$ -ритму, та у вигляді окремих комплексів, які нагадують за формою «гостру хвилю — повільну хвилю» з мігруючим непостійним півкульним переважанням і які, за наявності клінічних даних, можна розцінювати як умовно епілептиформну активність, що виявляється з 2-ї хвилини гіпервентиляції на тлі наростання гіперсинхронізації  $\alpha$ -ритму.

Консультація офтальмолога (15.06.2013 р.): часткова атрофія ДЗН обох очей.

Після огляду невролога денного стаціонару встановлено попередній діагноз: виражений астеновегетативний синдром, ситуаційно зумовлений.

З огляду на поліморфний характер скарг і результати додаткових досліджень хворій призначено МРТ головного мозку.

На магнітно-резонансній томограмі головного мозку в сагітальній проекції в режимі T1 і T2 гіпофіз (показано стрілкою) розташований на дні турецького сідла у вигляді смужки розміром 2 мм (рис. 2). Супраселярна цистерна розширена. Нейро- та аденогіпофіз чітко диференціюються. Лійка розміщена

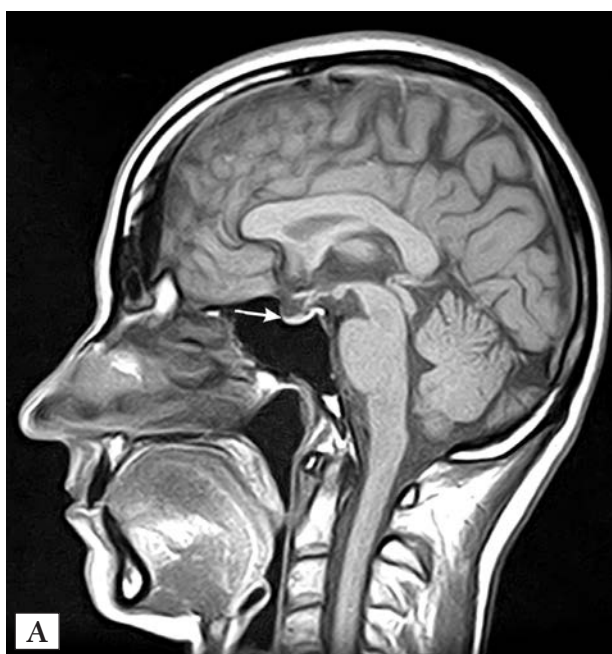


Рис. 2. Магнітно-резонансна томограма в режимі T1 (А) і T2 (Б), сагітальна проекція

по серединній лінії. Хіазма інтактна. Параселярні структури не змінені. Висновок: синдром ПТС.

Консультація ендокринолога (24.06.2013 р.): нецукровий діабет, вторинний, тяжка форма, стадія медсубкомпенсації. Вторинна аменорея.

На підставі клінічних, інструментальних та лабораторних даних встановлено діагноз: синдром «порожнього» турецького сідла. Нецукровий діабет, вторинний, тяжка форма, стадія медсубкомпенсації. Вторинна аменорея. Часткова атрофія дисків обох очей, міопія слабкого ступеня. Виражений астено-невротичний синдром. Виразкова хвороба шлунка, стадія загострення.

Пацієнтку визнано інвалідом другої групи пожиттєво.

Таким чином, симптомокомплекс нейроендокринних і зорових розладів у наведеному випадку був обумовлений синдромом ПТС. Етіологію та патогенез синдрому визначають вроджена недостатність діафрагми, підвищений внутрішньочерепний тиск і низка супутніх чинників. Зорові розлади ви-

являються суб'єктивними скаргами, дефектами в полях зору і погіршенням гостроти зору. Вони зумовлені як підвищеним тиском у субарахноїдальному просторі, який оточує зоровий нерв, так і ішемією хіазмально-зорової системи. Клінічний перебіг синдрому зумовлений ступенем ендокринних, неврологічних та зорових порушень. Зазвичай перебіг захворювання сприятливий. Тяжкі прогресивні зорові порушення є показанням для хірургічного лікування. Неврологічні та зорові розлади у пацієнтки не специфічні.

Основний метод діагностики ПТС — МРТ головного мозку.

### Висновки

З огляду на високу частоту недорозвинення або відсутності діафрагми і ризик формування ПТС потрібно враховувати таку можливість у діагностиці неврологічної патології. Найінформативнішим методом діагностики у таких випадках є МРТ головного мозку.

### Література

1. Бабарина М. Б. Клинико-гормональные аспекты синдрома «пустого» турецкого седла: Автореф. ...дис. канд. мед. наук. — М., 1999.
2. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Вознесенская Т. Г. Синдром «пустого» турецкого седла // *Врачеб. дело.* — 1987. — № 4. — С. 98—100.
3. Дедов А. С., Беленков Ю. Н., Беличенко О. И., Мельниченко Г. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболевания гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников // *Клин. эндокринолог.* — 1997. — С. 43—56.
4. Дедов И. И., Зенкова Т. С., Мельниченко Г. А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике «пустого» турецкого седла // *Клин. эндокринолог.* — 1993. — № 4. — С. 4—7.
5. Євтушенко С. К., Морозова Т. М., Москаленко М. А. Синдром порожнього турецького сідла (науковий огляд і власне клінічне спостереження) // *Міжнар. неврол. журн.* — 2010. — № 3(33). — С. 11—17.
6. Anne G., Salzman K., Barkovich A. *Diagnostic imaging brain.* — 2-nd ed. Amirsys. — 2010. — II—2. — P. 2—41.
7. Bergland R. M., Ray B. S., Torac R. M. Anatomical variation in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsies // *J. Neurosurg.* — 1968. — Vol. 28. — P. 93—99.
8. Bettie A. M. Glaucomatous optic neuropathy and field loss in primary empty sellas syndrome // *Can. J. Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 26, N 7.
9. Bjerre P. The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis // *Acta Neurol. Scand.* — 1990. — Vol. 130. — P. 1—25.
10. Cennamo G., Rosa N., DePalma L., Pastena B. Echographic and ophthalmodynamometric study in the empty sellas syndrome // *Ophthalmologica.* — 1993. — Vol. 206, N 1. — P. 29—32.
11. Charteris D. G., Cullen Y. F. Binasal field defects in primary empty sella // *Neuro-Ophthalmology.* — 1996. — Vol. 16, N 2. — P. 110—114.
12. Gazioglu N., Akar Z., Ak H. et al. Extradural balloon obliteration of empty sella // *Acta Neurochirurgica (Wien, Austria).* — 1999. — Vol. 141, N 5. — P. 487—494.
13. Harnryd C., Jonsson E., Greitz D. et al. A set of male monozygotic triplets with schizophrenic psychoses: nature or nurture? // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* — 1995. — Vol. 245 (1). — P. 1—7.
14. Sage M. R., Blumbergs P. C. Primary empty sellas: A radiological-anatomical correlation // *Australasian Radiology.* — 2000. — Vol. 44. — P. 341—348.
15. Wix-Ramos R. J., Capote E., Mendoza M. et al. Schizophrenia and empty sella — casual or correlated? // *Pol. J. Radiol.* — 2011. — Vol. 76 (2). — P. 49—51.

О. Д. ШУЛЬГА <sup>1</sup>, С. Ю. БОЙКО <sup>2</sup>, Н. О. НЕГРИЧ <sup>1</sup>,  
Т. В. МЕЛЬНИЧУК <sup>1</sup>, Ю. О. ПАЛАМАРЧУК <sup>3</sup>, Н. Д. СИДОР <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волынская областная клиническая больница

<sup>2</sup>Луцкая городская поликлиника №2

<sup>3</sup>Медицинский центр Святой Параскевы, Львов

## Синдром «пустого» турецкого седла

Описан клинический случай «пустого» турецкого седла. Освещены клиническая картина, особенности этой патологии и трудности диагностики.

**Ключевые слова:** «пустое» турецкое седло, нейроэндокринные нарушения.

O. D. SHULGA <sup>1</sup>, S. Y. BOYKO <sup>2</sup>, N. O. NEGRYCH <sup>1</sup>,  
T. V. MELNICHUK <sup>1</sup>, Y. O. PALAMARCHUK <sup>3</sup>, N. D. SYDOR <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volyn Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup>Lutsk City Outpatient Hospital N 2

<sup>3</sup>St. Paraskeva Medical Center, Lviv

## Empty sella syndrome

The article is focused on the empty sella syndrome. The clinic and peculiarities of diagnostics are described.

**Key words:** empty sella, neuroendocrine disturbances.



Т. В. ТЛУСТОВА

КЛПУ «Донецька обласна клінічна туберкульозна лікарня»

## Прогноз ВІЛ-асоційованого туберкульозного менингоенцефаліту залежно від механізму його розвитку

**Мета** — оцінити прогноз ВІЛ-асоційованого туберкульозного менингоенцефаліту (ТМ) залежно від механізму його розвитку.

**Матеріали і методи.** Обстежено 116 ВІЛ-інфікованих хворих з ТМ. Проводили клініко-лабораторне обстеження, культуральне дослідження мокротиння і спинномозкової рідини з тестом медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу. Визначали рівень CD4-лімфоцитів. Ефективність лікування оцінювали за рівнем летальності.

**Результати.** У 46,6% пацієнтів ТМ був першим виявом туберкульозу, у 39,6% — розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу іншої локалізації, у 13,8% — був виявом синдрому відновлення імунної системи (СВІС) після початку антиретровірусної терапії. У пацієнтів, для яких ТМ був дебютом туберкульозу, спостерігали триваліший початок ( $p < 0,05$ ), меншу частоту генералізації туберкульозу ( $p < 0,001$ ) і хіміорезистентність. СВІС-асоційований ТМ характеризувався швидким гострим перебігом, глибокою імуносупресією, найбільшою кількістю хворих з ознаками генералізації туберкульозного процесу. Серед пацієнтів з ТМ, який виник на тлі лікування іншої форми туберкульозу, визначено найбільшу частку хворих з мультирезистентним туберкульозом, найнесприятливіший перебіг щодо виживання. Рівень летальності у хворих, у яких туберкульоз виник унаслідок СВІС, був також високим. Найсприятливішим для виживання був варіант, коли симптоми ТМ були першими виявами туберкульозу.

**Висновки.** Найсприятливіший прогноз мав ТМ, який був дебютом туберкульозу. Найнесприятливіший перебіг мав ТМ, який розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу інших локалізацій, що можна пояснити більшою часткою пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом. СВІС-асоційований ТМ характеризувався високим рівнем летальності. Основним заходом профілактики цього варіанта ТМ є ретельне обстеження пацієнтів на наявність туберкульозу та його ефективне лікування до початку антиретровірусної терапії.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, туберкульоз, менингоенцефаліт, антиретровірусна терапія.

На сьогодні туберкульозний менингоенцефаліт (ТМ) у ВІЛ-інфікованих осіб є актуальною проблемою. Більшість дослідників відзначають гострий початок ВІЛ-асоційованого ТМ, несприятливий його перебіг, слабку відповідь на протитуберкульозне лікування і високу летальність, яка, за різними даними, становить 43—98% [2, 6, 10]. До чинників, які асоціюються зі смертністю, належать пізній початок протитуберкульозного лікування, наявність вираженої неврологічної симптоматики на момент госпіталізації, кількість CD4<sup>+</sup> нижче за 50 клітин в 1 мм<sup>3</sup>, виділення мультирезистентних штамів мікобактерій

туберкульозу (МБТ), відсутність антиретровірусної терапії (АРТ) [1, 5, 6, 10]. Як вкрай несприятливий розцінюють прогноз для ТМ, що розвинувся внаслідок запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) після початку АРТ [3, 8]. Численність факторів впливу і високі показники смертності серед хворих на ВІЛ-асоційований ТМ зумовлюють необхідність виділення чинника, який би дав змогу провести розподіл цього контингенту хворих для систематизації та з'ясування ролі окремих чинників у перебігу та прогнозі захворювання.

**Мета роботи** — оцінити прогноз ВІЛ-асоційованого туберкульозного менингоенцефаліту залежно від механізму його виникнення.

© Т. В. Тлустова, 2013

## Матеріали і методи

На базі стаціонарних відділень Донецької обласної клінічної туберкульозної лікарні обстежено 116 ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ. Проводили загальне клініко-лабораторне обстеження, культуральне дослідження мокротиння та спинномозкової рідини із тестом медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів першого ряду. В обласному центрі СНІДу м. Донецьк визначали рівень CD4-лімфоцитів. Ефективність лікування оцінювали за летальністю.

## Результати та обговорення

Під час аналізу клініко-лабораторної картини ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб ми звернули увагу на різні механізми його виникнення, що суттєво впливало на прогноз захворювання. Так, із 116 обстежених у 54 (46,6%) пацієнтів ТМ був дебютом туберкульозного процесу, тобто саме симптоми менінгоенцефаліту змусили хворих звернутися по медичну допомогу з наступною госпіталізацією, у 46 (39,6%) — розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу іншої локалізації, переважно туберкульозу легень, у решти — був виявом СВІС після початку АРТ. Отже, за механізмом виникнення можна виділити три варіанти ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб.

При аналізі летальних випадків встановлено, що найнесприятливішим варіантом був ТМ, який виник на тлі протитуберкульозної поліхіміотерапії (із 46 пацієнтів помер 41 (89,1%)). Очевидно, що така негативна динаміка пояснюється прогресуванням туберкульозного процесу з генералізацією туберкульозної інфекції навіть за умов отримання специфічної поліхіміотерапії. Дещо нижчим рівень летальності був у хворих, у яких туберкульоз виник як результат розвитку СВІС після початку АРТ (із 16 осіб померло 13 (81,3%)). Найсприятливішим для виживання пацієнтів був варіант, коли симптоми ТМ виникали як перші вияви туберкульозу (із 54 осіб померло 33 (61,1%)). Різниця щодо летальності між цими пацієнтами та хворими з ТМ унаслідок СВІС або на тлі протитуберкульозного лікування була статистично значущою ( $p < 0,04$  та  $p < 0,001$  відповідно). Аналіз летальності внаслідок ВІЛ-асоційованого ТМ з урахуванням сумарного терміну спостереження за хворими (рисунком) виявив, що кількість смертей на 100 пацієнто-років була найменшою в групі, в якій ТМ розвинувся як дебют туберкульозного процесу.

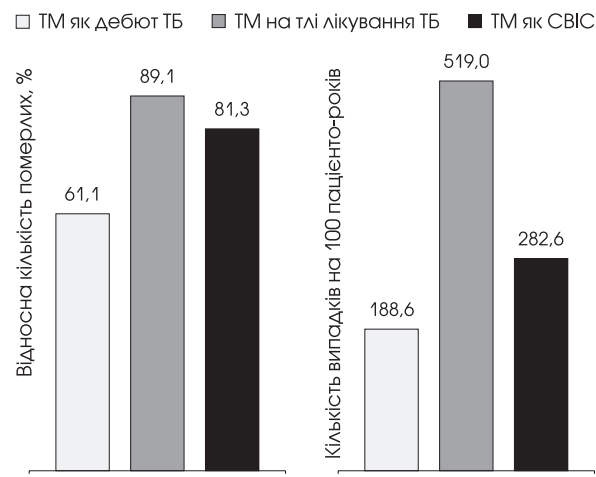
Ми проаналізували результати обстеження пацієнтів. Середній вік пацієнтів, в яких ТМ був дебютом туберкульозу, становив  $(35,7 \pm 1,4)$  року. Серед них було 35 (64,8%) чоловіків. До госпіталізації симптоми менінгіту спостерігали в середньому впродовж  $(17,2 \pm 3,3)$  дня, медіана — 11,0. У цій групі було 37 (68,5%) наркозалежних осіб. На гепатити В та/або С хворіли 7 (13,0%) пацієнтів. Більшість пацієнтів (40, або 74,1%) мали вперше

діагностований туберкульоз (ВДТБ, 1-ша категорія), 13 осіб (24,1%) — 2-гу категорію, 1 (1,8%) хворий — мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). Клініко-рентгенологічні ознаки генералізації туберкульозу з ураженням більше ніж двох органів спостерігали у 15 (27,8%) пацієнтів.

Вік хворих із СВІС-асоційованим ТМ у середньому становив  $(32,1 \pm 1,3)$  року. Серед них було 11 (68,7%) чоловіків. Тривалість симптомів ТМ до госпіталізації — у середньому  $(7,2 \pm 0,5)$  дня, медіана — 5,0. Наркозалежних було 10 (62,5%), хворих на гепатити В і/або С — 6 (37,5%). 12 (75,0%) пацієнтів мали ВДТБ, 2 (12,5%) — 2-гу категорію, 2 (12,5%) — МРТБ. Генералізовані форми туберкульозу діагностовано у 13 (81,3%) хворих.

У групі хворих, в яких ТМ виник на тлі попереднього лікування від туберкульозу інших локалізацій, середній вік дорівнював  $(34,4 \pm 1,6)$  року. Серед них було 34 (73,9%) чоловіки. Середня тривалість симптомів менінгіту до госпіталізації (переводу) у спеціалізоване відділення —  $(9,6 \pm 1,7)$  дня, медіана — 6,0. На наркоманію страждали 30 (65,2%) хворих, на гепатити В та/або С — 10 (21,7%). У 24 (52,2%) осіб уперше діагностовано туберкульоз, у 8 (17,4%) — 2-гу категорію, у 14 (30,4%) МРТБ. Генералізацію туберкульозного процесу виявлено у 27 (58,7%) пацієнтів.

Таким чином, за більшістю показників суттєвих відмінностей між групами не було, проте привертав увагу той факт, що в групі пацієнтів, у яких ТМ був дебютом туберкульозу, період захворювання до моменту госпіталізації був найтривалішим, а кількість осіб з МРТБ і ознаками генералізації туберкульозу — найменшою. Отже, початок ТМ у цій групі не був гострим порівняно з іншими групами ( $p < 0,05$ ), туберкульоз уражав менше органів ( $p < 0,001$ ), рідко траплялася хіміорезистентність



**Рисунок.** Показники летальності в групах хворих на ВІЛ-асоційований туберкульозний менінгоенцефаліт залежно від механізму його виникнення

МБТ (порівняно з групою хворих на ТМ, який виник на тлі лікування, різниця була вірогідною ( $p < 0,001$ )).

У групі пацієнтів із СВІС-асоційованим ТМ продромальний період був найкоротшим, а кількість хворих із ознаками генералізації туберкульозного процесу — найбільшою, що свідчило про фультантний перебіг специфічного ураження нервової системи, яке виникло внаслідок СВІС. Наші висновки узгоджуються з результатами досліджень [3, 8], згідно з якими у разі розвитку СВІС-асоційованого ТМ ефективність лікування та прогноз ТМ значно погіршуються.

Серед осіб із ТМ, який виник на тлі лікування туберкульозу інших локалізацій, виявлено найбільшу порівняно з іншими групами частку пацієнтів з МРТБ, що пояснює високу летальність (із 14 осіб з МРТБ померло 13 (92,9 %)). Більше половини хворих мали генералізовані форми туберкульозу. Очевидно, що у цих пацієнтів прогресування туберкульозу з розвитком ТМ та смертю було наслідком пізньої діагностики мультирезистентності. Отримані нами результати узгоджуються з даними S. Bhagwan та співавт. [4], які при проведенні мультицентрових досліджень у Північній Африці встановили можливість розвитку ТМ у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ, які певний час отримували протитуберкульозні препарати. В цих випадках розвиток менінгіту асоціювався з високою смертністю і рецидивами туберкульозу навіть на тлі прийому АРТ.

У пацієнтів, у яких симптоми менінгіту були першими виявами туберкульозу і серед яких виявлено найнижчу летальність, мали кращий стан імунітету: медіана вмісту CD4 — 107,0 кл./мкл, 25; 75 перцентиль — (28,8; 237,3) кл./мкл. У хворих на ТМ, який розвинувся на тлі специфічної поліхіміотерапії, відповідні показники становили 43,5 (20,0; 144,0) кл./мкл. Найгірший стан імунної системи виявлено в осіб із СВІС-асоційованим ТМ: до початку протівірусного лікування медіана кількості CD4-лімфоцитів дорівнювала 36,0 (33,5; 53,8) кл./мкл. Відмінності між групою пацієнтів з ТМ як дебютом туберкульозу та рештою груп були статистично значущими ( $p < 0,05$ ). Отже, значне пригнічення імунітету несприятливо впливає на перебіг процесу і

може бути предиктором летального наслідку, що не суперечить даним літератури [4, 7, 10].

За скаргами, результатами неврологічного обстеження, даними цитологічного і біохімічного складу ліквору статистично значущих відмінностей між групами не встановлено. Істотної різниці за складом (зокрема біохімічним) периферичної крові не виявлено. Отже, клініко-лабораторну діагностику ТМ незалежно від механізму його виникнення слід проводити за методикою, призначеною для виявлення туберкульозного ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб.

## Висновки

За особливостями розвитку ВІЛ-асоційованого ТМ можна виділити три варіанти, що слід урахувати при прогнозі захворювання і виборі тактики ведення хворого: ТМ, симптоми якого є дебютом туберкульозного процесу; ТМ, який розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу іншої локалізації, і ТМ як вияв СВІС після початку АРТ.

Найсприятливішим для лікування та прогнозу захворювання був варіант, коли дебютом туберкульозу були симптоми менінгоенцефаліту. У цих пацієнтів спостерігали поступовий початок захворювання, переважання частки ВДТБ, кращий стан імунної системи, найменшу частоту виявлення МРТБ і генералізованого туберкульозу. Як наслідок, у цій групі був найнижчим рівень летальності.

Найнесприятливіший перебіг мав ТМ, який розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу інших локалізацій. У цій групі найвищу летальність можна пояснити великою часткою пацієнтів з МРТБ, тому актуальним є поліпшення методів раннього виявлення медикаментозної чутливості МБТ.

СВІС-асоційований ТМ виникав у осіб з низьким рівнем CD4-лімфоцитів до початку АРТ, перебігав на тлі генералізації туберкульозного процесу, характеризувався гострим початком, несприятливим перебігом і високим рівнем летальності. Основними заходами профілактики цього варіанта ТМ є ретельне обстеження пацієнтів на наявність туберкульозу та його ефективне лікування до початку АРТ.

## Література

1. Новицкая О. Н. Проблемы лечения ВИЧ-позитивных больных с генерализованным туберкулезом и поражением оболочек головного мозга. — Режим доступа: [http://www.oodvrs.ru/article/index.php?id\\_article=595](http://www.oodvrs.ru/article/index.php?id_article=595)
2. Пантелеев А. М. и др. Анализ летальных исходов у пациентов с туберкулезом и ВИЧ // Инфекционные болезни. — СПб, 2007. — С. 169—172.
3. Agarwal U. et al. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation // AIDS Res. Ther. —

2012. — Vol. 9 (1). — P. 17.

4. Bhagwan S. et al. Aetiology, clinical presentation, and outcome of meningitis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and tuberculosis // AIDS Res Treat. — doi: 10.1155/2011/180352, 2011 December.
5. Cecchini D. et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome // AIDS. — 2007. — Vol. 21, N 3. — P. 373—374.
6. Dau Quang Tho et al. Influence of antituberculosis drug resistance and Mycobacterium tuberculosis lineage on outcome in HIV-associated tuberculous meningitis // Antimicrob. Agents Chemother. — 2012. — Vol. 56, N 6. — P. 3074—3079.

7. Garg R. K., Sinha M. K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus // *J. Neurol.* — 2011. — Vol. 258 (1). — P. 3—13.
8. Marais S. et al. Frequency, severity and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Clin Infect Dis.* — Режим доступа: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/10/24/cid.cis899.abstract>, October 24, 2012
9. Okome Nkoumou M. et al. Bacterial and mycobacterial meningitis in hiv-positive compared with HIV-negative patients in an internal medicine ward in Libreville, Gabon // *JAIDS.* — 2003. — Vol. 32, N 3. — P. 345—346.
10. Vinnard C., Macgregor R. R. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals // *Current Opinion in HIV and AIDS.* — 2009. — Vol. 6, N 3. — P. 139—145.

T. V. ТЛУСТОВА

КЛПУ «Донецкая областная клиническая туберкулезная больница»

## Прогноз ВИЧ-ассоциированного туберкулезного менингоэнцефалита в зависимости от механизма его развития

**Цель** — оценить прогноз ВИЧ-ассоциированного туберкулезного менингоэнцефалита (ТМ) в зависимости от механизма его развития.

**Материалы и методы.** Обследованы 116 ВИЧ-инфицированных больных с ТМ. Проводили клинико-лабораторное обследование, культуральное исследование мокроты и спинномозговой жидкости с тестом медикаментозной чувствительности микобактерий туберкулеза. Определяли уровень CD4-лимфоцитов. Эффективность лечения оценивали по уровню летальности.

**Результаты.** У 46,6% пациентов ТМ был первым проявлением туберкулеза, у 39,6% — развился на фоне противотуберкулезного лечения по поводу туберкулеза другой локализации и у 13,8% — был проявлением синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) после начала антиретровирусной терапии. У пациентов, для которых ТМ был дебютом туберкулеза, наблюдали более длительное начало ( $p < 0,05$ ), меньшую частоту генерализации туберкулеза ( $p < 0,001$ ) и химиорезистентность. СВИС-ассоциированный ТМ характеризовался быстрым острым течением, глубокой иммуносупрессией, наибольшим количеством больных с признаками генерализации туберкулезного процесса. Среди пациентов с ТМ, возникшим на фоне лечения другой формы туберкулеза, установлена наибольшая доля больных с мультирезистентным туберкулезом, наиболее неблагоприятное течение с точки зрения выживаемости. Уровень летальности у больных, у которых туберкулез возник вследствие СВИС, был также высоким. Наиболее благоприятным для выживания был вариант, когда симптомы ТМ были первыми проявлениями туберкулеза.

**Выводы.** Наиболее благоприятный прогноз имел ТМ, который был дебютом туберкулеза. Наиболее неблагоприятное течение имел ТМ, развившийся на фоне противотуберкулезного лечения по поводу туберкулеза других локализаций, что можно объяснить большей долей пациентов с мультирезистентным туберкулезом. СВИС-ассоциированный ТМ характеризовался высоким уровнем летальности. Основным мероприятием профилактики этого варианта ТМ является тщательное обследование пациентов на наличие туберкулеза и его эффективное лечение до начала антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, туберкулез, менингоэнцефалит, антиретровирусная терапия.

T. V. TLUSTOVA

Donetsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital

## Prognosis HIV-associated tuberculous meningoencephalitis depending on the mechanisms of development

**Objective** — to evaluate the prognosis of HIV-associated tuberculous meningoencephalitis (TM), depending on the mechanisms of its development.

**Methods and subjects.** 116 HIV-infected patients with TM were examined. Clinical and laboratory examination, the culture of sputum and cerebrospinal fluid drug test sensitivity MBT, determination the level of CD4-lymphocytes were carried out. To evaluate the effectiveness of treatment the mortality rate was calculated.

**Results.** Of the 116 patients studied, 46.6% had TM as the first manifestation of tuberculosis, 39.6% of patients TM has developed against the background of anti-TB treatment for tuberculosis at other sites and in 13.8% of TM was a manifestation of the SRIS after beginning ART. In the group of patients where the TM was the debut of tuberculosis, there was the beginning of a longer ( $p < 0.05$ ), less frequently detected signs of generalization of tuberculosis ( $p < 0.001$ ) and chemoresistance. SRIS TM-associated acute course was characterized by a rapid, profound immunosuppression, the most number of patients with signs of generalization of tuberculosis. Among patients with TM arising during treatment with other forms of TB, defined the largest share of patients with MRTB, established during the most unfavorable in terms of survival. Also high rates of mortality in patients with tuberculosis was caused due to the SRIS. The most favorable for survival was an option TM cord symptoms were the first manifestations of tuberculosis among these patients, mortality was lowest.

**Conclusions.** The most favorable prognosis had TM, which was the debut of tuberculosis. The most fatal outcome for TM developed against the background of anti-TB treatment for tuberculosis at other sites that may be linked to a large stratum of patients with MRTB. SRIS-associated TM characterized by high rates of mortality. The main event of the prevention of this variant TM is a thorough examination of patients for TB and its effective treatment before the start of ART.

**Key words:** HIV, tuberculosis, meningoencephalitis, antiretroviral therapy.



И. К. ВОЛОШИН-ГАПОНОВ

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

## Место солей цинка в лечении больных с неврологическими формами гепатоцеребральной дегенерации

**Цель** — изучить эффективность солей цинка при лечении больных с неврологическими формами гепатоцеребральной дегенерации.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов лечения 82 пациентов с гепатоцеребральной дегенерацией (40 женщин и 42 мужчин). На момент госпитализации возраст больных составлял от 5 до 55 лет, в среднем 27,3 года, а на момент дебюта заболевания — от 1 года до 40 лет, в среднем 21,3 года. 23 пациентам проводили монотерапию солями цинка, 43 — комбинированную терапию небольшими дозами пенициллина и солей цинка, 16 — монотерапию пенициллина.

**Результаты.** В результате проведенного лечения у 67,1% пациентов наблюдали улучшение психоневрологического статуса: значительно улучшилась речь, уменьшились тремор конечностей и амплитуда гиперкинезов, снижился мышечный тонус, улучшились когнитивные функции. Согласно международной двухуровневой шкале оценки суммарный показатель патологии снижился на 21 балл.

**Выводы.** Соли цинка эффективны и малотоксичны и могут быть препаратом выбора при лечении больных с гепатоцеребральной дегенерацией в предсимптомной стадии болезни, а также на этапе поддерживающего лечения как в качестве монотерапии, так и в комбинации с пенициллинами. Однако для лечения и реабилитации больных с гепатоцеребральной дегенерацией терапии солями цинка и пенициллинами недостаточно. Поэтому с учетом клинической картины и данных дополнительных методов исследования необходимо не реже 1—2 раза в год проводить курсы симптоматического лечения.

**Ключевые слова:** гепатоцеребральная дегенерация, лечение, соли цинка.

Гепатоцеребральная дегенерация (ГЦД), или болезнь Вильсона — Коновалова, является тяжелым хроническим прогрессирующим заболеванием с генетически обусловленным нарушением метаболизма меди.

Медь — кофермент многих белков, поэтому для нормального функционирования необходимо, чтобы в организм в сутки поступало примерно 0,9 мг меди. Однако среднестатистический пищевой рацион обеспечивает избыточное поступление меди в организм (2—5 мг/сут). Медь абсорбируется энтероцитами, главным образом — в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки и транспортируется по системе во-

ротной вены в печень. В печени с участием меди происходят метаболические процессы, синтезируется белок церулоплазмин, содержащий медь. Избыток меди выделяется в желчь, которая с фекалиями выводится из организма.

За развитие ГЦД отвечает ген АТР7В, расположенный на длинном плече 13-й хромосомы и кодирующий трансмембранный белок АТФазу Р-типа, благодаря которому молекула меди встраивается в апоцерулоплазмин и происходит выделение избытка меди в желчь. В результате мутации упомянутого гена нарушается выведение меди с желчью, происходит перегрузка медных депо в гепатоцитах и выход избытка меди в кровь с последующим депонированием ее в органах-мишенях, особенно в подкорковых структурах головного мозга [1, 2, 4, 17, 21].

© I. K. Voloshin-Gapov, 2013

ГЦД — одно из немногих наследственных заболеваний, которое поддается лечению. При этом заболевании основные мероприятия направлены на ограничение поступления меди в организм и ускоренное ее выведение для предотвращения накопления и осаждения свободной токсической меди в печени, мозге и почках.

В настоящее время нет единого мнения относительно выбора терапевтической мишени и лечебного препарата.

В 1956 г. J. M. Walshe предложил в качестве хелатирующего агента для удаления меди из организма пеницилламин [22]. К настоящему времени в мире накоплен большой опыт лечения ГЦД этим препаратом. Несмотря на высокую эффективность, его применение часто сопровождается тяжелыми осложнениями [3, 7, 8, 12, 15, 20].

U. Merle и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения в период с 2000 по 2005 г. 163 пациентов с болезнью Вильсона. 137 (84,1 %) случаев были классифицированы как симптомные, 26 (15,9 %) — как бессимптомные, в последнем случае диагноз был поставлен с помощью семейного скрининга. У 58,9 % больных отмечены печеночные симптомы, а у 33,7 % преобладали неврологические расстройства. 138 больных лечили D-пеницилламином, 9 — триентином, 13 — солями цинка. Трех больным проведена пересадка печени. У большинства больных авторы отметили побочные патологические эффекты. Это были преимущественно пациенты, которых лечили D-пеницилламином. В данной группе тяжелые побочные эффекты были зарегистрированы более чем у 30 % больных. В связи с этим, по мнению авторов, D-пеницилламин не должен быть препаратом, которому отдают предпочтение перед солями цинка при лечении пациентов с неврологическими симптомами [15].

В связи с тем, что хелатирующий препарат пеницилламина часто дает осложнения, особенно в начале лечения, необходимо было найти другие, менее токсичные препараты для лечения ГЦД. В 1961 г. G. Schouwink предложил для лечения ГЦД использовать такой малотоксичный препарат, как соли цинка [18]. О чрезвычайно малой токсичности цинка свидетельствует тот факт, что более 100 лет его соли использовали как антиэпилептические препараты.

Механизм лечебного действия цинка заключается в том, что цинк стимулирует выработку белка металлотионина (эндогенного хелатора), который связывает медь в энтероцитах тонкого кишечника и гепатоцитах печени и уменьшает ее выход в портальную циркуляцию. Таким образом, поступившая с пищей и связанная металлотионином в кишечнике медь не абсорбируется и выводится из организма с фекалиями [5, 13, 14, 17].

В последнее время увеличилось количество работ, посвященных изучению эффективности применения препаратов цинка для лечения ГЦД. Об

успешном использовании препаратов цинка в качестве превентивной терапии у предсимптомных пациентов, поддерживающей терапии после курса хелаторного лечения пеницилламином, а также для начального лечения неврологической стадии болезни свидетельствуют результаты, полученные многими авторами [13, 16, 19, 24].

H. N. Franciska и соавт. на основании длительного катмнеза (от 2 до 30 лет, в среднем — 14 лет) монотерапии солями цинка у 17 пациентов с болезнью Вильсона пришел к выводу о том, что такая терапия предпочтительна для предсимптоматических больных и пациентов с исключительно неврологическими проявлениями болезни. Пациентам с исключительно печеночными проявлениями или с сочетанием их с неврологическими и печеночными проявлениями лечение солями цинка можно назначить лишь при условии нетяжелого поражения печени [9].

Hong Chang и соавт. в период с 1990 по 2008 г. наблюдали за 89 детьми с болезнью Вильсона. Из них 65 больным проводили комбинированную терапию малыми дозами D-пеницилламина и большими дозами сульфата цинка. У большинства (89,2 %) пациентов течение болезни было стабильным или с улучшением. Осложнения наблюдали лишь у 10,8 %. Трое (4,6 %) больных умерли. Четырем (6,2 %) пациентам проведена пересадка печени. На основании данных литературы и собственного опыта авторы считают, что комбинированная терапия солями цинка и D-пеницилламином заслуживает более широкого использования вследствие своей эффективности, безопасности и доступности [10].

Нет единого мнения о преимуществах и недостатках препаратов цинка по сравнению с пеницилламином. K. M. Weiss и соавт., проанализировав результаты лечения 288 больных с ГЦД, обнаружили, что частота прекращения лечения препаратами цинка из-за неэффективности и осложнений была выше, чем при лечении пеницилламином. Авторы также отметили, что комбинированная терапия пеницилламином и препаратами цинка ассоциируется с высокой частотой неблагоприятных исходов. Такие показатели, как пересадка печени и смерть больных, были выше в группе получавших цинковую монотерапию. По мнению авторов, цинковая моно- и комбинированная терапия являются методом выбора при лечении бессимптомных пациентов и больных с неврологическими формами заболевания. У этих пациентов следует периодически контролировать функции печени. Больным с абдоминальной печеночной формой предпочтительнее назначать такие хелаторы, как пеницилламин [23].

По мнению T. U. Hoogenraad, необходимо изменить парадигму лечения ГЦД. Препаратам цинка следует отдавать предпочтение в лечении этого заболевания. Данное положение он обосновывает тем, что патогенез симптомов заболевания обус-

ловлен не количеством депонированной меди, а уровнем циркулирующей свободной токсической меди. Поэтому, по мнению автора, целью лечения должно быть не выведение меди с мочой, а нормализация уровня свободной токсической меди. Накопление меди в тканях он расценивает как признак детоксикации свободной меди в печени металлотioneином [11].

**Цель работы** — изучить эффективность солей цинка при лечении больных с неврологическими формами гепатоцеребральной дегенерации.

### Материалы и методы

В клинике Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины на обследовании и лечении находились 82 пациента с ГЦД. Из них 20 человек наблюдали в динамике в течение 1—3 лет. Среди пациентов было 40 женщин и 42 мужчины. На момент госпитализации возраст больных составлял от 5 до 55 лет, в среднем — 27,3 года. Возраст больных на момент дебюта заболевания составлял от 1 года до 40 лет, в среднем — 21,3 года.

Диагноз устанавливали или подтверждали на основании снижения содержания в сыворотке крови церулоплазмينا менее 0,200 г/л (норма — 0,200—0,600 г/л), меди — ниже 12,6 мкмоль/л (норма — 12,6—24,4 мкмоль/л), увеличения экскреции меди с мочой более чем 60 мкг/сут (норма  $\leq$  60 мкг/сут), а также наличия колец Кайзера—Флейшера. У некоторых больных провели молекулярно-генетическое подтверждение диагноза, а также учитывали такие относительно специфические для ГЦД неврологические симптомы, как тремор по типу «биения крыльев» и мимические гримасы по типу псевдоулыбки (*risus sardonicus*).

Длительность периода от появления первых симптомов заболевания до установления окончательного диагноза ГЦД, а следовательно, до начала этиопатогенетической терапии, составляла в среднем 2,5 года (от 0 до 7 лет). В зависимости от клинических проявлений больные лечились в медицинских учреждениях разного профиля с разными диагнозами. Первично диагноз ГЦД установлен у 37 лиц. У некоторых больных до установления диагноза ГЦД на протяжении нескольких лет диагноз меняли 3—4 раза.

В клинике института, кроме контроля за обменом меди, больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) и МР-спектроскопию головного мозга для выявления специфических изменений в подкорковых структурах головного мозга, спиральную компьютерную томографию органов брюшной полости. С помощью УЗИ изучали гемодинамику головного мозга и печени. Функциональное состояние печени оценивали с помощью таких показателей, как общий билирубин (прямой, непрямой), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ).

Для объективной оценки состояния больных и динамики их психоневрологического статуса в процессе лечения мы использовали международную двухуровневую шкалу оценки для больных болезнью Вильсона, которая позволяет оценивать мультисистемные проявления ГЦД. Первый уровень оценивает общие нарушения в печени, двигательной системе, системе когнитивных способностей и поведения и костно-мышечной системе. Второй уровень оценивает психоневрологические дисфункции, он содержит 14 пунктов с общим суммарным баллом патологии 56 [6].

Монотерапию препаратами цинка проведено 23 пациентам, 11 из них монотерапию назначено из-за непереносимости пенициллина. Доза препарата Цинктерал составляла 1—2 таблетки (124 мг в таблетке) 2—3 раза в сутки за 15—20 мин до еды. Четыре пациента получали монотерапию Цинктералом по 1 таблетке (124 мг) 3—4 раза в сутки в связи с тем, что они были гетерозиготными сибсами больных и не имели выраженной клинической картины болезни. Восемь больных после лечения пенициллинами получали поддерживающую монотерапию Цинктералом по 1 таблетке (124 мг) 3—4 раза в сутки.

43 больным проводили комбинированную терапию небольшими дозами хелатора меди пенициллина (Купренил) по 1 таблетке (250 мг) 2—3 раза в сутки через 1,5—2,0 ч после еды и солей цинка (Цинктерал) по 1 таблетке (124 мг) 3—4 раза в сутки за 15—20 мин до еды. Прием пенициллина начинали титровать с 1/4 таблетки в сутки с постепенным увеличением по 1/4 таблетки каждые 5—7 дней до достижения максимальной дозы — 2—3 таблетки в сутки под постоянным контролем суточной экскреции меди с мочой. Суточную дозировку пенициллина разделяли на несколько приемов (например, по полтаблетки утром и вечером, или по 1 таблетке утром и вечером). Больным рекомендовали запивать таблетки пенициллина 300—400 мл деминерализованной или слабоминерализованной водой, в которой отсутствует или содержится минимальное количество меди.

### Результаты и обсуждение

Анализ эффективности проведенного лечения показал, что у 67,1% пациентов имело место улучшение психоневрологического статуса: значительно улучшилась речь, уменьшились тремор конечностей и амплитуда гиперкинезов, снизился мышечный тонус, улучшились когнитивные функции. Согласно международной двухуровневой шкале оценки суммарный показатель патологии снизился на 21 балл.

В качестве иллюстрации эффективности монотерапии больных ГЦД солями цинка приводим клинический пример.

Больная С., 30 лет, предъявляла жалобы на умеренную слабость во всем теле, боли в суставах,

периодические судороги в ногах и пальцах рук, запоры. Из анамнеза известно, что в 2000 г. без видимой причины повысилась температура тела до 40°C и был поставлен диагноз: хронический пиелонефрит. В 2006 г. незаметно ухудшился почерк, появился тремор, ухудшилась речь, появились шаткость при ходьбе, судорожный смех, повышенная раздражительность. Поставлен диагноз: болезнь Паркинсона. В 2007 г. обнаружены кольца Кайзера—Флейшера и установлен диагноз: болезнь Вильсона. Был назначен пеницилламин в дозе 250 мг/сут (1 таблетка). На третий день приема пеницилламина у больной повысилась температура тела до 40°C. На фоне приема пеницилламина состояние больной катастрофически ухудшалось: она перестала ходить, появились крупноамплитудные гиперкинезы верхних конечностей, поступательно-вращательные движения головы, сильное слюнотечение, пропало обоняние, резко нарушилась речь. В связи с этим был отменен пеницилламин и назначена монотерапия препаратом Цинктерал по 1 таблетке 4 раза в сутки. Только через 1,5 года лечения цинком психоневрологический статус больной вернулся к исходному до приема пеницилламина.

В настоящее время у больной отмечена легкая недостаточность продуктивности когнитивных функций по органическому типу. Мышечный тонус в верхних и нижних конечностях повышен по пластическому типу. Координаторные пробы выполняет с элементами легкой интенции. В позе Ромберга легкая шаткость. С двух сторон имеются кольца Кайзера—Флейшера.

Длительная монотерапия препаратом цинка не только стабилизировала психоневрологический

статус больной, но и значительно улучшила МРТ-картину головного мозга. В 2008 г., через 8 лет после начала заболевания, больной была выполнена МРТ головного мозга. На МР-томограммах обнаружено двустороннее патологическое повышение МР-сигнала от подкорковых структур и зубчатых ядер полушарий мозжечка (рис. 1А), а также повышение сигнала от среднего мозга по типу «головы панды» (см. рис. 1Б). В 2011 г. на МР-томограммах головного мозга отмечена значительная положительная динамика (рис. 2).

По данным УЗИ, отмечена также незначительная положительная динамика диффузных изменений печени, размера селезенки и двусторонних диффузных изменений пирамидальных отделов паренхимы почек.

Анализы: церулоплазмин — 0,044 ед. (норма — 0,200—0,600 ед.), медь в крови — 6,9 мкмоль/л (норма — 13,4—24,4 мкмоль/л), суточная экскреция меди с мочой — 4,8 мкг/сут (норма ≤ 60 мкг/сут), креатин — 109 мкмоль/л (норма — 53—97 мкмоль/л), АЛТ и АСТ — в пределах нормы.

Как видно из приведенного примера, у больной возникла патологическая реакция на лечение пеницилламином с выраженным и стойким неврологическим дефицитом. С помощью монотерапии солями цинка удалось в течение 1,5 года вернуть неврологический статус к тому, который был до приема пеницилламина, а также добиться некоторого улучшения структурных изменений головного мозга и печени.

Почему на кратковременный прием относительно небольшой дозы пеницилламина (1 таблетка) возникла сильная температурная и неврологи-

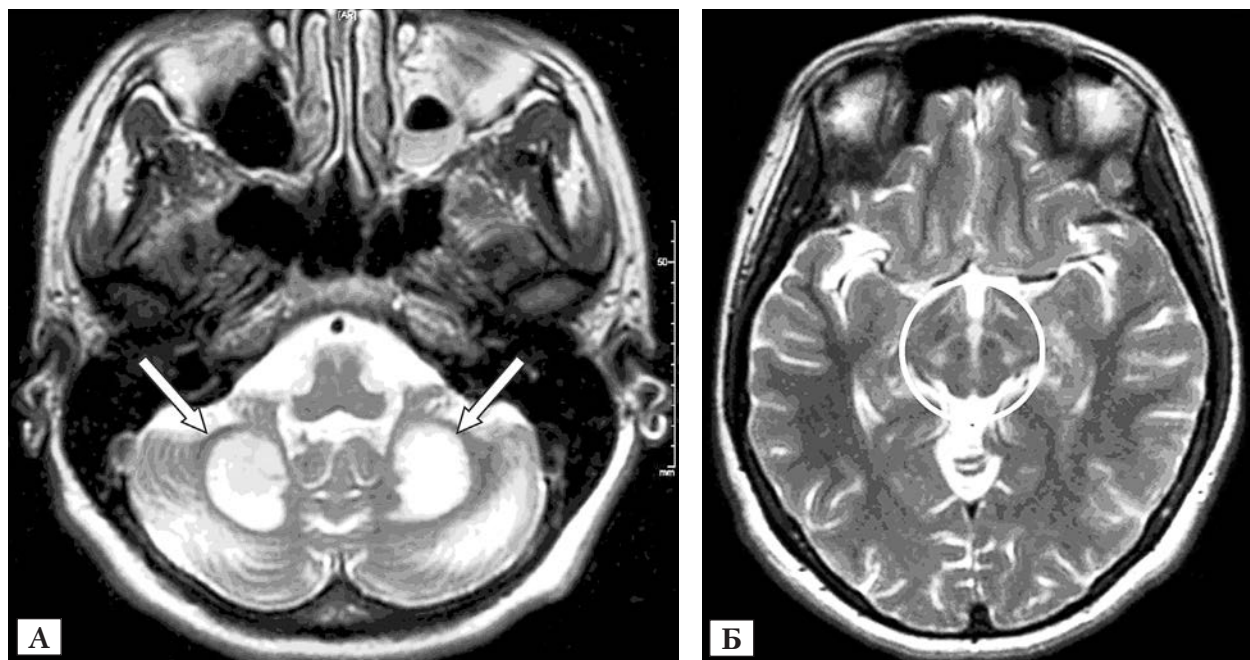
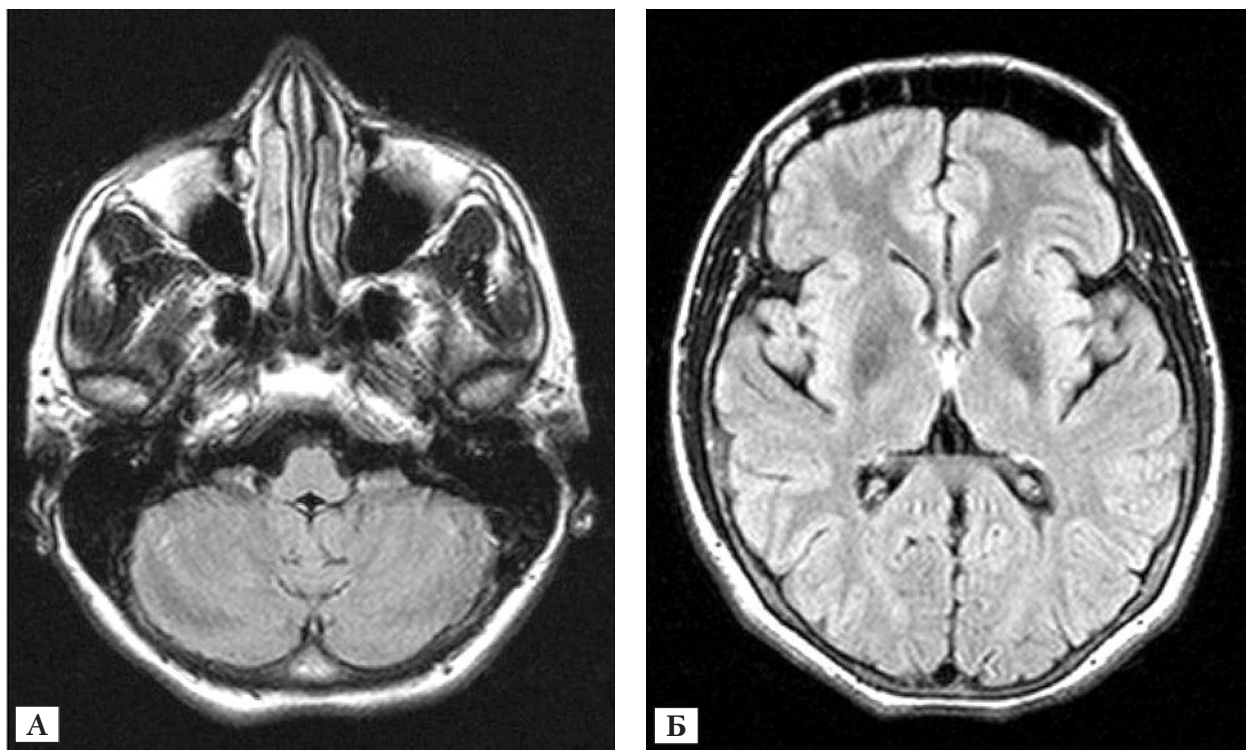


Рис. 1. МРТ головного мозга (2008): T2-взвешенные изображения. Увеличение МР-сигнала от зубчатых ядер полушарий мозжечка (А) и от среднего мозга по типу признака «головы панды» (Б)



**Рис. 2.** МРТ головного мозгу (2011). Відсутність патологічного підвищення МР-сигналу від півкуль мозочка (А) і від підкоркових структур (Б). Мелкий очаг гліоза в правій півшарії мозочка

ческа реакція? Найбільше ймовірно, це обумовлено, перш за все, токсичним впливом пеніцилламіна, а також викликаним їм великим вибросом в кровь депонированной в органах-мишенях вільної токсичної міді. Ці два токсичних фактори наклалися на вихідно існуюче у хворої ураження нирок. Дебют ГЦД стався в 18-річному віці, а в 2000 г. діагностовано хронічний пієлонефрит. Об цьому свідчать і дані УЗІ — двохсторонні дифузні зміни пірамідальних відділів паренхіми нирок. Вплив вихідної патології нирок на розвиток ниркових ускладнень при лікуванні пеніцилламіном хворих з ГЦД відмітила також О. Ю. Рахімова [3].

Таким чином, солі цинку дуже ефективні і малотоксичні і можуть бути препаратом вибору при лікуванні хворих з ГЦД в пре-симптомній стадії хвороби, а також на етапі підтримуючої терапії як в якості монотерапії, так і в комбінації з пеніцилламіном. З урахуванням того, що лікування цих хворих продовжується всю життя, велике значення має той факт, що препарати цинку в кілька разів дешевше порівняно з пеніцилламіном і іншими хелатируючими препаратами.

При виборі стратегії необхідно враховувати, як реагує організм хворого на токсичне вплив хелатора пеніцилламіна і наскільки ефективні для нього солі цинку. До сих пор точних маркерів немає. Тому для зменшення ризику розвитку патологічних реакцій організму на

пеніцилламін слід спочатку призначити мінімальну дозу препарату з поступовим її збільшенням. При лікуванні солями цинку необхідно періодично контролювати функціональний стан печінки (білірубін, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ) і кількість міді в суточній сечі.

Необхідно враховувати той факт, що діяння хелатируючих препаратів і солей цинку направлено лише на початкові патогенетичні механізми (нормалізацію обміну міді в організмі) і не можуть вирішити всіх проблем відновлювального лікування хворих з ГЦД. Клінічна картина ГЦД характеризується великим поліморфізмом як соматичних, так і неврологічних проявів, що обумовлено каскадом метаболічних порушень. У цих хворих в процес вовлекаються системи життєобеспечення. Тому в залежності від клінічних проявів і даних додаткових методів дослідження хворі потребують в курсовому симптоматичному лікуванні 1—2 рази в рік.

Хворим, які приймають пеніцилламін, який є антагоністом вітаміну В<sub>6</sub>, необхідно призначати препарати групи В (Мильгамма, Нейрорубін, Нейробион). Також необхідно проводити курси лікування нейропротекторами (церебролизин, Кортексин) і гепатопротекторами (Гепамерц, Гептрал, Гепасол нео 8%, глутаргін 40%). Для покращення мозкового кровообігу показані препарати судинного ряду (Актовегін, Милдронат), антиоксиданти (Мексидол, вітамін Е),

энтеросорбенти (Сорбовит-К) и другое симптоматическое лечение.

### Выводы

Соли цинка весьма эффективны и малотоксичны и могут быть препаратом выбора при лечении больных с ГЦД в предсимптомной стадии болезни, а также на этапе поддерживающего лечения как в качес-

тве монотерапии, так и в комбинации с пеницилламином. Однако указанные препараты не могут решить всех проблем лечения и реабилитации больных с гепатоцеребральной дегенерацией, и поэтому с учетом клинической картины и данных дополнительных методов исследования необходимо не реже 1—2 раза в год проводить курсы симптоматического лечения.

### Литература

1. Крайнова Т. А., Ефремова Л. М. Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение. — Нижний Новгород: НГМА, 2000. — С. 31.
2. Полещук В. В., Федотова Е. Ю., Иванова-Смоленская И. А. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет // Новости медицины и фармации. — 2013. — № 458. — С. 39—42.
3. Рахимова О. Ю. Варианты поражения почек при болезни Вильсона — Коновалова: Дис. ...канд. мед. наук. — М., 2005.
4. Сухарева Г. В. Гепатолентикулярная дегенерация // Избранные главы клинической гастроэнтерологии. — М., 2005. — С. 199—209.
5. Четкина Т. С. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз: Дис. ...канд. мед. наук. — М., 2011.
6. Aggarwal A., Aggarwal N., Nagral A. et al. A Novel Global Assessment Scale for Wilson's disease (GAS for WD) // Mov. Dis. — 2009. — Vol. 24. — P. 509—518.
7. Brewer G. J. et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease // Arch. Neurol. — 2006. — Vol. 63. — P. 521—527.
8. Czlonkowska A., Gajda J., Rodo M. Effectsof long-term treatment in Wilson's disease with Dpenicillamine and zinc sulphate // J. Neurol. — 2006. — Vol. 243. — P. 269—273.
9. Franciska H. H., Linn F. H., Houwen R. H. et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients // Hepatology. — 2009. — Vol. 50 (5). — P. 1442—1452.
10. Hong Chang. et al. Long-term effects of a combination of D-penicillamine and zinc salts in the treatment of Wilson's disease in children // Experimental and therapeutic medicine. — 2013. — Vol. 5. — P. 1129—1132.
11. Hoogenraad T. U. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice // Brain Dev. — 2006. — Vol. 28. — P. 141—146.
12. Lowette K. G., Lowette K. F., Desmet K. et al. Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 22 (5). — P. 564—571.
13. Marcellini M., Di Ciommo V., Callea F. et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study // J. Lab. Clin. Med. — 2005. — Vol. 145. — P. 139—143.
14. Medici V., Trevisan C. P., D'Incà R. et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40. — P. 936—941.
15. Merle U., Schaefer M., Ferenci P., Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 115—120.
16. Norikazu Shimizu, Fujiwara J., Ohnishi S. et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism // Transl. Res. — 2010. — Vol. 156 (6). — P. 350—377.
17. Roberts E. A., Schilsky M. L. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD): Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update // Hepatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 2089—2111.
18. Schouwink G. Dehepatocerebrale degeneratie, met een onderzoek naar de koperstofwisseling. University of Amsterdam: MD thesis. — 1961.
19. Sinha S., Taly A. B. Withdrawal of penicillamine from zinc sulphate-penicillamine maintenance therapy in Wilson's disease: promising, safe and cheap // J. Neurol. Sci. — 2008. — Vol. 264 (1—2). — P. 129—132.
20. Stremmel W., Meyerrose K. W., Niderau C. Wilson's disease: clinical presentation, treatment and survival // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 720—726.
21. Tsvirkovskii R., Eisses J. F., Kaplan J. H. et al. Functional properties of the copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) expressed in insect cells // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277, N 2. — P. 976—983.
22. Walshe J. M. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease // Am. J. Med. — 1956. — Vol. 21. — P. 487—495.
23. Weiss K. H. et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 140 (4). — P. 1189—1198.
24. Wiggelinkhuizen M., Tilanus M. E., Bollen C. W. et al. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 947—958.

I. K. ВОЛОШИН-ГАПОНОВ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

## Місце солей цинку в лікуванні хворих з неврологічними формами гепатоцеребральної дегенерації

**Мета** — вивчити ефективність солей цинку при лікуванні хворих з неврологічними формами гепатоцеребральної дегенерації.

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз результатів лікування 82 пацієнтів з гепатоцеребральною дегенерацією (40 жінок і 42 чоловіків). На момент госпіталізації вік хворих становив від 5 до 55 років, у середньому 27,3

року, а на момент дебюту захворювання — від 1 року до 40 років, у середньому 21,3 року. 23 пацієнтам проводили монотерапію солями цинку, 43 — комбіновану терапію невисокими дозами пеніциламіну і солей цинку, 16 — монотерапію пеніциламіном.

**Результати.** У результаті проведеного лікування у 67,1% пацієнтів спостерігали поліпшення психоневрологічного статусу: значно поліпшилася мова, зменшилися тремор кінцівок і амплітуда гіперкінезів, знизився м'язовий тонус, поліпшилися когнітивні функції. Згідно з міжнародною дворівневою шкалою оцінки сумарний показник патології знизився на 21 бал.

**Висновки.** Солі цинку ефективні та малотоксичні й можуть бути препаратом вибору при лікуванні хворих з гепатоцеребральною дегенерацією в передсимптомній стадії хвороби, а також на етапі підтримувального лікування — як монотерапія, так і в комбінації з пеніциламіном. Проте для лікування і реабілітації хворих з гепатоцеребральною дегенерацією терапії солями цинку та пеніциламіном недостатньо. Тому з урахуванням клінічної картини і даних додаткових методів дослідження необхідно не рідше ніж 1—2 рази на рік проводити курси симптоматичного лікування.

**Ключові слова:** гепатоцеребральна дегенерація, лікування, солі цинку.

I. K. VOLOSHIN-GAPONOV

SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Role of zinc salts in treatment of patients with neurologic forms of hepatocerebral degeneration

**Objective** — investigation of zinc salts efficiency in treatment of neurologic forms of hepatocerebral degeneration (HCD).

**Methods and subjects.** The analysis of treatment of 82 patients (40 women and 42 men) with HCD was carried out. The age of hospitalized patients was from 5 till 55 years (mean age 27.3), age of patients with the diseases onset was from 1 till 40 years (mean age 21.3). 23 patients were treated with zinc salts only, 43 patients were treated with combination of small doses of penicillamine and zinc salts and 16 patients were treated with penicillamine only.

**Results.** 67.1% patients demonstrated significant improvement of psychoneurological state: speech improvement, limbs tremor and hyperkinesia amplitude abated, muscular tonus relieved, cognitive functions improved. According to international duplex assessment scale the net index of pathology decreased by 21%.

**Conclusions.** It was established: zinc salts are rather effective, low-toxic, inexpensive and can be used as choice preparation in treatment of patients on preclinical stage of disease, and also on the stage of maintenance therapy (both as monotherapy or penicillamine combination). However, zinc salts and chelator penicillamine cannot resolve all problems of treatment and rehabilitation of patients with HCD, therefore (taking into account a clinical presentation and data of additional methods of research) it is necessary to carry out of courses of symptomatic treatment not less than 1—2 times a year.

**Key words:** hepatocerebral degeneration, treatment, zinc salts.



В. И. ЦЫМБАЛЮК, И. Б. ТРЕТЯК, Ю. В. ЦЫМБАЛЮК

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

## Восстановительное хирургическое лечение поврежденных периферических нервов с использованием прямой длительной электростимуляции

**Цель** — улучшить результаты хирургического лечения больных с последствиями повреждений периферических нервов с использованием методики прямой длительной электростимуляции.

**Материалы и методы.** Представлены результаты хирургического лечения с использованием длительной электростимуляции 312 больных с последствиями травматического повреждения периферических нервов. Для обследования больных использовали магнитно-резонансную и компьютерную томографию, ультразвуковое исследование и электронейромиографию.

**Результаты.** В отдаленный период зафиксировано 92,2% положительных результатов (увеличение силы и объема движений, восстановление чувствительности, регресс вегетативно-трофических нарушений и болевого синдрома).

**Выводы.** Длительная электростимуляция — это безопасный и эффективный метод, который следует применять при комплексном восстановительном лечении больных с последствиями повреждения периферических нервов. Данный метод позволяет поддержать в функциональном состоянии мышцы до момента регенерации нервных стволов, способствует восстановлению силы и объема движений, чувствительности, регрессу вегетативно-трофических нарушений и болевого синдрома.

**Ключевые слова:** невралгия, хирургическое лечение, хроническая электростимуляция.

Основные причины повреждения нервов — транспортный, бытовой и производственный травматизм, огнестрельные ранения. Встречаются также ятрогенные повреждения нервов вследствие наложения жгута и оперативных вмешательств на конечностях [11, 19]. При повреждении периферических нервов возникают нарушения движений, чувствительности и дегенеративно-дистрофические изменения ниже уровня травмы. В структуре травм опорно-двигательного аппарата доля повреждений периферических нервов составляет 4—6%, большинство из них (от 60 до 90%) приходится на верхнюю конечность. Плечевое сплетение повреждается в 3—10% случаях травм

верхней конечности. Частота повреждения лучевого нерва составляет до 13% от общего количества травм периферических нервов и часто является осложнением при переломах плечевой кости (до 15% случаев) [4, 14, 16, 17]. Среди последствий травм нервов верхней конечности на долю одновременного повреждения локтевого и срединного нервов приходится 23%, а на долю сочетания с лучевым нервом — 13% [2]. Седалищный нерв повреждается с частотой 1—10% от общего количества повреждений периферических нервов.

Травматическое повреждение периферических нервов приводит к глубокой инвалидности — в 20—40% случаев (при повреждении локтевого или срединного нерва), а при повреждении сплетений или одновременном повреждении несколь-

© В. И. Цимбалюк, И. Б. Третяк, Ю. В. Цимбалюк, 2013

ких нервов — в 76 % случаев [2, 12], несмотря на успехи в области микрохирургических реконструктивных вмешательств. Поэтому поиск путей повышения эффективности восстановительного лечения таких больных остается актуальным.

Одним из известных методов стимуляции регенерации нервов является электростимуляция. Ее эффективность подтверждена во многих клинических и экспериментальных исследованиях [5, 6]. В эксперименте получены данные об ускорении роста и миелинизации аксонов под воздействием электростимуляции [7, 15, 18]. По результатам исследований Е. Н. Ильиной (2004), использование переменного электрического тока по методике внутритканевой электростимуляции существенно влияет на качество восстановления функций нервов, уменьшая частоту выхода на инвалидность в 5,6 раза [3]. В течение длительного периода хроническую электростимуляцию применяют при болевых синдромах, повреждении подкорковых структур головного мозга и последствиях травм спинного мозга [12, 13]. В клинике восстановительной нейрохирургии Института нейрохирургии им. А. П. Ромоданова НАМН Украины разработана методика прямой длительной электростимуляции при последствиях повреждения периферических нервов.

**Цель работы** — улучшить результаты хирургического лечения больных с последствиями повреждений периферических нервов с использованием методики прямой длительной электростимуляции.

### Материалы и методы

В клинике восстановительной нейрохирургии Института нейрохирургии им. А. П. Ромоданова НАМН Украины было прооперировано 312 больных (224 (72 %) мужчины и 88 (28 %) женщин) с последствиями повреждений периферических нервов. Распределение больных в зависимости от возраста согласно классификации ВООЗ было следующим: до 21 года — 85 (27,2 %), 21—44 — 174 (55,8 %), 45—59 — 45 (14,4 %), 60—74 — 8 (2,6 %). В зависимости от длительности анамнеза пациенты были распределены на четыре группы: до 6 мес — 47 %, от 6 до 12 мес — 16,3 %, от 12 до 24 мес — 13,4 %, более 24 мес — 23,3 %. У 195 больных были последствия повреждения плечевого сплетения, у 22 из них — последствия родового повреждения плечевого сплетения, у 56 — седалищного нерва, у 15 — локтевого нерва, у 14 — лучевого нерва, у 10 — срединного и локтевого нервов, у 12 — лицевого нерва, у 7 из них — последствия родового повреждения лицевого нерва, у 7 больных — синдром грудного выхода. Все больные неоднократно проходили курсы восстановительного лечения с незначительным улучшением или без положительного эффекта, поэтому им было показано хирургическое лечение. Степень повреждения нервных стволов соответствовала по классификации Н. Seddon аксонотмезису у

264 (84,6 %) больных и сочетанию аксонотмезиса и нейротмезиса — у 48 (15,4 %) больных.

При наличии болевого синдрома использовали 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ): 0 баллов — боли нет, 1—3 балла — минимальная боль, 4—6 баллов — боль средней интенсивности, 7—10 баллов — интенсивная, нестерпимая боль.

Неврологический дефицит оценивали по стандартным шкалам  $M_0—M_5$  (мышечной силы) и  $S_0—S_5$  (сенсорной чувствительности) [1].

Схема оценки мышечной силы:

$M_0$  — отсутствие мышечных сокращений (полный паралич);

$M_1$  — слабые и редкие мышечные сокращения без признаков движения в суставах;

$M_2$  — движения при исключении веса конечности;

$M_3$  — движения с преодолением веса конечности;

$M_4$  — движения с преодолением сопротивления;

$M_5$  — нормальная сила, полное клиническое восстановление;

Схема оценки чувствительности:

$S_0$  — анестезия в зоне автономной иннервации;

$S_1$  — неопределенные болевые ощущения;

$S_2$  — гиперпатия;

$S_3$  — гипестезия с уменьшением гиперпатии;

$S_4$  — умеренная гипестезия без гиперпатии;

$S_5$  — нормальная болевая чувствительность.

Болевой синдром разной интенсивности (от 4—6 до 7—9 баллов по ВАШ) имел место у 49 пациентов: у 27 — с последствиями травмы плечевого сплетения, у 10 — седалищного нерва, у 7 — срединного и локтевого нервов, у 5 — с синдромом грудного выхода.

Из дополнительных методов исследования использовали магнитно-резонансную и компьютерную томографию, ультразвуковое исследование и электронейромиографию. Стимуляционная электронейромиография позволяла оценить функциональное состояние нервно-мышечного аппарата. При помощи игольчатой миографии оценивали спонтанную активность мышц, уточняли стадию реиннервационно-денервационного процесса. Во время интраоперационной ревизии плечевого сплетения проводили электродиагностику, которая позволяла уточнить степень повреждения нервных структур. С этой целью использовали биполярный стимулирующий электрод, мышечный ответ регистрировали игольчатыми коаксиальными электродами на компьютерном электронейромиографе «Нейро МВП» («Нейрософт», Россия) и «М-тест нейро» («ДХ-системы», Украина).

Выполняли внешний и внутренний невролиз и реконструктивно-пластические вмешательства на нервных стволах: нейрорафию — 9 больным, при наличии диастаза использовали аутоотрансплантат у 10 больных (выделяли *n. suralis*). При пре- и постганглионарном повреждении плечевого сплетения у 29 больных возникла необходимость в реиннер-

вазии поврежденных нервных стволов, которую осуществляли нервами-невротизаторами (добавочный, диафрагмальный, двигательные ветви шейного сплетения, межреберные нервы). Поскольку количество нервов-доноров ограничено, при повреждении верхних пучков реиннервацию преимущественно проводили мышечно-кожным (*n. musculocutaneus*), подмышечным (*n. axillaris*) и надлопаточным (*n. suprascapularis*) нервами для восстановления сгибания руки в локтевом суставе, отведения и внешней ротации плеча. При повреждении нижних пучков старались восстановить функцию мышц предплечья. При частичном восстановлении для улучшения функции конечности проводили транспозицию мышц.

После освобождения нервных стволов от компрессии и восстановления их анатомической целостности при помощи микрохирургической техники к эпиневию фиксировали платиновые электроды (электростимуляционная система «НейСи-3М») атравматическими иглами нитками 6,0—7,0, а приемную антенну имплантировали подкожно. Электростимуляционная система «НейСи-3М» разработана сотрудниками клиники восстановительной нейрохирургии Института нейрохирургии им. А. П. Ромоданова НАМН Украины и специалистами внедренческой экспериментальной лаборатории (Киев). Система состоит из двух частей: внешней — стимулятора и передающей антенны и внутренней (имплантируемой) — приемной антенны и платиновых электродов, которые фиксируют к эпиневию. Индивидуальная система позволяет больному проводить сеансы электростимуляции самостоятельно в домашних условиях в течение длительного времени. У пациента нет необходимости посещать отделение физиотерапии, что значительно повышает эффективность метода. Приемная антенна системы полностью имплантируется подкожно, а внешняя антенна передает импульсы на внутреннюю антенну через кожу по радиоканалу. В ранний послеоперационный период (на 2-е—3-и сутки) после операции проводили тестовые стимуляции, подбирали индивидуальные параметры стимуляции.

Прибор генерирует импульсы переменной частоты по циклу: половина периода  $T$  — генерация импульсов, половина периода  $T$  — отсутствие импульса в диапазоне от 0,5 до 15 с. Минимальная частота — 2 Гц, максимальная частота — 120 Гц, фиксированная частота — 20 и 80 Гц. Амплитуда импульсов во всех режимах сопротивления нагрузке 10 кОм — от 8 до 20 В. Использовали модулированные импульсы, начиная с минимальной амплитуды. Процедура электростимуляции — безболезненная и легко переносится больными.

Эффективность сеансов электростимуляции контролировали в клинике восстановительной нейрохирургии Института нейрохирургии им. А. П. Ромоданова НАМН Украины при помощи компьютерного электронейромиографа «М-тест нейро». В режи-

ме интерференционной миографии получали отображение стимулирующих импульсов на мониторе компьютера. Регистрацию мышечного ответа осуществляли поверхностными электродами Skintact Rt-34.

Пациенты приходили на контрольные консультации и электронейромиографические исследования в клинику восстановительной нейрохирургии через 3, 6, 12 мес и более. Оценивали ранние (в первые 2 нед до снятия швов) и отдаленные (через 6 мес и больше) результаты с использованием шкал мышечной силы и сенсорной чувствительности.

### Результаты и обсуждение

В ранний послеоперационный период у 48 % больных отметили улучшение силы и объема движений и сенсорной чувствительности до 1 балла, регресс или исчезновение болевого синдрома. В отдаленный период зафиксировано 92,2 % положительных результатов (увеличение силы и объема движений, восстановление чувствительности, регресс вегетативно-трофических нарушений и болевого синдрома).

При травме плечевого сплетения наблюдали более быстрое и с лучшими функциональными результатами восстановление проксимальной группы мышц (*m. axillaris*, *m. biceps*) — в 67 % случаев, хуже и более длительное время восстанавливалась функция сгибателей и разгибателей кисти и пальцев — у 32 %, минимальные шансы на восстановление были у мышц кисти — до 22 % наблюдений. Такие результаты объясняются разной структурой нервов: лучевой и локтевой нервы состоят из 16,0—19,0 тыс. миелинизированных волокон, а мышечно-кожный и добавочный нервы — из 6,0—6,5 тыс. Еще меньше миелинизированных волокон в составе ветвей шейного сплетения и межреберных нервов — до 4—5 тыс. Соответственно и корковые центры, ответственные за выполнение сложных движений кисти и функцию шейных ветвей и межреберных нервов, существенно отличаются по своему представительству, что ограничивает регенеративные возможности [10, 11].

Результаты хирургического лечения больных с использованием методики длительной электростимуляции свидетельствовали о тенденции к более высокой степени восстановления и, что особенно важно, к более полному восстановлению всех мышечных групп поврежденной конечности. Существенным аргументом в пользу методики длительной электростимуляции при повреждении нервов является ее положительное влияние в случае длительного анамнеза заболевания (более 2—3 лет с момента травматического повреждения нервов). В наших наблюдениях было 22 больных с разной длительностью последствий родового повреждения плечевого сплетения. Методику хронической электростимуляции предлагали пациентам, у которых несмотря на применение качественного традиционного

реабілітаційного лікування в течение 3—8 лет не наблюдали улучшения неврологического статуса. У 19 (86%) больных через 6—12 мес хронической электростимуляции достигнуто существенного улучшения функции поврежденной конечности.

У 40% больных с последствиями повреждения периферических нервов, сопровождающимися болевым синдромом, последний регрессировал полностью, у 42,8% — отмечено снижение интенсивности болевого синдрома до 5—3—2 баллов по ВАШ, что существенно улучшало качество жизни больных, позволяло восстановить трудоспособность и значительно уменьшало использование обезболивающих препаратов.

Отличные результаты (полное восстановление объема и силы движений и чувствительности без неврологического дефицита ( $M_5, S_4$ )) получены у 5,4% больных; хорошие (хорошее восстановление с небольшим неврологическим дефицитом до  $M_4, S_3$ ) — у 21,4% больных; удовлетворительные (удовлетворительное функциональное восстановление до  $M_3,$

$S_2—S_3$ ) — у 46,4% больных; улучшение, но недостаточно функциональное (до  $M_1—M_2$  и  $S_1—S_2$ ) — у 19,0% больных, отсутствие существенного положительного эффекта — у 7,8% больных.

### Выводы

Результаты хирургического лечения больных с повреждением периферических нервов с применением методики длительной электростимуляции свидетельствовали о более полном восстановлении всех мышечных групп и более высокой степени восстановления функции конечности.

Длительная электростимуляция — безопасный и эффективный метод комплексного восстановительного лечения больных с последствиями повреждений периферических нервов. Данный метод позволяет поддержать в функциональном состоянии мышцы до момента регенерации нервных стволов, способствует восстановлению силы и объема движений, чувствительности, регрессу вегетативно-трофических нарушений и болевого синдрома.

### Література

1. Григорович К. А. Хирургическое лечение повреждений нервов. — Л.: Медицина, 1981. — 302 с.
2. Давлятов А. А. Хирургическое лечение последствий одновременного повреждения срединного и локтевого нервов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Душанбе, 2007. — 26 с.
3. Ильина Е. Н. Лечение травматических повреждений плечевого сплетения методом внутритканевой электростимуляции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Курган, 2004. — 30 с.
4. Науменко Л. Ю., Хомяков В. Н., Доманский А. Н. Наш опыт реабилитации больных и инвалидов с отдаленными последствиями повреждений нервов верхней конечности // Травматология и ортопедия России. — 2008. — № 2. — С. 51—52.
5. Самосюк И. З., Чухраев Н. В., Самосюк Н. И., Чухраева Е. Н. Электротерапия и электропунктура в медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии. — К., 2012. — 291 с.
6. Шуляка Г. К. Основы электростимуляции (вводный курс): монография. — К.: Варта, 2006. — 212 с.
7. Alrashdan M. S., Park J. C., Sung M. A. Thirty minutes of low intensity electrical stimulation promotes nerve regeneration after sciatic nerve crush injury in a rat model // Acta Neurol. Belg. — 2010. — Vol. 110, N 2. — P. 168—179.
8. Bonnel F. Structure fasciculaire des nerfs peripheriques // Neurochirurgie. — 1982. — Vol. 28, N 2. — P. 71—76.
9. Bonnel F., Rabischong P. Anatomie et systematization du plexus brachial de l'adulte // Anat. Clin. — 1980. — Vol. 2, N 3. — P. 280—298.
10. Bruyns C. N., Jaquet J. B., Schreuders T. A. et al. Predictors for return to work in patients with median and ulnar nerve injuries // J. Hand Surgery. — 2003. — Vol. 28, N 1. — P. 28—34.
11. Clement H., Pichler W., Tesch N. P. et al. Anatomical basis of the risk of radial nerve injury related to the technique of external fixation applied to the distal humerus // Surg. Radiol. Anat. — 2010. — Vol. 32, N 3. — P. 221—224.
12. Hegarty D. Spinal cord stimulation: The clinical application of new technology // Anesthesiol. Res. Pract. — 2012. — Vol. 37. — P. 56—91.
13. Krames E. S., Peckham P. H., Rezai A. R., Aboelsaad F. What is neuromodulation? // Neuromodulation / Ed. by E. S. Krames et al. — London: Elsevier, 2009. — P. 3—8.
14. Lim R., Tay S. C., Yam A. Radial nerve injury during double plating of a displaced intercondylar fracture // J. Hand. Surg. Am. — 2012. — Vol. 37, N 4. — P. 669—672.
15. McCaig C. D., Sagster L., Stewart R. Neurotrophins enhance electric field-directed growth cone guidance and directed nerve branching // Dev. Dyn. — 2000. — Vol. 217, N 3. — P. 299—308.
16. Venouziou A. I., Dailiana Z. H., Varitimidis S. E. et al. Radial nerve palsy associated with humeral shaft fracture. Is the energy of trauma a prognostic factor? // Injury. — 2011. — Vol. 42, N 11. — P. 1289—1293.
17. Vural M., Arslanta A. Delayed radial nerve palsy due to entrapment of the nerve in the callus of a distal third humerus fracture // Turkish Neurosurg. — 2008. — Vol. 18, N 2. — P. 194—196.
18. Wan L. D., Xia R., Ding W. L. Electrical stimulation enhanced remyelination of injured sciatic nerves by increasing neurotrophins // Neuroscience. — 2010. — Vol. 169, N 3. — P. 1029—1038.
19. Yildirim A. O., Oken O. F., Unal V. S. et al. Avoiding iatrogenic radial nerve injury during humeral fracture surgery: a modified approach to the distal humerus // Acta Orthop. Traumatol. Turc. — 2012. — Vol. 46, N 1. — P. 8—12.

В. І. ЦИМБАЛЮК, І. Б. ТРЕТЯК, Ю. В. ЦИМБАЛЮК

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

## Відновне хірургічне лікування ушкоджень периферичних нервів з використанням прямої тривалої електростимуляції

**Мета** — поліпшити результати хірургічного лікування хворих з наслідками ушкоджень периферичних нервів з використанням методики прямої електростимуляції.

**Матеріали і методи.** Представлено результати хірургічного лікування з використанням тривалої електростимуляції 312 хворих з наслідками травматичного ушкодження периферичних нервів. Для обстеження хворих використовували магнітно-резонансну і комп'ютерну томографію, ультразвукове дослідження та електро-нейроміографію.

**Результати.** У віддалений період зафіксовано 92,2% позитивних результатів (збільшення сили та обсягу рухів, відновлення чутливості, регрес вегетативно-трофічних порушень та больового синдрому).

**Висновки.** Тривала електростимуляція — це безпечний та ефективний метод, який слід застосовувати у комплексному відновному лікуванні хворих з наслідками ушкодження периферичних нервів. Цей метод дає змогу підтримати у функціональному стані м'язи до моменту регенерації нервових стовбурів, сприяє відновленню сили та обсягу рухів, чутливості, регресу вегетативно-трофічних порушень та больового синдрому.

**Ключові слова:** невропатія, хірургічне лікування, тривала електростимуляція.

V. I. TSYMBALIUK, I. B. TRETAYAK, Yu. V. TSYMBALIUK

SI «Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

## Restorative surgical treatment of peripheral nerve injuries with long-term direct electrical stimulation

**Objective** — to improve results of surgical treatment in patients with after-effects of peripheral nerve trauma with use of direct long-termed electrical stimulation.

**Methods and subjects.** 312 patients with consequences of injury of peripheral nerves underwent surgery combined with implantation of system for long-term electrical stimulation. Magnetic resonance tomography, computer tomography, ultrasound diagnostics and electroneuromiography were used as research methods.

**Results.** 92.2 % of positive outcomes during the follow-up period occurred: range of motion, muscle strength increased, sensitivity restored, vegetative and trophic disorders, severity of pain syndrome decreased.

**Conclusions.** Long-term electrical stimulation is safe and effective method of treatment of patients with consequences of injury of peripheral nerves. Chronic electrical stimulation provides maintenance of functional status of denervated muscles up to regeneration of nerve trunks, facilitates restoration of motion and sensitivity, regression of vegetative and trophic disorders, decrease of severity of pain syndrome.

**Key words:** neuropathy, surgery, long-term electrical stimulation.



Б. А. БУЛЕЦА<sup>1</sup>, Н. І. МИТРОВЦІЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет

<sup>2</sup>Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака,  
Ужгород

## Превентивна терапія при розсіяному склерозі

**Мета** — з'ясувати, який із препаратів, котрі призначають для превентивної терапії, забезпечує найбільшу тривалість ремісії у хворих на розсіяний склероз (РС).

**Матеріали і методи.** За період 2007—2012 рр. у неврологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні імені А. Новака проліковано 40 хворих на РС віком від 18 до 40 років. Призначено препарати: Копаксон, Бетаферон, Ребіф, Авонекс, Бетфер 1b, Бетфер 1a плюс.

**Результати.** Встановлено показання та протипоказання до застосування превентивної терапії у хворих на РС. Позитивні результати отримано при призначенні кожного з досліджуваних препаратів.

**Висновки.** Хворим на РС для превентивної терапії доцільно призначати Копаксон, Бетаферон, Ребіф, Авонекс, Бетфер 1b, Бетфер 1a плюс. Найдовші періоди ремісії виявлено у хворих на РС, які приймали Копаксон та Авонекс.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, превентивна терапія.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне прогресивне захворювання центральної нервової системи, яке клінічно виявляється розсіяною неврологічною симптоматикою. Морфологічною основою захворювання є утворення вогнищ демієлінізації білої речовини головного та спинного мозку. На сьогодні РС залишається актуальною як медичною, так і соціальною проблемою.

Завдяки державній програмі, що передбачає отримання хворими на РС препаратів превентивного ряду, які дорого коштують, за рахунок держави, значно збільшилася тривалість ремісії у хворих, а переважна частка тих, кому проводять превентивну терапію, можуть почати працювати чи продовжують трудову діяльність. Основні механізми дії превентивної терапії: пригнічення аутоімунної відповіді на множинні антигени мієліну; експресія нейротрофічного чинника мозкового походження; експресія трансформівного фактора росту  $\beta$ ; сприяння нейрогенезу; нейропротекторна дія тощо.

**Мета роботи** — з'ясувати, який із препаратів, котрі призначають для превентивної терапії, забезпечує найбільшу тривалість ремісії у хворих на РС.

### Матеріали і методи

За період 2007—2012 рр. у неврологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака проліковано 40 хворих, з них 12 чоловіків і 28 жінок. Вік хворих — від 18 до 40 років. У всіх пацієнтів встановлено діагноз РС.

Діагноз РС встановлювали за допомогою шкали Мак-Дональда, а також шкали Куртцке для оцінки ступеня інвалідизації (шкала EDSS).

Для превентивної терапії застосовували такі препарати:

- Копаксон у дозі 20 мг підшкірно щодня — 10 хворих;
- Бетаферон у дозі 250 мкг підшкірно через день — 7 хворих;
- Ребіф у дозі 44 мкг підшкірно тричі на тиждень — 6 хворих;
- Авонекс у дозі 30 мкг внутрішньом'язово один раз на тиждень — 5 хворих;
- Бетфер 1b у дозі 0,3 мг підшкірно через день — 7 хворих;
- Бетфер 1a плюс у дозі 30 мкг внутрішньом'язово один раз на тиждень — 5 хворих.

Лікування хворі розпочали в стаціонарі, після виписки протягом одного року продовжили при-

© Б. А. Булеца, Н. І. Митровці, 2013

йом препаратів у домашніх умовах. Контроль за хворими проводили щоквартально.

Критеріями призначення препаратів превентивного ряду хворим з РС були:

1. Діагноз РС згідно з критеріями Мак-Дональда (2005).
2. Перебіг РС із загостренням (зокрема первинно-прогресивний РС щодо якого немає доведених методів лікування).
3. Активний перебіг захворювання, підтверджений клінічними даними (загострення) і результатами магнітно-резонансної томографії (наявність активних вогнищ).
4. Наявність у пацієнта бажання лікуватися (бажане підписання інформованої згоди у письмовій формі).
5. Відсутність у пацієнта або його близьких родичів (опікунів) нейропсихологічних (когнітивних і психічних) розладів, які б перешкождали дотриманню процедур введення препарату та відвідуванню лікаря для інформування про побічні реакції і клінічну ефективність препарату.
6. Молодий вік пацієнтів (18—40 років).

### Результати та обговорення

Установлено, що за весь період лікування препаратами превентивної терапії Бетаферон забезпечував ремісію протягом 7 міс. Температурну реакцію спостерігали в усіх хворих, панічні атаки та грипоподібний стан у період адаптації — у 3 хворих.

Ребіф у дозі 44 мкг забезпечував ремісію протягом 6 міс. Температурна реакція мала місце в усіх хворих, панічні атаки та грипоподібний стан — у 3 хворих.

Бетфер 1b у дозі 0,3 мг забезпечував ремісію протягом 4 міс. Температурну реакцію спостерігали в усіх хворих, панічні атаки та грипоподібний стан у період адаптації — у 5 хворих.

Бетфер 1a плюс у дозі 30 мкг забезпечував ремісію протягом 4 міс. Температурна реакція мала місце в усіх хворих, панічні атаки та грипоподібний стан у період адаптації — у 5 хворих.

Авонекс у дозі 30 мкг забезпечував ремісію протягом 6 міс. Температурну реакцію спостерігали в усіх хворих, панічні атаки та грипоподібний стан у період адаптації — у 4 хворих.

Копаксон у дозі 20 мг забезпечував ремісію протягом 12 міс. Температурна реакція мала місце в усіх хворих, панічні атаки та грипоподібний стан не зафіксовано у жодного хворого.

Таким чином, усі препарати давали стійку ремісію.

Побічними ефектами при лікуванні хворих на РС препаратами превентивної терапії можуть бути:

- грипоподібні симптоми;
- місцеві реакції;
- загальне нездужання;
- біль у грудях;
- анемія;
- тромбоцитопенія;

- лейкопенія;
- лімфаденопатія;
- м'язовий гіпертонус;
- депресія;
- судоми;
- сплутаність свідомості;
- збудження;
- суїцидальні спроби;
- артеріальна гіпертензія;
- тахікардія;
- нудота та блювання;
- бронхоспазм;
- порушення менструального циклу;
- анафілактичні реакції.

Переносність препарату задовільна в тому випадку, якщо місцеві або загальні реакції (підвищення температури тіла, грипоподібний стан, панічні атаки) — незначні або їх немає.

На нашу думку, показаннями до лікування препаратами превентивного ряду є:

1) рецидивно-ремісивний РС за наявності двох і більше загострень упродовж останніх 2 років з наступним повним або частковим відновленням неврологічного дефіциту;

2) здатність до самостійного пересування на відстань до 100 м (5,5 бала за шкалою EDSS);

3) вторинно-прогресивний РС з активним перебігом захворювання із загостреннями або вираженим погіршенням неврологічних функцій протягом останніх 2 років, здатність до пересування з двобічною підтримкою на відстань до 20 м без відпочинку (6,5 бала за шкалою EDSS).

Нами встановлено, що Копаксон і Авонекс володіють набагато меншим спектром побічних дій, ніж інші препарати. Перевагами Авонексу є зручність введення (внутрішньом'язово) та частота прийому (один раз на тиждень).

Ефективність лікування Копаксоном ілюструє випадок із історії хвороби № 1210. Хвора К., 28 років. На підставі клінічних даних та результатів МРТ встановлено діагноз «Розсіяний склероз, цереброспінальна форма, вперше виявлений». Проведено лікування: пульс-терапія Солу-медролом з переходом на таблетований Медрол. Призначено курс Копаксону. За даними МРТ, через 6 міс вогнища демієлінізації зменшилися, не накопичували контраст. Не виявлено додаткових вогнищ, що свідчило про відсутність активності процесу.

Добрий результат отримано у хворої Л., 32 роки, історія хвороби № 1415, якій було призначено Авонекс. Захворювання почалося поступово з лівобічного ретроульбарного неврити, який виник у січні 2009 р. У березні того ж року з'явилася хиткість при ходьбі.

Неврологічний статус: горизонтальний ністагм, гострота зору — задовільна, сухожилльні та періостальні рефлексії з верхніх та нижніх кінцівок симетрично підвищені, позитивний нижній симптом Россолімо з обох боків. Атаксія в статичних пробах.

Проведено МРТ головного мозку, під час якої виявлено множинні вогнища, що свідчили про демієлінізувальне захворювання головного мозку. Установлено діагноз «Розсіяний склероз, цереброспінальна форма». Проведено пульс-терапію Солу-медролом. Стан хворої поліпшився, атаксія значно зменшилася, хода задовільна. Пацієнтці призначено Авонекс внутрішньом'язово один раз на тиждень. Препарат переносила добре. Хвора перебуває під нашим спостереженням з 2009 р. За цей період загострень не відзначено.

Також спостерігали добрий ефект у пацієнтки М., 23 роки, історія хвороби № 15322, якій призначено Бетфер 1а плюс. Захворювання розпочалося раптово у вересні 2011 р., коли хвора відзначила підкошування у правій стопі та незначну слабкість у ній, пізніше — похитування.

Неврологічний статус: горизонтальний ністагм, сухожилі та періостальні рефлекси жваві, особливо клонус ахілового рефлексу праворуч, позитивний симптом Бабінського праворуч, позитивний симптом Штрумпеля з обох боків, відсутність черевних рефлексів, зниження м'язової сили в нижніх кінцівках. Атаксія в статичних пробах.

Проведено МРТ головного мозку з підсиленням. Виявлено множинні вогнища демієлінізації

супра- та інфратенторіально, деякі з них накопичують контраст. Установлено діагноз: розсіяний склероз, цереброспінальна форма. Проведено пульс-терапію Солу-медролом. Стан хворої поліпшився, атаксія та ністагм зникли, залишився легкий монопарез правої нижньої кінцівки. Пацієнтку консультовано у м. Львові, де також було підтверджено діагноз. Призначено превентивну терапію препаратом Бетфер 1а плюс. Побічних реакцій не спостерігали, препарат переносився добре. З січня 2011 р. загострень у хворої не було.

На нашу думку, протипоказаннями до превентивної терапії є:

- вагітність;
- лактація;
- годування груддю;
- підвищена чутливість до препарату;
- епілепсія, яка адекватно не контролюється, прийом протиепілептичних препаратів.

### Висновки

Хворим на розсіяний склероз слід призначати превентивну терапію.

Найдовші періоди ремісії виявлено у хворих на розсіяний склероз, які приймали Копаксон та Авонекс.

### Література

1. Вінничук С.М. Розсіяний склероз. Діагностика та лікування проявів втомі. — К.: Наук. думка, 2007. — 135 с.
2. Гусев Е.І. Розсіяний склероз та інші демієлінізуючі захворювання / За ред. І.А. Завалишина, А.Н. Бойка. — М., 2004. — 540 с.
3. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. А. Томпсона, К. Полмана, Р. Холфейда. — СПб: Политехника, 2003. — 422 с.

4. Шмідт Т.Е. За матеріалами 26-ї конференціїECTRIMS (Європейський комітет з лікування та виявлення розсіяного склерозу) // Неврол. журн. — 2011. — № 1. — С. 50—58.
5. Bjartmar C., Fox R. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis therapeutic implications // Drugs Today. — 2002. — 38. — P. 17—29.
6. Richer N., Bagnato F., Howard T. et al. Whole brain magnetization transfer analysis of relapsing — remitting multiple sclerosis patients treated with IFNB-1b or gflfiramer acetate. Abstract pr73 // Mult. Scler. — 2003. — N9 (suppl 1). — 64 p.

Б. А. БУЛЕЦА<sup>1</sup>, Н. И. МИТРОВЦИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ужгородский национальный университет

<sup>2</sup>Закарпатская областная клиническая больница имени А. Новака, Ужгород

## Превентивная терапия при рассеянном склерозе

**Цель** — установить, какой из препаратов, назначаемых для превентивной терапии, обеспечивает наиболее продолжительную ремиссию у больных рассеянным склерозом (РС).

**Материалы и методы.** За период 2007—2012 гг. в неврологическом отделении Закарпатской областной клинической больницы имени А. Новака проведено лечение 40 больных РС в возрасте от 18 до 40 лет. Назначены препараты: Копаксон, Бетаферон, Ребиф, Авонекс, Бетфер 1b, Бетфер 1а плюс.

**Результаты.** Установлены показания и противопоказания к применению превентивной терапии у больных РС. Положительные результаты получены при назначении всех исследуемых препаратов.

**Выводы.** Больным РС для превентивной терапии целесообразно назначать Копаксон, Бетаферон, Ребиф, Авонекс, Бетфер 1b, Бетфер 1а плюс. Наиболее длительные периоды ремиссии выявлены у больных, которые принимали Копаксон и Авонекс.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, превентивная терапия.

B. A. BULETSA, N. I. MYTROVTSIY

<sup>1</sup>Uzhhorod National University

<sup>2</sup>Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak, Uzhhorod

## Preventive therapy in multiple sclerosis

**Objective** — to find out which preventive medication can assure prolonged remission in patients with multiple sclerosis (MS).

**Methods and subjects.** 40 patients with MS aged 18—40 years were treated in the neurological department of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak during the period 2007—2012. The following medications: *Copaxone*, *Betaferon*, *Rebif*, *Avoneks*, *Better 1b*, *Better 1a plus* were prescribed.

**Results.** Indications and contra-indications for the preventive therapy were determined. Positive results were obtained when assigning all mentioned medications..

**Conclusions.** We believe that patients with multiple sclerosis should be prescribed *Copaxone*, *Betaferon*, *Rebif*, *Avoneks*, *Better 1b*, *Better 1a plus* as a preventive therapy. The most prolonged remission was observed in patients who took *Copaxone* and *Avoneks*.

**Key words:** multiple sclerosis, preventive therapy.

G. FILIPPINI, C. DEL GIOVANE, L. VACCHI,  
R. D'AMICO, C. DI PIETRANTONJ, D. BEECHER, G. SALANTI

## Иммунomodуляторы и иммуносупрессанты при рассеянном склерозе: метаанализ группы экспертов\*

**В** настоящее время доступны различные терапевтические стратегии для лечения рассеянного склероза (РС), включая иммуносупрессанты, иммуномодуляторы и моноклональные антитела. Относительная эффективность указанных стратегий для предупреждения рецидива заболевания или прогрессирования инвалидизации четко не определена, поскольку проведено небольшое число непосредственных сравнительных исследований. Эту неопределенность может устранить анализ результатов, включая как непосредственное, так и не прямое сравнение эффектов лечения.

### Цели

Оценить относительную эффективность и переносимость интерферона  $\beta$ -1b (ИФН- $\beta$ -1b, Бетасерон), ИФН- $\beta$ -1a (Ребиф и Авонекс), глатирамера ацетата, натализумаба, митоксантрона, метотрексата, циклофосамида, азатиоприна, иммуноглобулинов для внутривенного введения и долгосрочного применения кортикостероидов по сравнению с плацебо либо другим активным препаратом у участников исследований с РС, а также представить градацию методов лечения в соответствии с их эффективностью и соотношением риск — польза.

### Методы поиска

Проведен поиск в коокрановской базе данных систематических обзоров, в коокрановском регистре исследований РС, а также в сообщениях FDA (Food and Drug Administration). Последний поиск был выполнен в феврале 2012 г.

### Критерии отбора исследований

Для этого метаанализа отбирали рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых изучали один из 11 методов лечения, ис-

пользуемых у взрослых пациентов с РС, и в которых содержалась информация об определенных нами заранее показателях эффективности лечения.

### Сбор данных и их анализ

Идентифицирование результатов поиска и экстракцию данных выполняли независимо два автора. Синтез данных проводили с помощью попарного и группового метаанализа в рамках структуры Bayesian. Полученные при попарном метаанализе доказательства относительно клинических исходов оценивали в соответствии со шкалой GRADE как очень низкого, низкого, умеренного и высокого качества.

### Основные результаты

В этот обзор включены 44 исследования (17401 участник). В 23 исследованиях приняли участие пациенты с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC) ( $n = 9096$ ; 52%), в 18 — больные с прогрессирующим РС ( $n = 7726$ ; 44%), в 3 — пациенты как с PPPC, так и с прогрессирующим РС ( $n = 579$ ; 3%). Большинство из отобранных для метаанализа исследований были краткосрочными: медиана их продолжительности составляла 24 мес. Данные о клинических исходах получены преимущественно из 33 исследований ИФН- $\beta$ , глатирамера ацетата и натализумаба ( $n = 9881$ ; 66%).

При попарном метаанализе получены доказательства высокого уровня относительно того, что натализумаб и ИФН- $\beta$ -1a (Ребиф) являются эффективными препаратами для предупреждения возникновения рецидива PPPC на протяжении первых 24 мес лечения по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,24—0,43; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,28—0,71 соответственно); эти препараты были более эффективны, чем ИФН- $\beta$ -1a Авонекс (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,22—0,36 и ОШ 0,19; 95% ДИ 0,06—0,60). ИФН- $\beta$ -1b (Бетасерон) и митоксант-

\* Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review) // The Cochrane Library.— 2013.— Issue 6.

рон, вероятно, снижали у участников с PPPC риск клинических рецидивов по сравнению с плацебо (соответственно ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,31—0,99 и ОШ 0,15; 95 % ДИ 0,04—0,54), однако уровень доказательств для этих видов лечения было оценен как умеренный.

При групповом метаанализе получены данные о том, что наиболее эффективным препаратом является натализумаб (медиана ОШ по сравнению с плацебо — 0,29; 95 % ДИ 0,17—0,51), менее эффективны ИФН-β-1а (Ребиф) (медиана ОШ по сравнению с плацебо — 0,44; 95 % ДИ 0,24—0,70), митоксантрон (0,43; 95 % ДИ 0,20—0,87), глатирамера ацетат (0,48; 95 % ДИ 0,38—0,75) и ИФН-β-1b (Бетасерон) (0,48; 95 % ДИ 0,29—0,78). Однако уровень достоверности полученных результатов был умеренным для непосредственного сравнения митоксантрона и ИФН-β-1b с плацебо и очень низким — для непосредственного сравнения глатирамера с плацебо. Данных о рецидиве PPPC при наблюдении в динамике на протяжении 3 лет не обнаружено ни в одном из включенных в этот метаанализ исследований.

Оценка прогрессирования инвалидизации базировалась на суррогатных маркерах в большинстве из включенных в метаанализ исследований. Соответствующие данные для периода наблюдения при PPPC более 2—3 лет отсутствовали. На основании результатов попарного метаанализа можно предположить (уровень доказательств — умеренный), что натализумаб и ИФН-β-1а (Ребиф) снижали у участников с PPPC риск прогрессирования инвалидизации через 2 года наблюдений, при этом абсолютное снижение соответственно составило 14 и 10 % по сравнению с плацебо. Натализумаб и ИФН-β-1b (Бетасерон) были более эффективными (соответственно ОШ 0,62; 95 % ДИ 0,49—0,78 и ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,17—0,70), чем ИФН-β-1а (Авонекс) относительно снижения числа участников с PPPC, у которых через 2 года наблюдений отмечено прогрессирование заболевания (уровень доказательств — умеренный). Согласно данным группового метаанализа, митоксантрон является наиболее эффективным препаратом относительно снижения у участников с PPPC риска прогрессирования заболевания через 2 года наблюдений, однако уровень доказательств был очень низким по сравнению с результатами, полученными при непосредственном сравнении митоксантрона с плацебо. При обоих метаанализах (попарном и групповом) выявили, что ни один из препаратов, включенных в этот обзор, не был эффективным для предупреждения прогрессирования инвалидизации у пациентов с прогрессирующим РС на протяжении 2—3 лет наблюдения в динамике.

### Выводы авторов

Обзор представляет собой определенное руководство для клиницистов и пациентов. На основа-

нии доказательств высокого качества можно сделать вывод, что натализумаб и ИФН-β-1а (Ребиф) имеют преимущества перед другими видами лечения в предупреждении клинических рецидивов при PPPC в краткосрочной перспективе (24 мес) по сравнению с плацебо. Доказательства умеренного качества свидетельствуют в пользу защитного эффекта натализумаба и ИФН-β-1а (Ребиф) от прогрессирования инвалидизации при PPPC в краткосрочной перспективе по сравнению с плацебо. Эти виды лечения ассоциируются с долгосрочными серьезными побочными эффектами и соотношение польза—риск для них может быть неблагоприятным. ИФН-β-1b (Бетасерон) и митоксантрон, вероятно, снижали у участников с PPPC риск рецидивов заболевания по сравнению с плацебо (умеренное качество доказательств). Соотношение польза—риск для азатиоприна четко не определено, однако этот препарат может быть эффективным для снижения у участников с PPPC риска рецидивов заболевания или прогрессирования инвалидизации на протяжении 24—36 мес по сравнению с плацебо. Отсутствуют убедительные доказательства эффективности ИФН-β-1а (Авонекс), иммуноглобулинов для внутривенного введения, циклофосамида и долгосрочного применения стероидов, назначение которых ассоциируется с неблагоприятным соотношением польза—риск при PPPC.

Ни один из включенных в этот метаанализ методов лечения не является эффективным для снижения прогрессирования инвалидизации у пациентов с прогрессирующим РС.

Клинические эффекты всех анализируемых видов лечения в сроки более 2 лет не определены, что релевантно для заболевания, продолжительность которого в среднем составляет 30—40 лет. В будущем для исследователей приоритетным направлением должно стать непосредственное сравнение натализумаба и ИФН-β-1а (Ребиф), а также азатиоприна и ИФН-β-1а (Ребиф), при этом наблюдение должно быть длительным.

### Итоги

*Сравнительная эффективность и соотношение риск — польза для препаратов модуляторов и супрессантов иммунной системы у пациентов с рассеянным склерозом*

Для лечения пациентов с РС используют несколько иммунотерапевтических подходов, но их относительная эффективность четко не определена из-за ограниченного числа непосредственных сравнительных исследований. Авторы обзора попытались оценить эффективность лечения методами иммунотерапии, которые обычно применяют у пациентов с РС, и степень побочных эффектов. В клинических исследованиях РС изучали 11 препаратов, а именно ИФН-β-1b (Бетасерон), ИФН-β-1а

(Ребиф и Авонекс), глатирамера ацетат, натализумаб, митоксантрон, метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, иммуноглобулины, и долгосрочное применение кортикостероидов.

В этот обзор были включены 44 исследования, проведенные до 2010 г. (17 401 взрослый пациент с РППС и прогрессирующими типами РС). Медиана продолжительности лечения — 24 мес.

Согласно результатам:

- имеются доказательства высокого качества относительно того, что и натализумаб, и ИФН-β-1а (Ребиф) могут снижать частоту рецидивов и прогрессирование инвалидизации по сравнению с плацебо; эти препараты более эффективны, чем ИФН-β-1а (Авонекс), у пациентов с РППС. Натализумаб может индуцировать прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, особенно, если продолжительность лечения этим препаратом составляет более 2 лет;

- ИФН-β-1b (Бетасерон), глатирамера ацетат и митоксантрон могут предупреждать возникновение рецидива и прогрессирование инвалидизации у пациентов с РППС. Эти виды лечения ассоциируются с побочными эффектами, возникающими при долгосрочном лечении и при средней продолжительности лечения. Соотношение риск — польза для этих препаратов может быть неблагоприятным;

- ИФН-β-1а (Авонекс), иммуноглобулины для внутривенного введения, циклофосфамид и продолжительное применение кортикостероидов имеют неблагоприятное соотношение риск — польза у пациентов с РППС;

- нет достаточно доказательств благоприятного соотношения риск — польза высокого качества при использовании в лечении азатиоприна;

- восемь препаратов (ИФН-β-1b (Бетасерон), ИФН-β-1а (Ребиф и Авонекс), глатирамера ацетат, митоксантрон, метотрексат, циклофосфамид, иммуноглобулины для внутривенного введения) и долгосрочное применение кортикостероидов были изучены также у пациентов с прогрессирующим РС. Лишь небольшое число исследований содержали доказательства высокого уровня. Ни для одного препарата не было показано, что он является эффективным для предупреждения прогрессирования инвалидизации у пациентов с прогрессирующим РС.

Эффективность и соотношение риск — польза для анализируемых препаратов в сроки более 2 лет не определены. Поскольку РС является хроническим заболеванием, необходимо провести исследования долгосрочной эффективности и безопасности иммунотерапевтических видов лечения при РС. □



Н. Ю. БАЧИНСКАЯ, И. В. ПОКРОВЕНКО, Е. В. ДЕМЧЕНКО,  
О. О. КОПЧАК, В. А. ХОЛИН

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев

## Влияние препарата Глиатилин на нейропсихологические и нейрофизиологические показатели при синдроме умеренных когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией

Нарушение когнитивных функций входит в число наиболее распространенных и социально значимых расстройств нервной системы. Цереброваскулярная патология является одной из частых причин возникновения когнитивного дефицита. Целью данной работы было изучение эффективности препарата Глиатилин у больных пожилого возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений на фоне дисциркуляторной энцефалопатии II стадии. Обследовано 15 пациентов пожилого возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений на фоне дисциркуляторной энцефалопатии II стадии. Препарат Глиатилин назначали в дозе 400 мг дважды в день в течении трех месяцев. Полученные данные после окончания курса лечения свидетельствуют об улучшении общего состояния пациентов, когнитивного функционирования и положительной динамике показателей биоэлектрической активности головного мозга.

**Ключевые слова:** умеренные когнитивные нарушения, дисциркуляторная энцефалопатия, Глиатилин.

Нарушение когнитивных (*лат. cognitio* — познание) функций (КФ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых расстройств нервной системы. В связи с увеличением продолжительности жизни значимость уровня когнитивных способностей возрастает [3, 8]. Среди важнейших проблем современной неврологии — снижение КФ при цереброваскулярной патологии. Сосудистые заболевания головного мозга занимают одно из первых мест в структуре неврологических заболеваний [11, 23]. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной патологии имеют прогностически неблагоприятное развитие. Особого внимания заслуживают когнитивные нарушения,

связанные с хронической цереброваскулярной патологией головного мозга — дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), основной причиной развития когнитивной дисфункции в пожилом возрасте [4, 6, 7].

По материалам статистико-аналитической службы МЗ Украины за 2010 г., ДЭ была диагностирована почти у 6,1% населения [12]. ДЭ — это синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, который проявляется клинико-неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленными хронической сосудистой церебральной недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная ишемическая атака, инсульт) [7, 13]. Диффузные изменения белого вещества

© Н. Ю. Бачинська, І. В. Покровенко, О. В. Демченко, О. О. Копчак, В. О. Холін, 2013

тва головного мозга, возникающие при хроническом нарушении мозгового кровообращения, приводят к возникновению вторичной лобной дисфункции, а также к поражению проходящих здесь ацетилхолинергических путей и возникновению холинергической недостаточности. Данные патогенетические звенья играют важную роль в формировании когнитивных нарушений [8, 11, 23, 25].

Выраженность когнитивных расстройств при ДЭ может варьировать от легких до более тяжелых, в частности, от синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН) до деменции [3, 7, 16]. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяют раннему выявлению у пожилых людей синдрома УКН — значимого фактора риска развития болезни Альцгеймера или другой формы деменции [3, 8, 16]. Данное состояние характеризуется изменением ряда нейропсихологических, нейрофизиологических, инструментальных и нейровизуализационных маркеров, позволяющих провести его диагностику и своевременно начать соответствующую терапию [2, 3, 10].

На сегодняшний день наиболее перспективным направлением в лечении когнитивной дисфункции является воздействие на систему нейротрансмиттеров мозга. По данным современных исследований установлено, что ацетилхолин — один из наиболее важных нейромедиаторов в системе обеспечения КФ. Его дефицит связан с ухудшением памяти, внимания, мышления [1, 3, 8, 14].

Известны два класса медикаментозных препаратов, действие которых направлено на преодоление холинергической недостаточности: препараты, непосредственно восполняющие дефицит ацетилхолина (холиномиметик центрального действия — холина альфосцерат (Глиатилин), являющийся прекурсором ацетилхолина, проходящий через гематоэнцефалический барьер), и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) [1, 10].

Глиатилин — это комплексный нейрометаболический препарат. В ткани мозга происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина. Глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина — ключевого компонента мембраны нейрона. Вследствие этого Глиатилин восполняет дефицит ацетилхолина, оказывает положительное воздействие на мембранную эластичность и функцию рецепторов, что улучшает синаптическую трансмиссию. Кроме того, Глиатилин положительно влияет на функциональное состояние микроструктур клеток, нормализует передачу нервных импульсов, потенцирует анаболические процессы в нейронах, ответственных за мембранный фосфолипидный и глицеролипидный синтез [1, 14]. Имеется большая доказательная база относительно эффективности использования препарата у пациентов с черепно-мозговой травмой, деменцией сосудистого и ней-

родегенеративного генеза, острым нарушением мозгового кровообращения и в восстановительный постинсультный период. Кроме того, отмечено положительное влияние Глиатилина на состояние КФ у пациентов с синдромом УКН [2, 15, 21].

**Цель работы** — изучить влияние препарата Глиатилин на клинико-нейропсихологические и нейрофизиологические показатели у пациентов пожилого возраста с синдромом УКН на фоне ДЭ.

### Материалы и методы

Обследовано 15 пациентов пожилого возраста с синдромом УКН на фоне ДЭ II стадии до и после лечения препаратом Глиатилин. Средний возраст больных составил ( $71,3 \pm 1,9$ ) года, средняя продолжительность заболевания — ( $12,7 \pm 0,7$ ) года. Диагноз ДЭ устанавливали согласно общепринятым критериям [7, 13]. Синдром УКН был диагностирован в соответствии с модифицированными критериями [22].

Критериями исключения из исследования были: декомпенсированная патология (щитовидной железы, печени, почек и т. д.), неконтролируемая артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, острый инфаркт миокарда, заболевания крови, злокачественные новообразования. Кроме того, препарат не назначали пациентам с индивидуальной гиперчувствительностью к холина альфосцерату или другим компонентам препарата.

Все пациенты были обследованы до и после лечения. Курсовую терапию проводили препаратом Глиатилин в дозе 400 мг 2 раза в сутки ежедневно в течение 3 мес. Эффективность лечения оценивали с помощью клинико-нейропсихологического и нейрофизиологического методов исследования.

Использовали стандартизированную рейтинговую 3-балльную шкалу субъективных неврологических симптомов. Экспериментально-психологическое исследование предусматривало применение комплекса нейропсихологических тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), которая состоит из ряда субтестов, позволяющих быстро и эффективно оценить ориентирование во времени, месте, состоянии кратковременной и долговременной памяти, функцию речи, гнозиса, праксиса. Сумма баллов по субтестам составляет общий балл MMSE [18]. Кратковременную вербальную и визуальную память изучали с помощью теста 10 слов и 8 цифр (тест Блейхера) [5]. Использовали также батарею тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), тест «вербальных ассоциаций» (фонетическая и семантическая категории) [17, 20], методику на вербальную беглость (Isaacs 'Set Test of verbal fluency (IST), семантические категории) [19]. БТЛД состоит из субтестов, позволяющих оценить способность к концептуализации, беглости речи, динамическому праксису, простой и усложненной реакции выбора, хватательный рефлекс. Для вы-

явления нарушений зрительно-моторной координации и конструктивного праксиса применяли тест рисования часов [24]. Зрительно-моторную координацию и концентрацию внимания оценивали с помощью корректурной пробы Заззо (Zazzo's cancellation test (ZCT)) [28]. С использованием символично-цифрового субтеста оценивали активное внимание и способность к обучению [5].

Для более углубленного изучения мнестической деятельности применяли пересмотренную Шкалу памяти Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)). Шкала содержит серию субтестов, позволяющих оценить внимание, долговременную и кратковременную память. Уровень внимания изучали с помощью субтестов «Психологический контроль», «Цифровой ряд», «Визуальный мнестический ряд», вербальную память (смысловая, простая и сложная ассоциативная) — с помощью субтестов «Логическая память», «Вербальные парные ассоциации (простые и сложные ассоциативные пары)», визуальную память (образная, ассоциативная, зрительно-пространственная) — с помощью субтестов «Образная память», «Визуальные парные ассоциации», «Визуальная репродукция» [26].

Всем пациентам проводили исследование эмоционально-личностного состояния с помощью гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale (GDS)) и шкалы тревожности Спилбергера — Ханина [5, 27].

Биоэлектрическую активность головного мозга изучали с помощью системы для компьютерной электроэнцефалографии (КЭЭГ) NeuroCom («ХАИ-Медика», Украина). Использовали 19 хлор-серебряных электродов, которые располагали соответственно международной системе «10—20» с референтными электродами на мочках ушей. Спектральный анализ ЭЭГ проведен по алгоритму быстрого преобразования Фурье. Параметры волн были рассчитаны в диапазоне частот:  $\delta$  (1,5—3,9 Гц),  $\theta$  (4,0—7,9 Гц),  $\alpha$  (8—13 Гц),  $\beta$  (14—35 Гц),  $\gamma$  (35—45 Гц). Мощность спектра в середине полосы рассчитывали интегрированием плотности мощности спектра. Провели оценку спектральных коэффициентов — отношение абсолютных значений мощностей  $\alpha$ -ритма и  $\theta$ -ритма,  $\alpha$ -ритма и  $\delta$ -ритма,  $\alpha$ -ритма и суммы мощностей  $\theta$ - и  $\delta$ -ритмов, отношения сумм абсолютных значений мощностей быстрых и медленных ритмов. Указанные параметры были рассчитаны для всей записи с усреднением по 9—10 эпохам. Размер эпохи составил 4 с [9].

Статистическую обработку полученных результатов выполнили с помощью стандартного пакета Statistica.

### Результаты и обсуждение

Клиническая картина обследуемых больных с синдромом УКН соответствовала ДЭ II стадии. Больные жаловались преимущественно на головную боль, головокружение, повышенную утомляе-

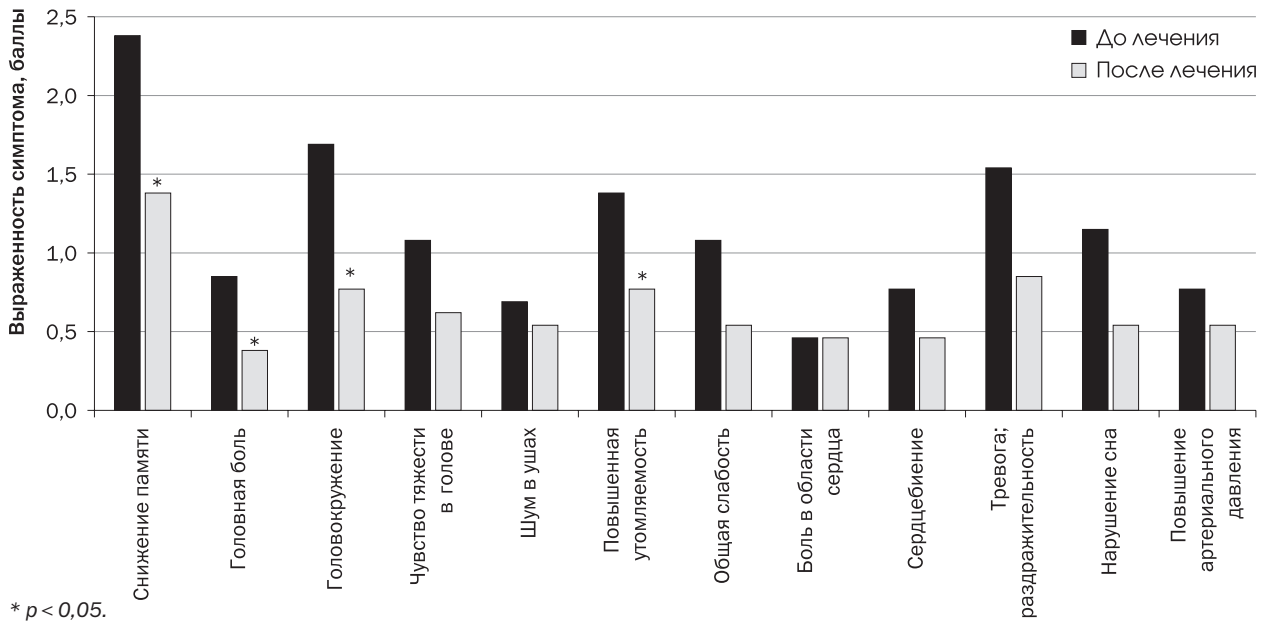
мость, общую слабость, раздражительность, тревожность, бессонницу, снижение памяти как на текущие, так и на минувшие события. В неврологическом статусе наблюдали центральную недостаточность лицевого нерва (69,8%), рефлексы орального автоматизма (42,1%), пирамидную недостаточность (72,3%) и стато-координаторные нарушения (84,3%). Общий балл по шкале MMSE составил в среднем  $26,36 \pm 0,29$ .

После окончания курса лечения препаратом Глиатилин у пациентов значительно уменьшился общий балл рейтинговой шкалы субъективных неврологических симптомов (до лечения —  $14,23 \pm 3,94$  балла, после лечения —  $8,23 \pm 2,28$  балла,  $p < 0,0001$ ). Больные отмечали улучшение памяти, уменьшение головной боли, головокружения, повышение работоспособности ( $p < 0,05$ ). Динамика изменения основных предъявляемых жалоб представлена на рис. 1.

Согласно результатам нейропсихологического исследования установлено, что у пациентов имело место значительное улучшение КФ. Под влиянием терапии препаратом Глиатилин общий балл по шкале MMSE достоверно увеличился (в среднем — до  $28,36 \pm 0,36$  балла,  $p < 0,001$ ), за счет улучшения выполнения субтестов «внимание и счет» ( $p < 0,01$ ), «воспроизведение трех слов после переключения внимания» ( $p < 0,05$ ), «повторение сложного предложения» ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

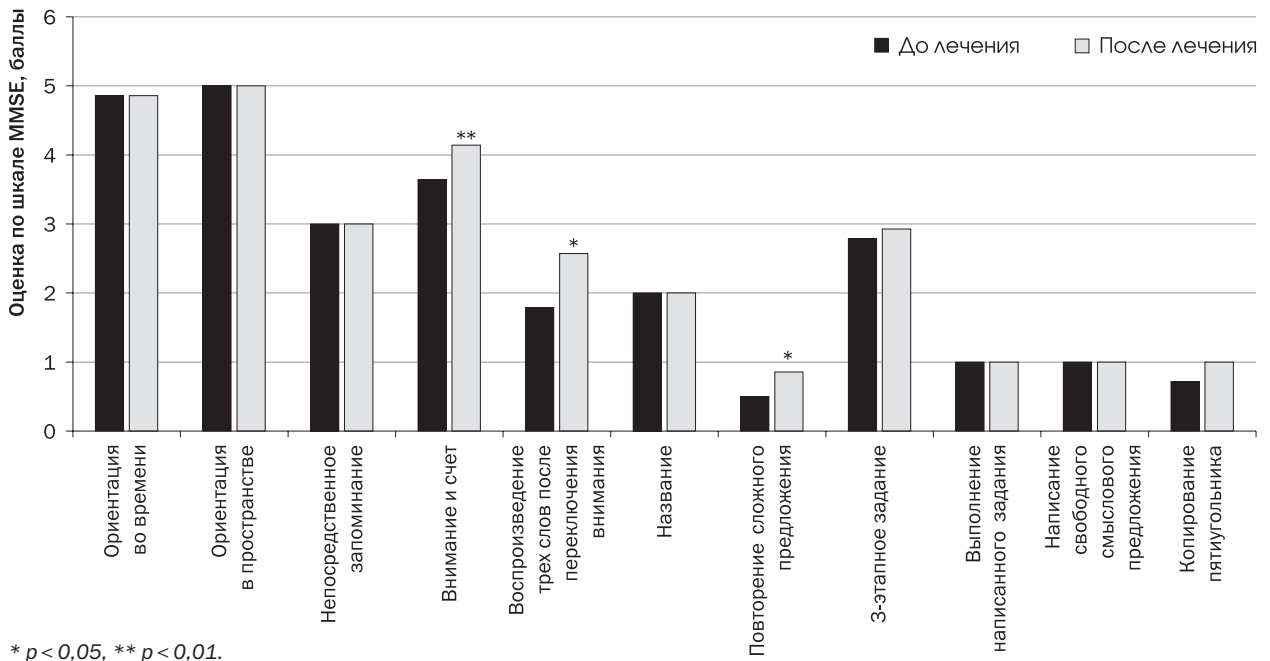
По данным тестов 10 слов и 8 цифр достоверно улучшилась кратковременная вербальная ( $p < 0,01$ ) и визуальная ( $p < 0,05$ ) память (таблица). Согласно результатам выполнения БТЛД, после завершения курса лечения достоверно увеличился общий балл (с 14,5 до 16,8,  $p < 0,001$ ) за счет более высоких показателей, характеризующих беглость речи ( $p < 0,01$ ), динамический праксис ( $p < 0,05$ ), простую ( $p < 0,01$ ) и усложненную ( $p < 0,001$ ) реакцию выбора (рис. 3). Также установлено, что при выполнении теста «вербальных ассоциаций» больные называли достоверно большее количество слов как семантической ( $p < 0,05$ ), так и фонетической ( $p < 0,01$ ) категории (см. таблицу). Кроме того, достоверно улучшились результаты символично-цифрового субтеста и ZCT, что свидетельствует об улучшении внимания, оптико-пространственного праксиса, способности к обучению и повышению активности больных ( $p < 0,01$ ; см. таблицу).

Согласно оценке по шкале WMS-R у пациентов после завершения курса лечения препаратом Глиатилин достоверно улучшился зрительный контроль уровня внимания («Визуальный мнестический ряд»,  $p < 0,05$ ). Также установлено, что под влиянием терапии достоверно улучшилась кратковременная память: вербальная смысловая («Логическая память»,  $p < 0,05$ ), ассоциативная («Вербальные парные ассоциации сложные»,  $p < 0,05$ ) и визуальная ассоциативная («Визуальные парные ассоциации»,  $p < 0,001$ ). Кроме того, улучшились показате-



\*  $p < 0,05$ .

**Рис. 1.** Выраженность субъективных симптомов под влиянием лечения препаратом Глиатилин больных пожилого возраста с синдромом УКН при ДЭ II стадии по рейтинговой шкале субъективных неврологических симптомов



\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

**Рис. 2.** Изменение результатов субтестов шкалы MMSE на фоне лечения препаратом Глиатилин больных пожилого возраста с синдромом УКН при ДЭ II стадии

ли субтестов, характеризующих долговременную память: вербальную смысловую («Логическая память»,  $p < 0,05$ ), ассоциативную («Вербальные парные ассоциации сложные»,  $p < 0,01$ ), визуальную ассоциативную («Визуальные парные ассоциации»,  $p < 0,001$ ) и зрительно-пространственную («Визуальная репродукция»,  $p < 0,01$ ) (рис. 4).

Под влиянием лечения у больных с синдромом УКН при ДЭ II стадии улучшилось состояние эмоционально-волевой сферы, главным образом — за

счет снижения уровня депрессивности (согласно оценке по шкале GDS,  $p < 0,01$ ) (см. таблицу).

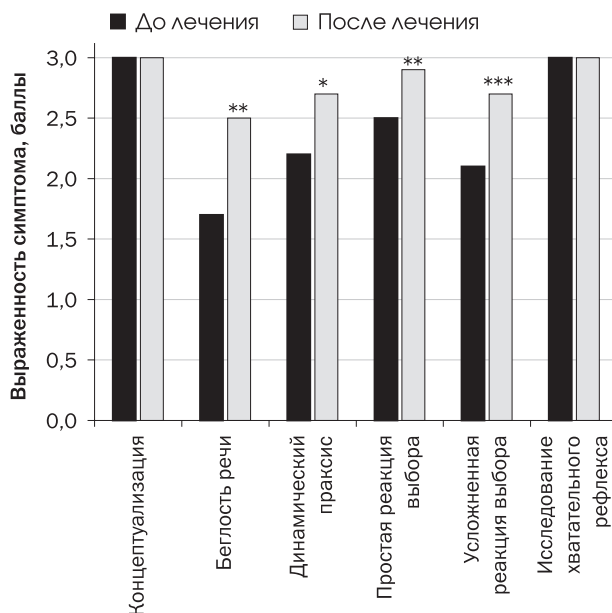
На фоне терапии препаратом Глиатилин выявлены положительные изменения биоэлектрической активности головного мозга (рис. 5). Так, у больных после завершения курса лечения достоверно увеличилась относительная мощность  $\beta$ -ритма и уменьшилась относительная мощность  $\delta$ -ритма в ряде отведений. Относительная мощность  $\beta$ -ритма достоверно возросла в лобных (Fp1,

Таблиця

Изменение показателей когнитивного состояния по результатам выполнения экспериментально-психологических тестов на фоне лечения препаратом Глиатилин у больных пожилого возраста с синдромом УКН при ДЭ II стадии

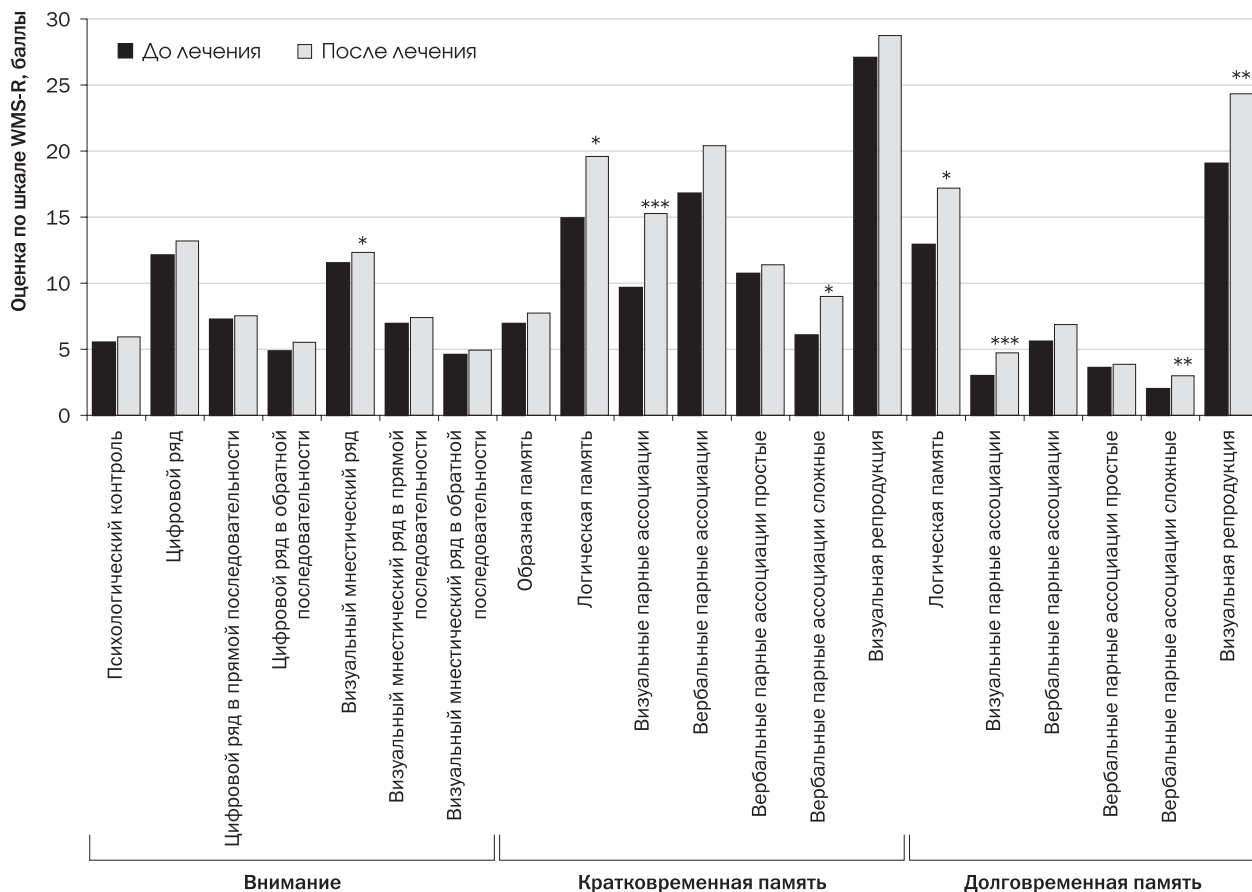
Тест	До лечения	После лечения
10 слов, количество слов	75,0 ± 4,4	87,4 ± 1,9**
8 цифр, количество цифр	3,1 ± 0,5	2,0 ± 0,3*
Тест рисования часов, баллы	8,3 ± 0,6	9,0 ± 0,4
Символьно-цифровой субтест, баллы	27,6 ± 2,6	32,9 ± 2,5**
ZCT, с	41,33 ± 4,37	32,75 ± 3,33**
Вербальные ассоциации, количество слов		
Семантические	12,6 ± 0,7	14,3 ± 0,7*
Фонетические	7,1 ± 0,8	9,7 ± 0,9**
IST, баллы	27,14 ± 1,03	31,57 ± 1,25**
Шкала Спилберга — Ханина, баллы		
Личностная тревожность	41,00 ± 2,45	37,18 ± 1,63
Реактивная тревожность	37,64 ± 1,77	36,09 ± 0,62
GDS, баллы	9,64 ± 1,38	6,90 ± 0,96**

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .



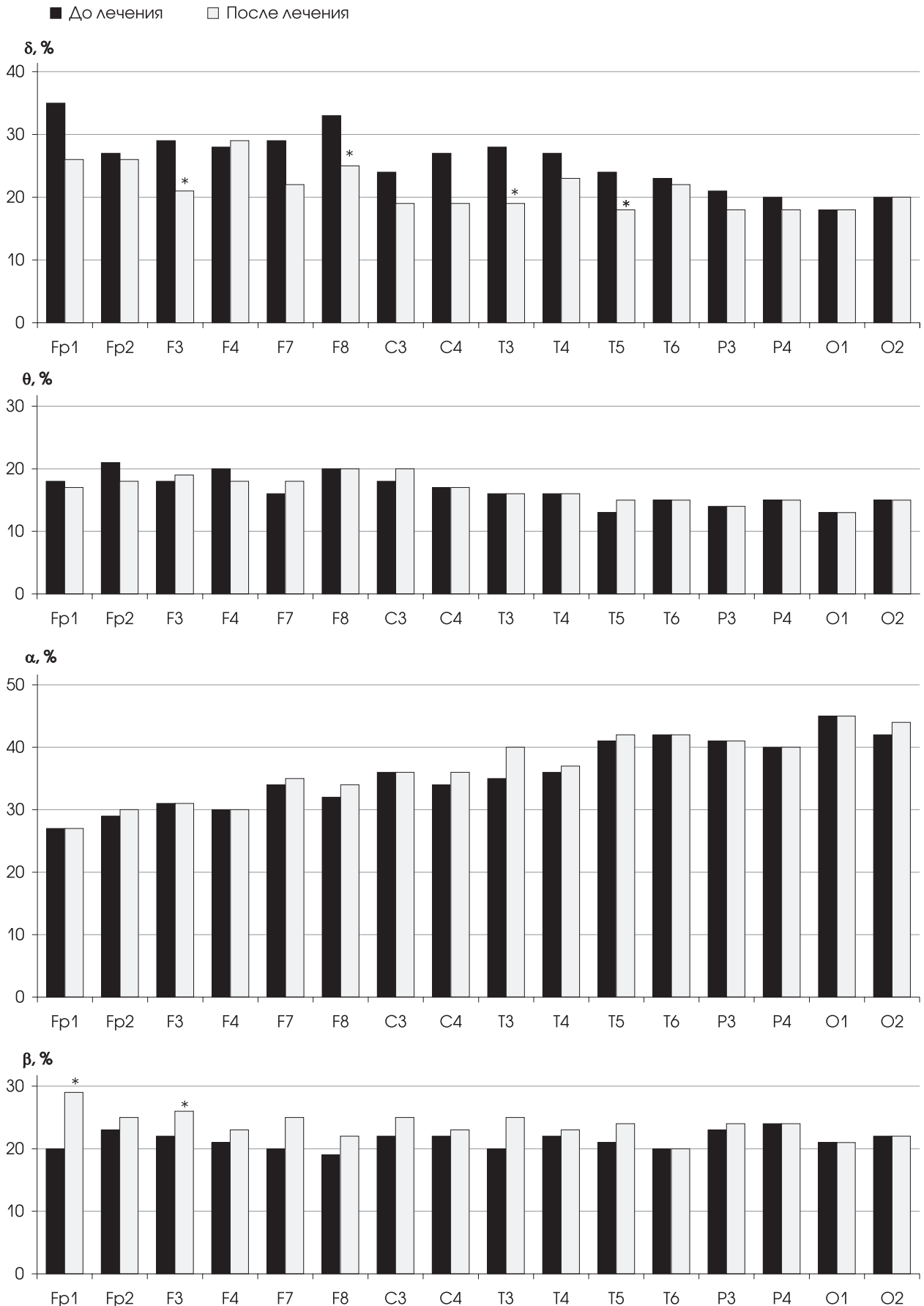
\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

Рис. 3. Изменение результатов субтестов на лобную дисфункцию на фоне лечения препаратом Глиатилин у больных пожилого возраста с синдромом УКН при ДЭ II стадии



\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

Рис. 4. Изменение результатов субтестов шкалы памяти WMS-R на фоне лечения препаратом Глиатилин больных пожилого возраста с синдромом УКН при ДЭ II стадии



\*  $p < 0,05$ .

Рис. 5. Изменение показателей относительной спектральной мощности на КЭЭГ под влиянием лечения препаратом Глиатилин у больных пожилого возраста с синдромом УКН при ДЭ II стадии

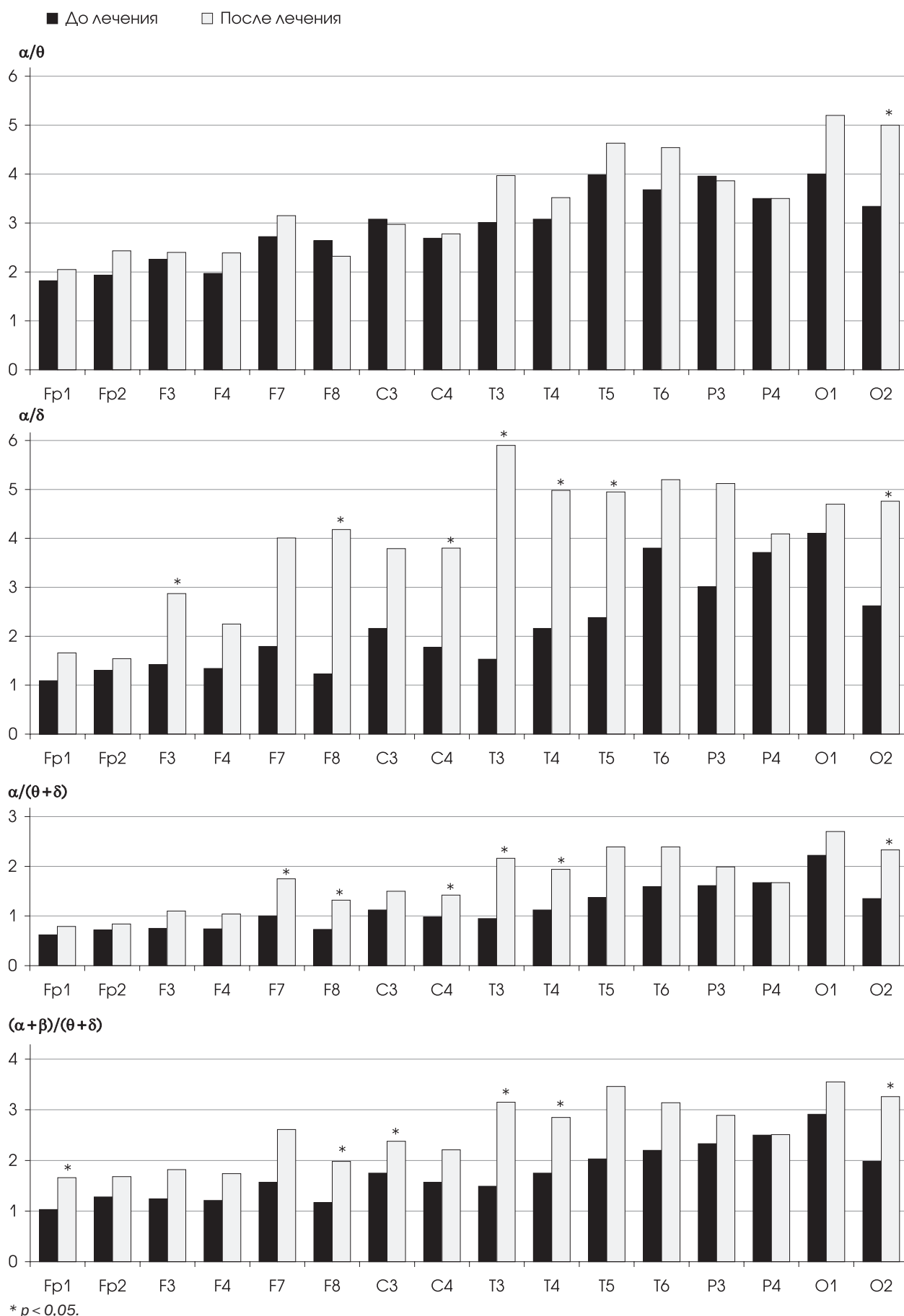


Рис. 6. Изменение коэффициентов спектральной мощности на КЭЭГ под влиянием лечения препаратом Глиатилин у больных пожилого возраста с синдромом УКН при ДЭ II стадии

F3) відведеннях, а відносна потужність  $\delta$ -ритма достовірно знизилась в лобних (F3, F8) і височних (T3, T5) відведеннях.

Изучение значений спектральных коэффициентов у больных с синдромом УКН при ДЭ II стадии показало, что на фоне терапии препаратом Глиатилин увеличилась величина соотношения  $\alpha$ - и  $\theta$ -ритма в правом затылочном (O2) отведении,  $\alpha$ - и  $\delta$ -ритма в лобных (F3, F8), височных (T3, T4, T5), правом центральном (C4) и правом затылочном (O2) отведениях. Отмечено увеличение величины спектрального коэффициента  $\alpha/(\delta + \theta)$  в лобных (F7, F8), височных (T3, T4), правом центральном (C4) и правом затылочном (O2) отведениях. Также выявлено достоверное увеличение коэффициента  $(\alpha + \beta)/(\delta + \theta)$  в лобных (Fp1, F8), височных (T3, T4), левом центральном (C3), правом затылочном (O2) отведениях (рис. 6).

### Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что курсовое лечение препаратом Глиатилин больных пожилого возраста с синдро-

мом УКН на фоне ДЭ II стадии положительно влияет на спектр когнитивных показателей, общее самочувствие и активность пациентов. Так, под влиянием терапии отмечено улучшение кратковременной и долговременной, визуальной (ассоциативной и зрительно-пространственной) и вербальной (смысловой и ассоциативной) памяти, исполнительных функций (восприятие, беглость речи, концентрация и переключение внимания), а также кинетического, оптико-пространственного и конструктивного праксиса, способности пациентов к обучению, визуального контроля внимания и стабилизации эмоционального фона больных.

Улучшение КФ сопровождалось положительными изменениями биоэлектрической активности головного мозга.

Побочных реакций у больных не отмечено.

Результаты 3-месячного курсового приема препарата Глиатилин в суточной дозе 800 мг свидетельствуют о его положительном влиянии на функциональное состояние головного мозга пациентов пожилого возраста с умеренными когнитивными нарушениями на фоне ДЭ II стадии.

### Литература

- Афанасьев В. В. Восстановление сознания и когнитивной функции — фармакологическое обоснование эффектов Глиатилина // Укр. неврол. журн. — 2011. — № 3. — С. 98—100.
- Батышева Т. Т., Зайцев К. А., Камчатнов П. Р. и др. Эффективность применения альфосцерата холина (глиатилин) при легких когнитивных нарушениях сосудистого генеза // Журн. неврологии и психиатрии. — 2011. — № 8. — С. 29—32.
- Бачинская Н. Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений при старении // Здоров'я України. — 2011. — Темат. номер. — С. 32—35.
- Безруков В. В., Бачинська Н. Ю., Холін В. О. та ін. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні: Метод. рекомендації. — К., 2007. — 32 с.
- Блейхер В. М., Крук И. В. Патопсихологическая диагностика. — К.: Здоров'я, 1986. — 280 с.
- Горева А. В., Слободин Т. Н., Головченко Ю. И. Особенности состояния гемодинамики у больных с прогрессирующими когнитивными нарушениями // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 2 (88) III—IV. — С. 46—50.
- Дамулин И. В., Захаров В. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. рекомендации / Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2003. — 32 с.
- Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей. — М., 2005. — 71 с.
- Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): Рук-во для врачей. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 368 с.
- Кадыков А. С., Шапаронова Н. В., Кашина Е. М. Возможности холинергической терапии больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга // Нервные болезни. — 2006. — № 2. — С. 1—3.
- Мищенко Т. С. Современные подходы к лечению больных дисциркуляторной энцефалопатией // Neuro News. — 2007. — № 11/1. — С. 5—21.
- Хобзей М. К., Зінченко О. М., Міщенко Т. С. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя // Здоров'я України. — 2010. — Темат. номер. — С. 3—4.
- Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропат. психиатр. — 1985. — Т. 85, № 9. — С. 1281—1288.
- Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A. M. et al. Safety/effectiveness of cholinesterase inhibitors versus the cholinergic precursor choline alphoscerate in adult-onset dementia // G. Gerontol. — 2010. — Vol. 58. — P. 64—68.
- Barbagallo S. G. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // Ann. NY Acad. Sci. — 1994. — Vol. 717. — P. 253—269.
- Chertkow H., Nasreddine Z., Joannette Y. et al. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part A, concept and diagnosis // Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. — 2007. — Vol. 3. — P. 266—282.
- Dubois B., Slachevsky A. et al. The FAB. A frontal assessment battery at bedside // Neurology. — 2000. — Vol. 55. — P. 1621—1626.
- Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12 (3). — P. 189—98.
- Isaacs B., Akhtar A. J. The Set test // Age and Ageing. — 1972. — Vol. 1. — P. 222—226.
- Lezak M. D. Neuropsychological assessment. — 4th ed. — Oxford: Oxford University Press, 2004. — 1016 p.
- Parnetti L. et al. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // Mech. Ageing Dev. — 2001. — Vol. 122 (16). — P. 2041—2055.
- Petersen R. S. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // J. Intern. Med. — 2004. — Vol. 256. — P. 183—194.
- Román G. C., Sachdev P., Royall D. R. et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia // J. Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 226 (1—2). — P. 81—87.
- Sunderland T., Hill J. L., Mellow A. M. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity // J. Am. Geriatr. Soc. — 1989. — Vol. 37. — P. 725—729.
- Tomimoto H., Ohtani R., Shibata M. et al. Loss of cholinergic pathways in vascular dementia of the Binswanger type // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2005. — Vol. 19. — P. 282—288.
- Wechsler D. Wechsler memory scale-revised: manual. — New York: The psychological corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc., 1987. — 150 p.
- Yesavage J. A., Brink T. L., Rose T. L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report // J. Psychiatr. Res. — 1982. — Vol. 17 (1). — P. 37—49.
- Zazzo R. Test des deux barrages // Actualités pédagogiques et Psychologiques. — 1974. — Vol. 7.

Н. Ю. БАЧИНСЬКА, І. В. ПОКРОВЕНКО,  
О. В. ДЕМЧЕНКО, О. О. КОПЧАК, В. О. ХОЛІН  
ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

## **Вплив препарату Гліатилін на нейропсихологічні та нейрофізіологічні показники при синдромі помірних когнітивних порушень у пацієнтів похилого віку з дисциркуляторною енцефалопатією**

Погіршення когнітивних функцій належить до найбільш поширених і соціально значущих розладів нервової системи. Цереброваскулярна патологія — одна з частих причин виникнення когнітивного дефіциту. Метою роботи було вивчити ефективність препарату Гліатилін у хворих похилого віку із синдромом помірних когнітивних порушень на тлі дисциркуляторної енцефалопатії II стадії. Обстежено 15 пацієнтів із синдромом помірних когнітивних порушень на тлі дисциркуляторної енцефалопатії II стадії. Препарат Гліатилін призначали в дозі 400 мг двічі на добу протягом трьох місяців. Отримані дані після завершення курсу лікування свідчать про поліпшення загального стану хворих, когнітивних функцій та позитивну динаміку показників біоелектричної активності головного мозку.

**Ключові слова:** помірні когнітивні порушення, дисциркуляторна енцефалопатія, Гліатилін.

N. Yu. BACHINSKAYA, I. V. POKROVENKO,  
E. V. DEMCHENKO, O. O. KOPCHAK, V. O. KHOLIN  
SI «Institute of Gerontology named after D. F. Chebotariov of NAMS of Ukraine», Kyiv

## **Effect of Gliatilin on the neuropsychological and neurophysiological parameters for mild cognitive impairment syndrome in elderly patients with discirculatory encephalopathy**

Cognitive disorders are the most common and socially significant disorders of the nervous system. Cerebrovascular pathology is one of frequent causes of cognitive deficit. In this article an evaluation of effectiveness of drug Gliatilin for elderly patients with mild cognitive impairment with discirculatory encephalopathy II stage was conducted. 15 patients with II stage. discirculatory encephalopathy and mild cognitive impairment syndrome were examined. Gliatilin was administered at a dose of 400 mg twice a day during three months. The data obtained after the treatment signified improvements of the general status of patients, their cognitive functions and were accompanied by positive dynamics of brain bioelectric activity indicators.

**Key words:** mild cognitive impairment syndrome, discirculatory encephalopathy, Gliatilin. □



И. А. СЕМЁНОВА<sup>1</sup>, В. И. ШЕВЕЛЕВА<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Национальный научный центр радиационной медицины, Киев

## Фармакотерапия пограничных психических расстройств у детей

**Цель** — изучить клиническую эффективность препарата Алора при лечении детей и подростков с психопатологическими состояниями пограничного уровня.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 66 детей в возрасте от 3 до 16 лет с психопатологией пограничного уровня. 38 детей составили исследуемую группу. Им проводили терапию препаратом Алора. 28 детей составили контрольную группу. Дети контрольной группы в возрасте от 3 до 12 лет принимали глицин и гидроксизин, а в возрасте от 12 до 16 лет — глицин и гидазепам. Все препараты назначали в возрастных дозах. Всем детям проводили общеклиническое, психопатологическое и экспериментально-психологическое исследование. Степень выраженности клинических проявлений оценивали по 3-бальной шкале.

**Результаты.** Доказано, что препарат Алора имеет выраженный анксиолитический и антидепрессивный эффект, восстанавливает нарушенный цикл сон—бодрствование, обеспечивает стойкую редукцию тревожно-депрессивных симптомов. В наибольшей степени уменьшились тревожно-депрессивные расстройства (на 78 и 70% соответственно) и мышечное напряжение (на 74%) при генерализованном тревожном расстройстве детского возраста. Признаки устойчивого эмоционального фона наблюдали уже в конце первой недели терапии препаратом Алора, они достигли максимума к началу четвертой недели. Степень редукции астенических симптомов в опытной группе была выше, чем в контрольной, на 21—29%.

**Выводы.** Растительный монопрепарат Алора оказывает анксиолитический, седативный, антидепрессивный эффект, восстанавливает нарушенный сон и обладает значительно лучшей переносимостью по сравнению с синтетическими препаратами, что позволяет применять его в детской психиатрической практике.

**Ключевые слова:** терапия, Алора, пограничный уровень психопатологических симптомов, исследование, детский возраст.

Результаты ряда клинических исследований в детской психиатрической практике свидетельствуют о сложности патогенеза психических нарушений пограничного уровня у детей [1, 2, 5]. В связи с этим эффективность фармакотерапии определяется, прежде всего, ее воздействием на разные системы: соматическую, иммунологическую и психическую.

Клинические наблюдения показали, что среди этиопатогенетических факторов именно психогенные влияния играют важную роль в формировании психопатологических симптомов пограничного уровня в детском возрасте, что объясняется как несостоятельностью механизмов психологической защиты в силу ряда причин (конституциональ-

ные особенности, возрастная незрелость психической деятельности детей), так и недостаточным жизненным опытом.

Интенсивные психогенные влияния при определенной интенсивности могут вызвать астенизацию психики, а при длительном воздействии — появление вторичных осложняющих синдромов, в частности, таких как аффективные расстройства (тревожно-депрессивные) разной степени выраженности, а также нарушения формулы сна [3, 4]. Первые признаки психогенной или невротической астении, описанные в рамках невропатии, могут наблюдаться у детей, начиная с 5—6 лет, манифестируя в дальнейшем анксиолитическим синдромом [2].

С учетом изложенного выше, необходимо было создать препарат, обладающий не только антиасте-

© I. O. Семенова, В. I. Шевелева, 2013

ническим свойством, но и комплексным психофармакологическим действием, предупреждающим развитие вторичных синдромов, то есть оказывающий также антидепрессивный, анксиолитический и седативный психотерапевтический эффект. Поскольку предполагалось применение его у детей, в частности дошкольного возраста, при появлении невропатии необходимо было исключить синтетические психофармакологические вещества из-за риска появления нежелательных токсических побочных влияний. Таким образом, учитывали этические принципы выбора лечебного средства, чтобы не навредить здоровью ребенка, что особенно важно именно в детской психиатрической практике.

Наиболее соответствует упомянутым требованиям натуральный монопрепарат растительного происхождения Алора, содержащий экстракт пассифлоры, который относится к фармацевтической группе снотворных и седативных средств. Компоненты экстракта пассифлоры обладают также антидепрессивным, выраженным анксиолитическим эффектом, снимают психическое напряжение при стрессовых состояниях. Цель применения этого препарата в детской психиатрической практике — купирование тревожности, депрессии, раздражительности, бессонницы, в структуре как психогенной, так и постинфекционной астении, а также предупреждение развития вторичных, осложняющих синдромов расстройства аффективной сферы, клинически выражающихся в смешанных тревожно-депрессивных расстройствах, генерализованных тревожных расстройствах детского возраста.

**Цель работы** — изучить клиническую эффективность препарата Алора при лечении детей и подростков с психопатологическими состояниями пограничного уровня.

### Материалы и методы

Под амбулаторным наблюдением находились 66 детей и подростков в возрасте от 3 до 16 лет с психопатологическими проявлениями пограничного уровня. Пациентов распределили в две группы: 38 составили исследуемую группу, 28 — контрольную. Данные относительно нозологии приведены в табл. 1.

Всем пациентам проводили монотерапию препаратом Алора в виде сиропа в возрастных дозах:

3—6 лет — по 1/2 чайной ложки 2 раза в день, 7—9 лет — по 1/2 чайной ложки 3 раза в день, 10—12 лет — по 1 чайной ложке 2 раза в день, 13—16 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день. Дети контрольной группы получали симптоматическую терапию согласно общепринятым схемам применения антидепрессантов и транквилизаторов в детском возрасте (дети в возрасте 3—12 лет — комбинацию глицина и гидроксизина, старше 12 лет — комбинацию глицина и гизадепама).

Всем больным выполняли общеклиническое, клинко-психопатологическое и экспериментально-психологическое обследование, нейропсихологическое тестирование. Клинические признаки оценивали по 3-балльной шкале: 3 балла — выраженные, 2 балла — постоянные, но слабо выраженные, 1 балл — эпизодически появляющиеся симптомы, 0 — отсутствие симптомов.

Оценку состояния больных проводили в день поступления под наблюдение, через 2 и 4 нед от начала лечения.

Полученные результаты обрабатывали с использованием комплекса прикладных программ обработки статистических данных Microsoft Excel.

### Результаты и обсуждение

После одного месяца терапии препаратом Алора значительно уменьшились тревожные, депрессивные и субдепрессивные состояния и страхи, а также мышечное напряжение при генерализованном тревожном расстройстве детского возраста (табл. 2, рисунок). При этом эффективность терапии препаратом Алора в отношении тревожности и депрессии оказалась существенно более значимой (соответственно на 45 и 21 %) по сравнению с больными контрольной группы. Признаки устойчивого восстановления эмоционального фона появлялись уже в конце первой недели терапии, достигнув максимума к началу четвертой недели. При этом тревожность и страхи (последние проявлялись чаще всего у дошкольников и имели конкретное содержание) становились более поверхностными и кратковременными, а депрессивные и субдепрессивные переживания, отмечавшиеся преимущественно у детей среднего и старшего школьного возраста, практически полностью исчезли к концу третьей недели исследования. Это подтверждает эффектив-

Таблица 1  
Психиатрические диагнозы согласно МКБ-10

Диагноз	Код	Исследуемая группа	Контрольная группа
Невротическая астения	F48.0	12 (31,6 %)	10 (35,7 %)
Постинфекционная астения	F06.6	9 (23,7 %)	7 (25,0 %)
Генерализованное тревожное расстройство детского возраста	F93.80	6 (15,8 %)	4 (14,3 %)
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство	F41.2	11 (28,9 %)	7 (25,0 %)

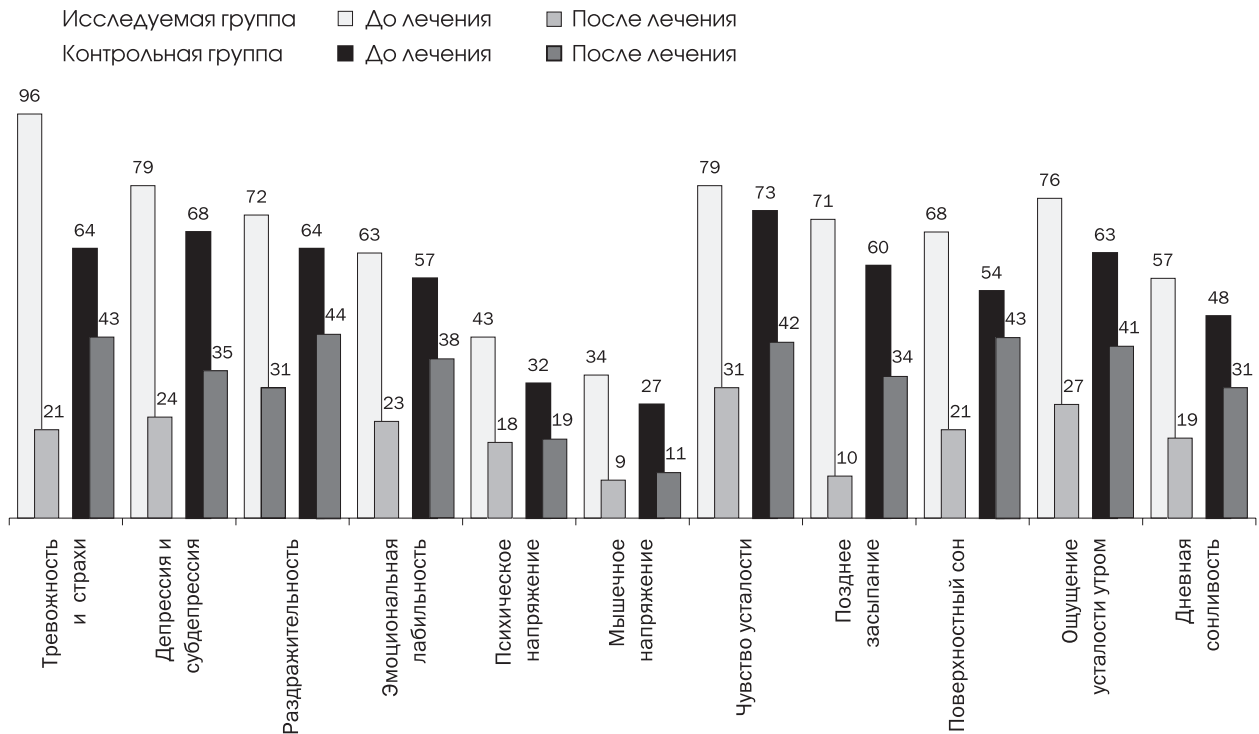


Рисунок. Психопатологічні симптоми до лікування та через 4 нед терапії

Таблиця 2

## Редукція психопатологічних симптомів через 4 нед терапії

Симптом	Частота, %	Редукція, %	
		Досліджуєма група	Контрольна група
Тревожність і страхи	91	78	33
Депресія і субдепресія	87	70	49
Раздражильність	89	57	31
Емоціональна лабільність	48	63	34
Психическе напруження	32	58	41
Мышечное напруження	41	74	60
Чувство усталости	37	61	42
Расстройство формулы «сон — бодрствование»			
Позднее засыпание	67	86	43
Поверхностный сон	54	69	20
Ощущение усталости утром	72	64	35
Дневная сонливость	43	67	35

ність препарату Алора як при генералізованому тривожному розладі дитячого віку, так і при психогенних симптоматичних розладах емоціональної сфери у дітей і підлітків.

Раздражильність, емоціональна лабільність, чувство усталости і психическе напруже-

ние, наблюдаемые как в рамках астенического синдрома, так и при генерализованном тревожном расстройстве, редуцировались более сглаженно. Степень редукции этих симптомов при терапии препаратом Алора была выше, чем в контрольной группе, на 21—29%. По сравнению с результатами в контрольной группе эмоциональная лабильность и раздражительность редуцировались более эффективно (на 29 и 26% соответственно). Первые признаки улучшения состояния больных в рамках упомянутых симптомов появились к концу второй — к началу третьей недели. Факт медленного восстановления психического здоровья больных мы относим за счет значительного улучшения качества сна (в течение первых 10—12 дней), а значит, более полноценного отдыха для мозговой деятельности. Увеличение времени сна за счет более раннего засыпания (редукция симптома позднего засыпания на 86%) и глубины сна (редукция симптома поверхностного засыпания на 69%), пробуждение с чувством отдыха и отсутствие дневной сонливости (редукция этих патологических симптомов на 35%) были основными показателями восстановления структуры сна. Уменьшение симптомов расстройства формулы сна у детей исследуемой группы соответственно на 43, 49, 29 и 32% превышало показатели контрольной группы.

Анксиолитический эффект терапии препаратом Алора не сопровождался побочными признаками токсического влияния на ЦНС, в частности, миорелаксацией, типичной для большинства транквилизаторов. Снижение выраженности психопатологичес-

ких проявлених в досліджуваній групі становило від 78 до 57 % в течение місяця терапії, в контрольній групі — від 60 до 20 %, що свідчить про замедленню купірування патологічних станів пограничного рівня у дітей контрольної групи.

Во время спостереження не відзначено ознак ускладнення симптоматики, лікарської залежності, індивідуальної непереносимості, небагатоприятного впливу на функції соматичної сфери хворих.

### Висновки

Застосування препарату Алора сприяє відновленню формули сну в течение 10—12

днів від початку терапії, забезпечуючи стійку редукцію астеничного симптомокомплексу.

Препарат Алора надає анксиолітичний (без м'якорелаксації) та антидепресивні ефекти.

Препарат Алора може ефективно застосовуватися при генералізованому тривожному та тривожно-депресивному розладі психогенного генезу у дітей та підлітків та невропатії у дошкільників.

Препарат Алора є натуральним монопрепаратом рослинного походження. Порівняно з синтетичними препаратами, застосованими в контрольній групі, Алора показала значно кращу переносимість, що дозволяє застосовувати його в дошкільному віці.

### Література

1. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // Успехи фармакологических наук. — 2004. — Т. 35, № 4. — С. 49—64.
2. Ковалев В. В. Резидуально-органические нервно-психические расстройства // Психиатрия детского возраста. — М., 1979. — С. 287—295.
3. Семёнова И. А. Пограничная психическая патология. Проблема этиопатогенеза. Терапевтическая тактика // Укр. мед. альманах. — 2006. — Т. 11 № 3. — С. 160—162.
4. Семёнова И. А., Дима Ю. З., Тимошук Е. Н. Современные подходы к терапии пограничных психических расстройств // Укр. вісн. психоневрол. — 2006. — № 3, Т. 14. — С. 66—69.
5. Семёнова И. А., Макаренко С. Н. Терапевтическая тактика психической патологии у детей с хронической тонзилитогенной интоксикацией // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — 2005. — Вип. 14, кн. 2. — С. 332—337.

І. О. СЕМЕНОВА<sup>1</sup>, В. І. ШЕВЕЛЕВА<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Національний науковий центр радіаційної медицини, Київ

## Фармакотерапія граничних психічних розладів у дітей

**Мета** — дослідити клінічну ефективність препарату Алора в лікуванні дітей та підлітків з психопатологічними станами граничного рівня.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням перебували 66 дітей віком від 3 до 16 років з психопатологією граничного рівня. 38 дітей становили дослідну групу. Їм проводили терапію препаратом Алора. 28 дітей склали контрольну групу. Діти контрольної групи віком від 3 до 12 років приймали гліцин і гідроксизин, а віком від 12 до 16 років — гліцин та гідазепам. Усі препарати призначали у вікових дозах. Усім дітям проводили загальноклінічне, психопатологічне та експериментально-психологічне дослідження. Ступінь клінічних виявів оцінювали за 3-бальною шкалою.

**Результати.** Доведено, що препарат Алора має виражений анксиолітичний та антидепресивний ефект, відновлює порушений цикл сон—безсоння, забезпечує стійку редукцію тривожно-депресивних симптомів. Найбільшою мірою зменшилися тривожно-депресивні розлади (на 78 та 70 % відповідно) і м'язова напруженість (на 74 %) при генералізованому тривожному розладі дитячого віку. Ознаки стійкого емоційного фону спостерігали вже наприкінці першого тижня терапії препаратом Алора, вони досягли максимуму до початку четвертого тижня. Ступінь редукції астеничних симптомів у дослідній групі був вищим, ніж у контрольній, на 21—29 %.

**Висновки.** Рослинний монопрепарат Алора має анксиолітичний, седативний, антидепресивний ефект, відновлює порушений сон і має значно кращу переносимість порівняно із синтетичними препаратами, що дозволяє застосовувати його в дитячій психіатричній практиці.

**Ключові слова:** терапія, Алора, граничний рівень психопатологічних симптомів, дослідження, дитячий вік.

I. O. SEMENOVA<sup>1</sup>, V. I. SHEVELEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

<sup>2</sup>National Science Centre of Radiation Medicine, Kyiv

## Pharmacotherapy of borderline mental disorders in children

**Objective** — to explore the clinical efficacy of the preparation Alora in the therapy of children with psychopathology of borderline disorders.

**Methods and subjects.** 66 children aged 3 to 16 years with borderline psychopathology were observed. 38 children of this group constituted the studied group. They underwent Alora therapy. 28 children constituted the control group. Out of them the children aged from 3 to 12 took glycine and hydroksizin; children aged from 12 to 16 took glycine and hydazepam. All medications were administered in appropriate age dose for patients. General clinical, psychopathological, experimental and psychological examinations were carried out for all children. The degree of clinical symptoms was measured using a three-grade scale.

**Results.** It has been proved that preparation Alora demonstrated anxiolytic and antidepressant effect, restored distributed sleep-wake cycle, provided with a persistent reduction of the symptoms of anxiety-depressive case. The highest reduction was observed for anxious-depressive disorders (by 78 % and 70 %, respectively) and muscle tension (by 74 %) at generalized anxiety disorder during childhood age. Signs of sustained emotional background were observed by the end of the first week of the Alora therapy, reaching maximum till the beginning of the fourth week. The degree of reduction of astenic symptoms was higher than in the control group by 21—29 %.

**Conclusions.** Phytopreparation Alora has anxiolytic, sedative, antidepressant effect; it restores the disturbed sleep and has no toxic side effects compared to synthetic medication. This allows to use it in children's psychiatric practice.

**Key words:** Alora therapy, borderline psychopathology symptoms, child age. □

## Швидке зниження артеріального тиску в пацієнтів з гострим внутрішньомозковим крововиливом

Anderson C. S., Heeley E., Huang Y. et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage // *New Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368 (25). — P. 2355—2365.

Frontera J. A. Blood pressure in intracerebral hemorrhage — how low should we go // *New England J. Med.* — 2013. — Vol. 368 (25). — P. 2426—2427.

Геморагічний інсульт з формуванням внутрішньомозкової гематоми — один з найбільш інвалідизувальних типів інсульту. Протягом першого місяця після судинної катастрофи рівень смертності становить 40%. Лише 12—39% пацієнтів залишаються функціонально незалежними. Результати останніх пілотних досліджень (INTERACT та ATACH) продемонстрували безпечність інтенсивного зниження систолічного артеріального тиску (САТ) у хворих з внутрішньомозковим крововиливом (ВМК), однак оптимальний рівень цільового артеріального тиску (АТ) та вплив гіпотензивної терапії на наслідки захворювання залишаються сумнівними та недостатньо вивченими.

C. S. Anderson та співавт. висвітлили результати рандомізованого мультицентрового дослідження INTERACT-2 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage — Інтенсивне зниження АТ у гострий період ВМК). У дослідження залучили 2794 пацієнтів з гострим спонтанним ВМК та підвищеним САТ, госпіталізованих у перші 6 год від розвитку інсульту. Пацієнтів рандомізовано на дві групи: групу стандартної терапії з цільовим зниженням САТ до рівня < 180 мм рт. ст. та групу інтенсивного зниження АТ протягом 1 год з моменту госпіталізації з цільовим рівнем САТ < 140 мм рт. ст. Гіпотензивні препарати застосовували в гострий період лише внутрішньовенно (урапідил, нікардипін, німодипін, лабеталол, нітроглицерин, фуросемід, нітропрурид, гідралазин та ін. на вибір лікаря). Досліджували функціональні наслідки через 3 міс та летальність хворих з геморагічним інсультом.

Результати дослідження продемонстрували, що інтенсивніше зниження САТ порівняно зі стандартною тактикою лікування супроводжувалося тенденцією до зменшення основного комбінованого показника смертності та частоти розвитку тяжкої інвалідності (3—6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна) на 13% (відношення шансів (ВШ) — 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) — 0,75—1,01;  $p = 0,06$ ). Статистично значущої різниці щодо частоти летальних наслідків або розвитку не смертельних тяжких побічних подій між групами не зафіксовано (11,9 проти 12,0% та 23,3 проти 23,6%, відповідно).

Редактор журналу «The New England Journal of Medicine» J. A. Frontera, яка надала коротке резюме обговорення статті в цьому ж номері видання, зазначає, що причини поліпшення функціональних наслідків за інтенсивнішого зниження САТ залишаються невідомими. Різниці щодо приросту гематоми між двома групами не зафіксовано ( $p = 0,27$ ). На думку J. A. Frontera, підвищений САТ може мати інші системні ефекти на організм, які впливають на функціональний наслідок. Не виключено, що у хворих з порушеною авторегуляцією високий САТ призводить до підвищення церебрального об'єму крові та, відповідно, до зростання внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). Недоліками цього дослідження є те, що: 1) дві третини хворих були китайцями (не виключено етнічні особливості азіатської популяції); 2) найчастіше як гіпотензивний препарат лікарі застосовували урапідил, який призначають у країнах Азії та Європи, однак у США його не використовують; 3) у 72% пацієнтів виявляли артеріальну гіпертензію. Переважали глибинні гематоми, малі за об'ємом (у середньому — 11 мл), — у 84% хворих з інсультом, що також могло вплинути на загальні результати; 4) відсутність абсолютних показників ВЧТ чи церебральної перфузії у пацієнтів, хоча 62% хворих отримували манітол, що свідчить опосередковано про наявність у них підвищеного ВЧТ чи нейровізуалізаційних ознак набряку мозку (пацієнти з високим ВЧТ — окрема категорія хворих, яким АТ необхідно знижувати дуже обережно, оскільки це може погіршувати центральний перфузійний тиск і посилювати ушкодження тканини перигематоми).

Нині триває дослідження ATACH-II (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage), яке є доповненням до INTERACT-2. Розподіл хворих на групи, первинні та вторинні кінцеві точки в дослідженнях ідентичні, однак у дослідженні ATACH-II застосовували єдиний гіпотензивний препарат — нікардипін. Результати очікують у 2016 р. На підставі даних дослідження INTERACT-2, можна стверджувати, що за відсутності ознак підвищеного ВЧТ безпечно та доцільно у хворих з ВМК знижувати САТ до цільового рівня 140 мм рт. ст. та нижче.

## Пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія та ризик розвитку ішемічного інсульту

Kamel H., Elkind M. S.V., Bhave P. D. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44. — P. 1550—1554.

Близько третини ішемічних інсультів залишаються криптогенними через неспроможність діагностичних методів виявити причину церебральної судинної події. Раніше вважали, що пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія (ПСВТ) — це патологія, яку найчастіше реєструють серед молодих та практично здорових пацієнтів. Однак останні популяційні дослідження засвідчили, що ПСВТ уражає переважно пацієнтів похилого віку з первинним ураженням серцево-судинної системи.

Американські вчені на чолі з Н. Kamel ідентифікували ПСВТ як новий потенційний чинник ризику розвитку інсульту. Науковці ретроспективно проаналізували дані всіх пацієнтів, які зверталися самостійно до лікаря або були госпіталізовані в ургентному порядку в госпіталі штату Каліфорнія у 2009 р. Серед 4 806 830 пацієнтів ПСВТ виявлено у 14 121 (0,29%), ішемічний інсульт, який розвинувся на 18-ту—157-му добу після попереднього візиту до лікаря, — у 14 402 (0,30%). Кумулятивна частота інсульту у хворих з попередньо діагностованою ПСВТ становила 0,94% (95% ДІ 0,76—1,16%) та була значно вищою порівняно з пацієнтами без ПСВТ — 0,21% (95% ДІ 0,21—0,22%). У моделях

пропорційних ризиків за Коксом з поправкою на потенційні демографічні показники та можливі фактори ризику дослідниками було показано, що ПСВТ незалежним чином асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інсульту серед пацієнтів віком понад 65 років (скориговане ВШ 2,48; 95% ДІ 1,96—3,13) порівняно з пацієнтами віком менш ніж 65 років (скориговане ВШ 0,53; 95% ДІ 0,23—1,25). Кардіологами виявлено, що причини розвитку ПСВТ змінюються з віком. Якщо у молодих осіб основний механізм розвитку ПСВТ — ріентрі внаслідок анатомічних особливостей (наявність додаткових шляхів проведення через особливості ембріогенезу), то у хворих похилого віку — ектопічні автоматизми та механізми мікроріентрі внаслідок вікових змін в атріовентрикулярному вузлі, функціональної гетерогенності міокарда передсердя як результат його ушкодження, що зумовлює підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту (ймовірно, через ті самі механізми, що і при фібриляції передсердь). Установлення механізмів розвитку — предмет майбутніх наукових досліджень з детальним обстеженням (трансезофагеальна ехокардіографія) та визначенням специфічних біомаркерів.

## Ожиріння та порушене когнітивне функціонування в людей похилого віку: популяційне крос-секційне дослідження (NEDICES)

Benito-Leon J., Mitchell A. J., Hernandez-Gallego J., Bermejo-Pareja F. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES) // *Eur. J. Neurol*. — 2013. — Vol. 20. — P. 899—906.

Надлишкова маса тіла та ожиріння — це не лише значний психологічний несприятливий чинник, а й підвищений ризик розвитку хронічних захворювань — остеоартрозу, цукрового діабету та деменції. Частка пацієнтів похилого та старечого віку з ожирінням в Іспанії становить 31,5% серед чоловіків та 40,8% серед жінок. Когнітивні функції пацієнтів похилого віку в літературі висвітлено недостатньо.

Когнітивні функції вивчено у 1949 пацієнтів (850 — з надлишковою масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) — 25,0—29,9 кг/м<sup>2</sup>), 592 — з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>), 507 осіб з групи контролю (ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>)) віком понад 65 років, які проживають у центральних районах Іспанії. Застосовували тести для визначення швидкості мови та психомоторних реакцій, коротко- та довгострокової пам'яті,

опитувальник Mini-Mental State Examination з 37 підпунктами (37-MMSE). Регресійний аналіз з коригуванням результатів щодо віку, статі, освіти, прийому медикаментів, які можуть впливати на когнітивні здібності, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, деменції, куріння та прийому алкоголю виявив, що пацієнти з надлишковою масою тіла та ожирінням характеризуються статистично значущим погіршенням когнітивних функцій порівняно з групою контролю. Якщо серед пацієнтів з надлишковою масою тіла найнижчі показники отримано у 4 з 11 нейропсихологічних тестах, то у хворих з ожирінням — у 6 з 11. Можливо, надлишкова маса тіла призводить до появи мікроангіопатій унаслідок цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ураження білої речовини головного мозку, збільшення рівня лептину в крові.

## Автоімунні захворювання в людей з розсіяним склерозом та їхніх родичів: систематичний огляд і метааналіз

Dobson R., Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 260. — P. 1272—1285.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне, переважно прогресивне захворювання центральної нервової системи, в основі розвитку якого лежать автоімунні реакції у відповідь на проникнення в організм невідомого антигена. Як і інші автоімунні захворювання, РС розвивається за умов впливу певного чинника навколишнього середовища в осіб з генетичною схильністю.

Англійські вчені R. Dobson та G. Giovannoni провели систематичний огляд досліджень за 1980—2013 рр., в яких вивчали взаємозв'язок між РС та іншими автоімунними захворюваннями (захворювання щитоподібною залозою (ЩЗ), цукровий діабет, запальні захворювання кишечника, псоріаз, ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак). Пошук статей здійснювали з використанням електронних баз Pub Med та Web of Science. Результати аналізу продемонстрували збільшення частки автоімунних захворювань ЩЗ серед пацієнтів з РС (ВШ 1,66;  $p < 0,00001$ ) та їхніх найближчих родичів (ВШ 2,38;  $p < 0,00001$ ). Схожі асоціації виявлено для хворих на РС з підвищеним ризиком розвитку в них автоімунних запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт) (ВШ 1,56;  $p < 0,0001$ ) та псоріазу (ВШ 1,31;  $p < 0,0001$ ), тоді як серед родичів цих пацієнтів подібного зв'язку не було. Поширеність ревматоїдного артриту чи системного червоного вовчака не була достовірно вищою серед пацієнтів з РС. Дослідження щодо цукрового діабету були вкрай гетерогенними та неоднорідними, що не дало змогу науковцям зробити точні висновки.

Автори статті рекомендують звертати увагу на можливі вияви дисфункції ЩЗ у хворих на РС та їхніх найближчих родичів. Симптоматика цієї супутньої патології часто може бути неспецифічною, зі «стертими» клінічними виявами, повільно прогресувати. Дослідження антитіл до клітин ЩЗ не можна застосовувати як рутинну методику у хворих на РС, оскільки, як демонструють останні дослідження, антитіла до клітин ЩЗ можуть бути наявними у здорових осіб (у середньому — у 12% пацієнтів) з нормальною функцією ЩЗ.

Автори статті рекомендують звертати увагу на можливі вияви дисфункції ЩЗ у хворих на РС та їхніх найближчих родичів. Симптоматика цієї супутньої патології часто може бути неспецифічною, зі «стертими» клінічними виявами, повільно прогресувати. Дослідження антитіл до клітин ЩЗ не можна застосовувати як рутинну методику у хворих на РС, оскільки, як демонструють останні дослідження, антитіла до клітин ЩЗ можуть бути наявними у здорових осіб (у середньому — у 12% пацієнтів) з нормальною функцією ЩЗ.

## Взаємозв'язок між розсіяним склерозом і хронічним періодонтитом та курінням

Sheu J. -J., Lin H. -C. Association between multiple sclerosis and chronic periodontitis: a population-based pilot study // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 1053—1059.

Ramagopalan S. V., Lee J. D., Yee I. M. et al. Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 260. — P. 1778—1781.

Незважаючи на тривалу історію вивчення РС, причини його виникнення досі не відомі. Згідно із сучасною мультифакторною етіологією РС у розвитку захворювання певну роль відіграють генетична схильність і невідомий чинник навколишнього середовища (інфекційні агенти, географічна широта, недостатність вітаміну D, куріння).

Періодонтит — одна з найпоширеніших хронічних інфекцій у світі. Останнім часом установлено, що герпесвіруси відіграють потенційну роль у розвитку цього захворювання. Китайські науковці на підставі обстеження 316 пацієнтів з РС та 1580 хворих з групи контролю, порівнянних за віком та співвідношенням статей, виявили наявність взаємозв'язку між періодонтитом та РС. Частота хронічного періодонтиту становила 25,6 та 15,4% відповідно ( $p < 0,001$ ). Зазначена асоціація була характерна лише для пацієнтів жіночої статі.

Серед пацієнтів чоловічої статі з РС взаємозв'язок виявлено для куріння (як активного, так і пасивного). Канадське обстеження 3157 хворих на РС з та 756 осіб групи контролю виявило, що РС був більш поширеним серед пацієнтів чоловічої статі, які курили (ВШ 1,32; 95% ДІ 1,10—1,6;  $p = 0,003$ ). Як імовірні причини впливу куріння на появу підвищеної схильності до розвитку РС вчені назвали оксид азоту, який входить до складу тютюнового диму, спричиняє демієлінізацію та загибель нейронів. Тканинні моделі демонструють негативний вплив куріння на імунну систему людини (активність Т- і В-лімфоцитів, природних кілерів). Куріння підвищує ризик розвитку інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів, а віруси, ймовірно, запускають каскад патологічних реакцій. Вчені не виявили негативного впливу куріння під час вагітності жінки на розвиток у її дитини в майбутньому РС.

## Тимектомія: роль у лікуванні міастенії

Spillane J., Hayward M., Hirsch N. P. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis // J. Neurol. — 2013. — Vol. 260. — P. 1798—1801.

Тимектомію для лікування міастенії вперше застосували А. Віблоск та співавт. у 1939 р. На сьогодні в Європі та Америці рандомізованих досліджень щодо ефективності цієї процедури та наслідків оперативного втручання у віддалений період не проводили.

Заслужують на увагу результати ретроспективного нерандомізованого дослідження, проведеного групою англійських учених на чолі з J. Spillane. Протягом 1999—2011 рр. у Національному госпіталі неврології та нейрохірургії Лондона 89 хворим з міастенією (II—III стадії за шкалою MGFA) було проведено видалення вилочкової залози через трансстернальний доступ. До операції 73 % пацієнтів отримували лікування преднізолоном (у середньому 28 мг), з них 21 % було додатково призначено азатіоприн, метотрексат чи мікофенолат, 27 % пацієнтів імуномодуляторну терапію регулярно не отримували. Гістологічно лише у 24 % випадків було виявлено тимому, у 48 % — гіперплазію, у 9 % — атрофію, у 19 % — нормальну структуру тимусу. Клінічні наслідки за період спостереження у цілому були сприятливими: у 34 % хворих —

повна стійка ремісія, у 33 % — фармакологічна ремісія, у 12 % — мінімальні вияви, у 13 % — поліпшення стану. Помер 1 % хворих. Відсутність змін — у 2 %, загострення захворювання — у 1 %. Втрачений зв'язок з 4 % хворих. Дозу кортикостероїдів, які приймали пацієнти після операції, зменшували поступово. При аналізі гістологічної структури залози та клінічних наслідків захворювання виявлено, що хворі з гіперплазією вилочкової залози мали значно кращі клінічні наслідки порівняно з рештою пацієнтів. Хворі з тимомою мали гірші результати хірургічного втручання порівняно з пацієнтами без тимому, однак тимектомія залишається методом лікування пацієнтів зі злоякісною пухлиною вилочкової залози через ризик прогресування росту та метастатичного поширення новоутворення. Отже, шанси на повну ремісію зростають з часом після операції та є вищими для пацієнтів з гіперпластичною перебудовою паренхіми вилочкової залози. Оперативне лікування та післяопераційну допомогу слід надавати у спеціалізованих реанімаційних відділеннях для зменшення частоти ускладнень.

Підготувала К. В. Антоненко

## 21-й Світовий неврологічний конгрес (21—26 вересня 2013 року, Відень, Австрія)

**21-й** Світовий конгрес з неврології відбувся у Відні 21—26 вересня 2013 р. під гаслом «Неврологія в епоху глобалізації». У його роботі взяли участь 6300 учасників із 135 країн. На церемонії відкриття урочисті промови виголосили президент конгресу професор E. Auff, президент Світової неврологічної федерації професор V. Natchinski, президент Європейської федерації неврологічних товариств професор R. Hughes, радник з охорони здоров'я Відня S. Wehsely, президент Австрії H. Fisher (відеозвернення).

Професор E. Auff (Австрія) наголосив на тому, що перевагами глобалізації в системі охорони здоров'я є підвищення конкуренції на ринку медичних послуг, що сприяє підвищенню якості медичних продуктів та обслуговування пацієнтів, швидке розповсюдження нових знань та досвіду між медичними працівниками. У 2002 р. лише 71 % неврологів мали доступ до інтернету, на сьогоднішній день — 95 %. Телемедицина і форуми сприяють обміну медичною інформацією, думками щодо наукових досліджень, які плануються. Дедалі більше досліджень є мультицентровими, що дає змогу зменшити статистичну похибку та отримати вірогідні результати.

A. Massaro (Бразилія) прочитав цікаву лекцію, присвячену проблемам старіння людського організму. Останні дослідження на молекулярному рівні свідчать, що ген p53, відомий ключовий пухлинний супресор, відіграє суттєву роль як регулятор старіння людини. Його дія реалізується переважно через вплив на самооновлення стовбурових клітин організму (T. Sperka, 2012). З віком відбувається атрофія головного мозку, знижуються когнітивні функції (найбільше страждає фронтостріальна система), має місце дегенерація форніксу. Приблизно 35 % осіб віком понад 70 років та більшість похилих осіб віком понад 85 років мають проблеми з ходьбою. З віком зменшується кількість транспорту дофаміну.

Професор P. Sandercock (Велика Британія) у своїй доповіді наголосив на тому, що єдиний доведений ефективний метод профілактики тромбозів глибоких вен після ішемічного та геморагічного інсульту — це пневматична переривчаста компресія. Результати дослідження CLOTS 3, опубліковані у серпневому номері журналу Lancet за 2013 р., свідчать про те, що застосування цього методу сприяє зменшенню кількості проксимальних тром-

бозів глибоких вен після інсульту з 12,1 до 8,5 %, тобто дає змогу запобігти 36 випадкам тромбозу глибоких вен на 1000 пацієнтів ( $p = 0,001$ ) без значних побічних ефектів порівняно з групою контролю. Попередні дослідження показали, що ефект від застосування гепарину нівелюється кількістю інтра- та екстракраніальних кровотеч (F. A. Lederle та співавт., 2011; A. K. Kakkar та співавт., 2011). Застосування ацетилсаліцилової кислоти дає незначний ефект, а застосування компресійних панчіх взагалі неефективне.

Професор H. Mattle (Швейцарія) розповів про патологічні стани, які за клінічними виявами можуть імітувати клініку інсульту. До основних станів (5 «S») відносять: судоми (seizure), синкопальні стани (syncope), септичний стан (sepsis), субдуральну гематому (subdural haematoma), соматичне тло (somatization).

Професор D. Howells (Австралія) у своїй доповіді висвітлює дані щодо біомаркерів ішемічного інсульту. На жаль, досі немає єдиного біомаркера для точної діагностики інсульту та прогнозування його наслідків. Визначення вмісту тропоніну в крові (підвищення його рівня понад 0,04 нг/мл) дає змогу встановити в кардіології діагноз «інфаркт міокарда» (чутливість методу — 90 %). Лектор навів дані останніх метааналізів щодо визначення в крові різних молекул: для прогнозування несприятливих наслідків після інсульту (глутамат, С-реактивний білок, S-100 β-білок) (W. Whiteley та співавт., 2012), Е-селектин, адипсин та загальний адипонектин (дослідження PRIME) (C. Prugger та співавт., 2013), диференційної діагностики ішемічного та геморагічного інсульту (гліальний фібрилярний кислий білок), оцінки прогресивного перебігу інсульту (глутамат), внутрішньогоспітальної смертності (D-димер), несприятливих наслідків інсульту через 3 міс після судинної події (високий рівень фібриногену в крові) (N. Hasan та співавт., 2012). Тривають роботи з визначення точних біомаркерів та їх рівня в сироватці крові. За словами лектора, вчені вже наблизилися до розкриття цієї проблеми в неврології, однак ще залишається багато питань та неточностей.

Проблемі застосування стовбурових клітин для поліпшення наслідків ішемічного інсульту була присвячена доповідь професора C. Gerloff (Німеччина). Тривають 23 рандомізовані дослідження в цьому напрямі. Попередні два дослідження продемонстрували безпечність методу (J. S. Lee та співавт.,

2010; D. Kondziolka та співавт., 2005), однак його ефективність ще не доведено. На думку лектора, стимулювання нейропластичності — перспективний напрям у неврології. Однак добрий ефект від застосування гранулоцит-колонієстимулювального фактора, еритропоетину і цитиколіну, отриманий на тваринних моделях та *ex vivo*, не був підтверджений у людини. Ймовірно, через недооцінення взаємозв'язку з рекомбінантним активатором плазміногену під час застосування у пацієнтів, які отримували тромболітичну терапію. Тривають рандомізовані клінічні дослідження застосування транскраніальної електричної стимуляції головного мозку для стимулювання нейропластичності (проведено пре-клінічні дослідження, а також дослідження I—II фази, результати яких є обнадійливими).

Професор W. Наске (Німеччина) прочитав лекцію, присвячену тромболітичному та реканалізаційному лікуванню ішемічного інсульту. Мета будь-якого лікування — поліпшення клінічних наслідків. Тромболітичне лікування залишається єдиним доведеним методом лікування гострого ішемічного інсульту впродовж 4,5-годинного терапевтичного вікна (ECASS 3). Відомо, що чим раніше розпочати лікування, тим кращими будуть клінічні наслідки. Тракування результатів дослідження IST3 можуть бути різними, однак, за твердженням доповідача, основні висновки, які було отримано, свідчили про безпечність застосування тромболізу в пацієнтів віком понад 80 років та неможливість застосування *rt-PA* у період 4,5—6,0 год. Результати 3 досліджень (SYNTHESIS, IMS III, MR RESCUE) щодо застосування ендovasкулярного лікування ішемічного інсульту в гострий період представлено у в лютому 2013 р. у Гонолулу та опубліковано у *New England Journal of Medicine* (№ 368 (10) за 2013 р.). Вони продемонстрували «погані дні для тромбектомії» (*Doomsday for Thrombectomy*), що частково можна пояснити великим терапевтичним вікном (до 8 год), старим обладнанням та непродуманим дизайном дослідження. Нині триває залучення пацієнтів з атеротромботичним підтипом інсульту до дослідження наслідків цереброваскулярної події на 90-ту добу. Хворих розподілили на дві групи (застосування як ізольованого внутрішньовенного тромболізу, так і його комбінації з механічною тромбектомією з терапевтичним вікном максимум 6 год від початку симптомів).

Лікуванню хворих із синдромом Гійєна — Барре було присвячено доповідь P. van Doorn (Нідерланди). Внутрішньовенне застосування імуноглобуліну класу G та плазмаферез залишаються ефективними методами для лікування таких хворих. Досягненням останніх років стала розробка двох прогностичних моделей: EGRIS (прогнозування на момент госпіталізації необхідності штучної вентиляції легень) та mEGOS (прогнозування можливості самостійно активно пересуватися через 1 тиж). Триває пошук нових діагностичних критеріїв для прогнозування на-

слідків у хворих із синдромом Гійєна — Барре (планується обстеження більше ніж 1000 пацієнтів протягом щонайменше 1 року. Нині триває набір пацієнтів у IGOS-дослідження), вивчення ефективності повторного курсу застосування внутрішньовенно імуноглобуліну класу G (на 8-му добу терапії) у разі тяжкого перебігу синдрому Гійєна — Барре та оцінки за шкалою mEGOS 6—12 балів порівняно з групою контролю (дослідження SID-GBS) або із групою, в якій застосовують *Ecilizumab*.

Питання вибору медикаментозної терапії при лікуванні хронічної запальної демієлінізувальної полірадикулонейропатії висвітив професор E. Nobile-Orazio (Італія). Застосування внутрішньовенно імуноглобуліну класу G, плазмаферезу і кортикостероїдів (КС) однаково ефективно при лікуванні цієї патології. В численних дослідженнях було показано, що ефект від застосування внутрішньовенно імуноглобуліну класу G є значнішим у більшій кількості пацієнтів та спричиняє менше побічних ефектів порівняно з КС, хоча останні мають пролонгованіший ефект. Імуносупресанти (азатіоприн і метотрексат) та імуномодулятори (інтерферон  $\beta$ -1 $\alpha$ ) не продемонстрували достатньої ефективності у чотирьох рандомізованих дослідженнях. Їх слід застосовувати лише у пацієнтів, у яких немає ефекту від використання зазначеної терапії.

Питанню когнітивних судинних розладів була присвячена доповідь C. Chen (Сингапур). Когнітивні судинні розлади класифікують на когнітивні судинні розлади без деменції, судинну деменцію та когнітивні судинні розлади у поєднанні з деменціями (найчастіше — альцгеймерівського типу). Невизначеним залишається взаємозв'язок між даними нейровізуалізації (кількість та локалізація вогнищ, ступінь ураження білої речовини головного мозку, вираженість атрофічних змін у межах головного мозку) та вираженістю або ймовірністю розвитку після інсульту судинної деменції. Когнітивні постінсультні розлади є незалежними предикторами функціональної неспроможності після інсульту, летальних наслідків і повторних судинних подій. Доведеними підходами до лікування когнітивних післяінсультних розладів залишаються контроль артеріального тиску, рівня глюкози в крові, гіперхолестеринемії і гіпергомоцистеїнемії та когнітивний тренінг.

На питаннях діагностики розсіяного склерозу зосередив увагу професор L. Karros (Швейцарія). Атипові неврологічні симптоми (кіркова сліпота, втрата слуху, мігренозний біль, ураження черепних нервів, міоклонус/ригідність), а також системні вияви (лихоманка, запальні артрити, ретикулярне ліведо, глибокі венозні тромбози, периферійні нейропатії, увеїти/іридоцикліти) мають завжди спонукати лікаря до встановлення точного діагнозу.

Питанню прогресивного розсіяного склерозу було присвячено доповідь професора A. Thompson. Перспективними підходами до лікування визначе-

но застосування наталізумабу (ASCEND), окрелізумабу (ORATORIO), фінголімоду (INFORMS), лаквінімоду, інгібіторів розростання аксонів (антитіла Anti NOGO-A, Anti LINGO). Нещодавно опубліковані дані свідчать про те, що регулярне куріння асоціюється з тяжчим перебігом розсіяного склерозу та швидшим прогресуванням захворювання, припинення куріння — зі сповільненням активності хвороби (A. Manouchehrinia та співавт., 2013). Дослідження взаємозв'язку розсіяного склерозу з фізичним навантаженням вкрай суперечливі та неоднорідні.

Проблему зміни визначення хвороби Паркінсона висвітив професор W. Роewe. У 1817 р. англійський лікар Джеймс Паркінсон описав захворювання, основними виявами якого були загальна скутість і тремтіння, та назвав його *shaking palsy*. На сьогодні відомо багато немоторних вивів захворювання, значно розширилися наші знання щодо патогенезу захворювання та його діагностики. Тому захворювання має визначатися як трифаз-

ний процес. Фаза 1 (преклінічна стадія) — відсутність клінічних симптомів та ознак захворювання за наявності молекулярних (зниження рівня L-синуклеїну та DJ-1 у цереброспінальній рідині, мутації генів LRRK2, parkin, PINK1) та візуалізаційних (гіперехогенність чорної субстанції при проведенні транскраніальної сонографії; зменшення кількості переносників дофаміну, визначене за допомогою ПЕТ- та ОФЕКТ-досліджень) маркерів. Фаза 2 (премоторна стадія) — наявність ранніх немоторних ознак захворювання (зниження нюху в понад 90% пацієнтів, закрепи, порушення сну, тривога та/або депресія та багато інших симптомів). Фаза 3 — розвиток класичних моторних симптомів захворювання. Досі немає чітких критеріїв визначення захворювання на перших двох стадіях. Тривають дослідження в цьому напрямі.

Наступний світовий неврологічний конгрес відбудеться 31 жовтня — 5 листопада 2015 р. у м. Сантьяго (Чилі).

Підготувала К. В. Антоненко

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

# Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвяченої 110-річчю заснування кафедри неврології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (Київ, 19—20 вересня 2013 року)

О. Г. МОРОЗОВА, О. А. ЯРОШЕВСЬКИЙ, Я. В. ЛИПИНСЬКА  
Харківська медична академія післядипломної освіти

## Вегетативна дисфункція при міофасціальних больових синдромах шийно-плечової локалізації: особливості формування та перебігу

**Мета роботи** — виявити та систематизувати вегетативні розлади при міофасціальній дисфункції шийно-плечової локалізації на підставі вивчення взаємозв'язку їх клініко-неврологічних особливостей з біомеханічними порушеннями м'язово-скелетної системи.

**Матеріали і методи.** Під нашим спостереженням перебували 102 пацієнти (59 жінок та 43 чоловіки) віком від 18 до 40 років, які страждали на міофасціальну дисфункцію шийно-плечової локалізації та мали порушення діяльності вегетативної нервової системи. Застосовували клініко-неврологічний та вертеброневрологічний методи. Вивчали больовий та м'язово-тонічний синдроми. Проводили оцінку функцій вегетативної нервової системи, а також дослідження психоемоційного статусу. Контрольну групу становили 25 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

**Результати.** Виявлено два типи перебігу вегетативної дисфункції (перманентний (37,2%) та пароксизмальний (62,8%)) залежно від вираженості вегетативних, емоційних, больових та м'язово-тонічних розладів, які поєднувалися з біомеханічними порушеннями статури. Вираженість об'єктивних та суб'єктивних виявів за опитувальником вегетативних функцій А. М. Вейна (1998) при перманентному типі перебігу становила  $(31,7 \pm 4,1)$  та  $(22,9 \pm 3,2)$  бала відповідно ( $p < 0,01$ ), при пароксизмальному —  $(42,1 \pm 6,2)$  та  $(33,1 \pm 4,2)$  бала ( $p < 0,01$ ). Для пароксизмального типу перебігу характерні значніші порушення вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності м'язів.

Емоційні порушення характеризувалися більш вираженою тривожністю при пароксизмальному типі, а також астеною та середнім ступенем депресії.

У пацієнтів обох груп мали місце патологічні біомеханічні зміни та порушення статодинамічного стереотипу. Оцінка регіонарного постурального балансу м'язів виявила укорочення коротких м'язів голови (86,2%), драбинчастих м'язів (56,9%) і 12 (40%), груднинно-ключично-соскоподібних (52,5%) і 13 (43,3%), верхньої та середньої порцій трапецієподібного м'яза (69,3%), м'язів, які піднімають лопатку (82,1%), ромбоподібних м'язів (34,6%).

Больовий синдром мав ноцицептивний характер та вищий рівень інтенсивності за візуально-аналоговою шкалою ( $(78,3 \pm 8,4)$  мм) та шкалою Мак-Гілла ( $\sum NWC = 19 \pm 1,5$ ;  $\sum PRI = 33,98 \pm 2,3$ ) у пацієнтів з пароксизмальним типом перебігу вегетативної дисфункції.

М'язово-тонічний синдром, окрім вираженості (при перманентному типі відповідав 1—2 ступеню, при пароксизмальному — 2—3 ступеню вираженості), характеризувався наявністю переважно активних та латентних тригерних точок у наступних м'язах шийно-плечового регіону. При пароксизмальному типі кількість тригерних точок була більшою, а їхня активність — вищою. У разі локалізації тригерних точок у перікраніальних м'язах та іритації ними симпатичного сплетіння хребетної артерії виникали вегетосудинні пароксизми (28,9%), вегетативно-вестибулярні пароксизми та ліпотомії, асоційовані з міофасціальною дисфункцією груднинно-ключично-соскоподібних м'язів та подразненням *n. vagus* (26,2%), вегетативно-кардіальні, пов'язані з дисфункцією драбинчастих

(9,2%) та груднинно-ключично-соскоподібних (5,7%) м'язів, які подразнювали гілки верхнього шийного симпатичного вузла та внутрішнє сонне сплетіння відповідно. Мігренозноподібні вазомоторні головні болі та вегетативні тригемінальні цефалгії виникали внаслідок іритациї верхнього та нижнього шийних симпатичних вузлів міофасціально зміненими перікраніальними (11,2%) та груднинно-ключично-соскоподібними (8,1%) м'язами відповідно.

**Висновки.** Вегетативна дисфункція при міофасціальних больових синдромах шийно-плечової локалізації має два типи перебігу — перманентний та пароксизмальний і розвивається на тлі патологічних змін

статодинамічного біомеханічного патерну та постурального м'язового дисбалансу. Пароксизмальний тип перебігу вегетативної дисфункції порівняно з перманентним характеризується вираженішими порушеннями вегетативного гомеостазу та гомеокінезу, а також високим рівнем психоемоційних змін на тлі більшої інтенсивності больового та м'язово-тонічного синдромів. Характер та вираженість вегетативних пароксизмів залежать від топічного розташування, кількості і ступеня активності міофасціальних тригерних пунктів, розташованих у м'язах шийно-плечового регіону, що обумовлено їх анатомо-топографічною близькістю до вегетативних утворень.

---

**ПОВІДОМЛЕННЯ**

У тезах «Особливості формування та клінічного перебігу інвалідизувальних судинних захворювань головного мозку в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС», опублікованих у третьому числі «Українського неврологічного журналу» за 2013 р., повний авторський колектив складається із 4 осіб, а саме: Н. Ю. Чупровська, К. М. Логановський, В. О. Бузунов, Л. І. Краснікова.

*Редакція*

## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);

- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;

- таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);

- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) **трьома мовами:** українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним);

- пошту та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;

- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;

- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);

- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери та в лапках.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму струк-

туру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрації мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF або JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок (наприклад: 6. Дегтярєва І.І. Панкреатит.— К.: Здоров'я, 1992.— 168 с.); для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю (наприклад: 8. Васильєва Н.В. Стан окислювальної та захисної глутатіонової систем крові хворих у різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник.— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med.— 1998.— Vol. 91, N 2.— P. 71—92.).

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».

Усі 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.

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, journals@vitapol.com.ua.**

# Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно не-  
виключну ліцензію на використання наукової статті

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову  
статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському неврологічному журналі»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шля-  
хом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 5) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 6) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно  
до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(М.П. наукової установи,  
що засвідчує підпис Ліцензіара)