



ISSN 1998-4235 (Print), ISSN 2522-1183 (Online)

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

Український неврологічний журнал

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Мікроглія і розсіяний склероз

Ішемічний інсульт
на тлі хвороби малих судин

Ведення хворих
із менінгітом



www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

№ 3—4 // 2018

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

Cefavora Цефавора



краплі оральні
100 мл

Активні речовини:
Гінґо білоба, Омела біла,
Глід

Порушення
артеріального тиску
та системи
кровообігу, що
супроводжуються
головним болем.

Цефавора

Гомеопатичний препарат

Зберігає активність мозку

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефавора.

Склад: 100 г (=98 мл) препарату містять Ginkgo biloba Ø 1,3 г, Viscum album Ø 2,7 г, Crataegus Ø 7,5 г. Фармакотерапевтична група. Комплексний гомеопатичний препарат. Показання для застосування. Порушення артеріального тиску та системи кровообігу, що супроводжуються головним болем. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Через вміст алкоголю (20 %) препарат Цефавора не слід застосовувати пацієнтам, які страждають на алкоголізм. Дитячий вік до 6 років. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують внутрішньо. Завдяки приємному смаку препарат Цефавора можна приймати у нерозведеному вигляді. Дорослим та дітям віком від 12 років – по 20 - 30 крапель 3 - 4 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років – по 10 - 15 крапель 3 - 4 рази на добу. Побічні ефекти. Можливі розлади травлення, головний біль, алергічні реакції.

Р.п.: №UA/10843/01/01

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

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

Український неврологічний журнал

№ 3–4 (48–49)
2018

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване 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 № 11 до наказу Міністерства освіти і науки України
від 7 жовтня 2015 р. № 1021

Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних системах та спеціалізованих каталогах
Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory,
Journal Factor, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова»,
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2018

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

Ю. І. Головченко (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

В. В. Кузнєцов (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

І. А. Григорова (Харків)

С. П. Московко (Вінниця)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

О. А. М'яловицька (Київ)

J. M. M. C. Ferro (Португалія)

І. М. Карабань (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Дизайн та верстка

В. С. Мамчич

Друк

ТОВ «Друкарня „Рута“»

Засновники

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

Відповідальний секретар

О. М. Берник

м. Кам'янець- Подільський,

вул. Пархоменка, 1

(ДК № 4060 від 29.04.2011 р.)

Рекомендовано Вченою радою НМУ

імені О. О. Богомольця, Київ

Протокол № 1ВР від 30.08.2018 р.

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Ум. друк. арк. 11,39

Адреса редакції та видавця

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

Замовлення № 0318N

Наклад – 1000 прим.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Телефони редакції

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

Формат 60 × 84/8

E-mail: vitapol3@gmail.com,
vitapol@i.com.ua

Папір офсетний, друк офсетний

Підписано до друку 27.09.2018 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

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, 2018 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2018

Передплатний індекс 96474

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

ОГЛЯДИ

5 Подвійна роль мікроглії в патогенезі розсіяного склерозу

М. І. ЛІСЯНИЙ

Double role of microglia in pathogenesis of multiple sclerosis
N. I. LYSYANYI

11 Місце хронічної інфекції в патофізіології атеросклеротичних процесів у каротидних артеріях у хворих на цереброваскулярні захворювання

Н. С. ТУРЧИНА

The role of chronic infections in pathophysiology of the atherosclerotic process of the carotid arteries in the patients with cerebrovascular diseases
N. S. TURCHINA

17 Терморегуляція організму человека: норма и патология

В. І. БОБРОВА, С. М. НИКИФОРОВ, Л. А. ШЕВЧЕНКО

Thermoregulation of the human body: norm and pathology
V. I. BOBROVA, S. M. NIKIFOROV, L. A. SHEVCHENKO

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

26 Особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту на тлі хвороби малих судин

Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО, В. Ю. КРИЛОВА

Characteristics of the clinical course of ischemic stroke against the background small vessel disease
L. V. PANTELEENKO, V. Yu. KRYLOVA

32 Клініко-електроенцефалографічні особливості у хворих із повторним мозковим півкульовим ішемічним інсультом залежно від наслідку гострого періоду захворювання

Л. В. НОВИКОВА

Clinical and brain bioelectric features in patients with acute recurrent cerebral hemispheric ischemic stroke depending on acute disease period outcome
L. V. NOVIKOVA

39 Психоемоційний стан та вегетативна резистентність у хворих із хронічною ішемією мозку на тлі стенокардії напруження

Н. І. ІНГУЛА

Psycho-emotional status and vegetative resistance in patients with chronic cerebral ischemia on the background of angina pectoris
N. I. INHULA

46 Актиграфія для оцінки ефективності терапії у хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії

Н. П. ТКАЧУК, В. А. ГРИБ

Actigraphy as a marker for therapy efficacy in patients with restless legs syndrome against the background of diabetic polyneuropathy
N. P. TKACHUK, V. A. GRYB

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

52 Міотонічна дистрофія. Клінічний випадок

Т. А. ДОВБОНОС, Л. С. ТУРУК

Myotonic dystrophy. Clinical case

T. A. DOVBONOS, L. S. TURUK

57 Клінічний випадок розвитку ішемічного інсульту на тлі неспецифічного аортоартеріїту (хвороби Такаясу)

О. А. МЯЛОВИЦЬКА, С. Р. ПЕЛЕШОК, Т. В. БЕРНАЦЬКА, Я. Я. НЕБОР

Clinical case of ischemic stroke development associated with nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease)

O. A. MYALOVITSKA, S. R. PELESHOK, T. V. BERNATSKA, Y. Y. NEBOR

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

61 Ведення хворих із менінгітом

С. І. ГЕНИК, С. М. ГЕНИК, Я. І. ГЕНИК, В. А. ГРИБ, О. О. ДОРОШЕНКО, Л. Т. МАКСИМЧУК

Management of meningitis

S. I. GENYK, S. M. GENYK, Ya. I. GENYK, V. A. GRYB,

O. O. DOROSHENKO, L. T. MAKSYMCHUK

68 Скринінговий алгоритм «SVBI-pro» та його застосування в неврологічній практиці

Н. О. НЕКРАСОВА, І. А. ГРИГОРОВА, В. В. ТРЕТЯК

The usage of the scrining algorithm SVBI-pro in practical neurology

N. O. NEKRASOVA, I. A. GRYGOROVA, V. V. TRETyak

73 Питання Європейського іспиту

European Board Examination in Neurology

Variants of questions with answers

ДО УВАГИ АВТОРІВ

83 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



М. І. ЛІСЯНИЙ

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

Подвійна роль мікроглії в патогенезі розсіяного склерозу

Наведено сучасні дані літератури щодо імунозахисної, нейроцитотоксичної та нейропротекторної функції мікрогліальних клітин ЦНС. Проаналізовано гетерогенність цих клітин. Показано їх фізіологічну роль у здоровому організмі (захист від інфекційних збудників, контроль за діяльністю нейронів, фагоцитозом пошкоджених клітин мозку та агрегованих білків). Обговорено дані про нейротоксичну та демієлінізувальну дію активованих мікрогліальних клітин самостійно чи в кооперації з імунними клітинами при дегенеративних та аутоімунних захворюваннях ЦНС, зокрема при розсіяному склерозі. Наведено дані літератури про протизапальну та ремієлінізувальну дію мікроглії та гуморальних чинників, які сприяють її нейропротекторній функції. Зроблено висновок, що мікроглії притаманні, окрім імунозахисних, нейропротекторні та нейротоксичні функції, які виявляються при аутоімунній та дегенеративній патології ЦНС.

Ключові слова: мікрогліальні клітини, нервова система, розсіяний склероз, цитокіни, демієлінізація, ремієлінізація.

Мікроглія та її фенотипи

Мікрогліальні клітини центральної нервової системи (ЦНС) належать до вродженої резидентної імунної системи мозку, відповідають за фізіологічне функціонування нейронів, місцеву імунну відповідь на травму або інфекцію та відіграють важливу роль як у здоровому, так і в патологічно зміненому головному та спинному мозку. На частку мікроглії припадає до 10% від загальної чисельності гліальних клітин у головному мозку [63]. Мікроглія — це унікальний тип клітин ЦНС, який володіє широкою функціональною активністю. Це своєрідний гібрид між білими клітинами крові, котрі виконують імунні функції, та гліальними клітинами, роль яких полягає в захисті та підтримці нейронів у ЦНС. Імунологічна компетентність мікроглії відрізняється від такої периферичних лейкоцитів тим, що мікрогліальні імунні функції контролюються гальмівними чинниками нейронів [1, 56].

Ріо-Хортега відкрив та описав мікроглію як унікальний тип клітин у ЦНС з подовженими розгалу-

женими відростками від обох полюсів клітини. За умов гомеостазу ЦНС мікроглія контролює мікрооточення і виявляє відхилення в роботі нейронів та інших нервових клітин, ознаки травматичного або інфекційного пошкодження паренхіми мозку. Цей фенотип мікроглії називається «відпочиваючим», неактивним, має розгалужені рухливі відростки, хоча саме тіло клітини перебуває у фіксованому стані. Наявність такої структури дає змогу мікроглії постійно і швидко реорганізувати відростки для ефективного сканування мікросередовища, тоді як тіло клітини залишається нерухомим, щоб не порушувати локальні нейронні ланцюги [12, 41]. Через постійне активне «спостереження» термін «мікроглія, яка відпочиває» не відповідає її функції у здоровому організмі [20]. У здоровому дорослому мозку мікроглія здійснює модульований контроль за активністю нейронів, видаленням клітинного «сміття» і спостереження за функціонуванням синапсів [17, 26, 62]. Роль мікроглії як «спостерігача» та її реакції на патологічні ситуації є найхарактернішою її функцією. Після активації мікроглія зазнає значних морфологічних змін, зменшуються і зникають відростки, а самі клітини

© М. І. Лісяний, 2018

набувають амебоподібної форми [20, 28]. Також відбуваються радикальні зміни в активації генів і синтезі регуляторних молекул та рецепторів. Ці зміни надзвичайно гетерогенні, оскільки активована мікроглія може набувати різних фенотипових ознак.

Фенотипи спочатку класифікували подібно до макрофагів на M1 (класично активовані, прозапальні) і M2 (альтернативно активовані, протизапальні) [18]. M1-мікроглія синтезує прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), активні форми кисню або азоту (АФК/АФА) [11, 15]. Цей фенотип спостерігають при активації інтерфероном- γ або мікробними антигенами, наприклад, ліпополісахаридом (ЛПС) [33]. Прозапальні медіатори, які секретуються M1-мікроглією, потрібні для боротьби з інфекцією або ростом пухлини, але вони можуть бути причиною вторинного ушкодження нейронів. M2-мікрогліальні клітини спочатку були описані як активовані ІЛ-4, які спричиняли різні протизапальні реакції [33]. Ці клітини виявилися гетерогенними і були розподілені на M2a, M2b і M2c-типи [33]. Клітини M2a, які індукують ІЛ-4 і ІЛ-13, спричиняють пригнічення синтезу прозапальних медіаторів, а також посилюють експресію на мікроглії рецепторів-сміттярів, стимулюють синтез факторів, які забезпечують сигнали для відновлення нейронів, таких як інсуліноподібний фактор росту-1 і аргіназа-1 (АРГ-1), які вважають типовим маркером M2-клітин. Активація M2b мікроглії відбувається через толл-подібний рецептор TLR-4 за допомогою стимуляції деякими агентами, такими як ЛПС або ІЛ-1 β . M2b-клітини стимулюються ІЛ-10 і трансформіновим фактором росту β (ТФР- β) та продукують високу кількість ІЛ-10, ФНП- α , а також ІЛ-1 β і ІЛ-6, які є прозапальними цитокінами [33]. Останнім часом з'ясувалося, що розподіл на M1- та M2-клітини є спрощеним [43, 46].

Мікроглія чутлива до дії широкого спектра стимулів, зокрема до автоімунного пошкодження, інфекції, ішемії, токсичних впливів і травм [26, 32, 56, 61]. Вона розпізнає велику кількість молекулярних структур, таких як гліколіпіди, ліпопротеїни, нуклеотиди, пептиди [33, 44, 61], аномально синтезовані, модифіковані або агреговані білки (наприклад, А β). Запальні цитокіни і пошкоджені нейрони — найсильніші індуктори активації мікроглії [19, 32, 39, 47]. Залежно від стимулів мікроглія піддається різним активаційним фенотиповим змінам [18, 33, 35]: а) класичній активації M1-клітин, яка може асоціюватися з цитотоксичністю, б) альтернативній фагоцитарній/нейропротекторній активації M2-клітин [18, 33], в) регуляторній активації [1, 37].

Таким чином, активована мікроглія може мати різні фенотипові ознаки, які характеризуються експресією нових рецепторів та синтезом токсичних молекул і цитокінів.

Мікроглія та нейродегенерація

Мікроглія активується майже при всіх захворюваннях ЦНС [20, 27, 40], синтезуючи та виділяючи широкий спектр запальних медіаторів (ейкозаноїди, цитокіни [28, 39, 58], хемокіни, АФК, оксид азоту (NO), невеликі метаболіти, протеази (наприклад, α -антихімотрипсин і α -антитрипсин), запальні маркери (наприклад, амілоїд P та C-реактивний білок [31, 32, 39, 58]). Ці запальні медіатори регулюють вроджений імунний захист і значною мірою впливають на властивості олігодендроцитів, нейронів, змінюють синаптичну передачу [14, 53]. Крім того, мікроглія може індукувати ушкодження нейронів, особливо за умов сильної або тривалої стимуляції [31, 61]. Фактично, цитотоксична активація мікроглії супроводжується загибеллю і зменшенням кількості нейронів, зниженням когнітивних та поведінкових функцій мозку [7, 25, 26]. Критичні медіатори оксидативного стресу, нейрозапалення і нейродегенеративні зміни модифікуються окисно-відновним балансом в організмі та мікроглією [25, 38].

Оксидативний стрес, який виникає у разі зміни співвідношення між виробництвом і детоксифікацією АФК, додатково збільшує синтез запальних цитокінів, утворюючи зачароване коло [50], і впливає на підтримку клітинного гомеостазу та виживання клітин [51]. Фізіологічний рівень АФК при нормальному функціонуванні мікроглії потрібен для таких процесів, як нейрональна сигналізація, пам'ять і центральний гомеостаз [23], тоді як перевиробництво АФК спричиняє оксидативний стрес, що призводить до дисфункції нейронів і нейротоксичності. Активація фагоцитарної NADPH-оксидази (NOX2) у мікроглії, яка синтезує АФК, відіграє провідну роль у нейрозапальній та фагоцитарній дії, але також здатна спричинити загибель нейронів при деяких патологічних станах [23, 45].

Активована мікроглія може призвести до нейродегенерації та нейропротекції при багатьох захворюваннях ЦНС, особливо при розсіяному склерозі (РС). Основні механізми демієлінізації і дегенерації при цьому захворюванні залишаються недостатньо вивченими. Незалежно від форми РС, активація мікроглії є характерною ознакою хвороби. Хоча ранні патологічні клітинні події при РС неможливо розпізнати, показано, що вузлики мікроглії виявляються в нормальній непошкодженій білій речовині мозку, що може бути однією з ранніх подій у розвитку РС [13, 60]. Виявлено, що при цих «превентивних» ураженнях білої речовини експресується NADPH-оксидаза, а мікроглія в цих кластерах, імовірно, бере участь у виробництві токсичних АФК, які можуть спричинити ушкодження аксонів та нейронів [60]. За даними автопсій, на пізніх стадіях РС виявлено зв'язок між загальним запаленням, наявністю мікроглії/макрофагів і пошкодженням аксонів, особливо на прогресивній стадії хвороби, що вказує на те, що одне не працює без іншого [16].

Мікрогліальні клітини ушкоджують аксони при експериментальному автоімунному енцефаломієліті (ЕАЕ), який спричиняється розвитком автоімунної системної реакції до антигенів мозку. Показано, що інгібування активації мікроглії послаблює тяжкість ЕАЕ. Так, міноциклін і тетрациклін, пригнічуючи активацію мікроглії, різко гальмують розвиток і тяжкість ЕАЕ, спричиненого введенням щуром мієлінового глікопротеїну [44]. Аналогічні результати отримали інші автори [22]. Зокрема було показано, що при гальмуванні активності мікроглії затримувався початок ЕАЕ та знижувалася активність захворювання. Крім зменшення запалення в ЦНС, спричиненого зниженням активності нейроглії, перебіг ЕАЕ супроводжувався значно меншим аксональним пошкодженням [22]. Припускають, що мікроглія, активована факторами, які вивільняються з нейронів, котрі дегенерують, виділяє нейротоксичні молекули, які сприяють подальшій нейродегенерації, утворюючи зворотний зв'язок, а також залучає в патологічний процес моноцити крові [7, 43].

Надходження моноцитів/макрофагів із крові в ЦНС — це одна характерна ознака РС. Разом з мікроглією моноцити/макрофаги спричиняють демієлінізацію та руйнування аксонів. Зазвичай моноцити не надходять у ЦНС, але в патологічних умовах вони здатні подолати гематоенцефалічний бар'єр і мігрувати в зони пошкодження мозкової тканини [48]. Надходження моноцитів з крові в ділянку ушкодження мозку залежить від хемокінового рецептора 2 типу (CCR-2). На моделі автоімунної демієлінізації (ЕАЕ) виявлено, що інфільтрація ЦНС моноцитами корелює з прогресуванням захворювання до стадії паралічу. Коли мишам з ЕАЕ трансплантували моноцити периферичної крові або кісткового мозку тварин з дефіцитом CCR-2, то у них розвивався слабо виражений ЕАЕ з незначним функціональним дефіцитом [2]. Мікроглія експресує ліганд для CCR-2, моноцитарний хемоатрактантний пептид-1 (MCP-1/CCL-2). Експресія цього хемокіну була збільшена в мозку тварин з різними моделями демієлінізації, а також у мозку людини з РС [5, 54].

Виявлено, що синтезований мікроглією і астроцитами CCL-2 відповідає за напрямок міграції лейкоцитів у ділянки ушкодження аксонів. У мишей з дефіцитом CCR-2 хірургічне пошкодження аксонів не призводило до накопичення макрофагів і Т-клітин у місці травми [19, 62]. CCL-2 також може активувати мікроглію незалежно від рівня про- або протизапальних цитокінів [52]. Це може мати несприятливі наслідки при РС/ЕАЕ, оскільки залучення лейкоцитів і макрофагів у вогнище ушкодження, а також подальша активація мікроглії можуть спричинити ушкодження як аксонів, так і нейронів. Рівень синтезу мікроглією CCL-2 корелював з вираженістю рецидивів ЕАЕ, а CCL-2-блокувальні антитіла гальмували розвиток ЕАЕ [4]. Є дані про те, що

нейротоксична дія мікроглії може відбуватися без участі клітин крові. Так, на моделі індукованої токсинами демієлінізації у мишей показано, що периферичні моноцити крові, позбавлені CCR-2, нездатні проникати в ЦНС, але це не впливало на процеси демієлінізації або ремієлінізації [47, 48].

Отже, активовані мікрогліальні клітини здатні брати активну участь самостійно або разом з моноцитами та іншими імунними клітинами крові в процесах демієлінізації як у хворих з РС, так і у тварин з ЕАЕ. Залучення до цього процесу імунних клітин крові можна трактувати по-різному: це чинники, що обтяжують перебіг РС і призводять до розвитку загострення або первинно прогресивного перебігу захворювання, так само, як і чинники, котрі спричиняють нейропротекцію та ремієлінізацію, можливо за рахунок трансформації моноцитів у M2-фенотип, який володіє регенеративним потенціалом.

При РС можна виділити як мінімум три варіанти демієлінізації: 1) спричинену лише активованими клітинами мікроглії, 2) спричинену спільно мікроглією, імунними клітинами крові та аутоантитілами, 3) спричинену первинно системними автоімунними реакціями з наступною активацією мікроглії. Це свідчить про різноманіття виявів місцевих і системних імунних реакцій при РС, чим можна пояснити клінічні форми перебігу РС [13, 21, 48, 59]. Детальніше дослідження цих процесів з визначенням молекулярно-клітинних механізмів демієлінізації дасть змогу розробити нові препарати і методи лікування РС та прогнозування його наслідків.

Мікроглія і нейропротекція

Мікроглія як центральний учасник запалення в ЦНС впливає не лише на нейродегенеративний процес. За деяких обставин запальні функції мікроглії корисні для захисту від інфекції і можуть сприяти нейропротекції. Нейрозахисний потенціал мікроглії розглядають як «двосічний меч» у різних сценаріях [57]. Крім того, клітини мікроглії можуть набувати нейропротективного M2-фенотипу, який виділяє протизапальні цитокіни та фактори росту. Іноді прозапальні фактори, котрі секретуються мікроглією, сприяють регенерації і виживанню нейронів. Показано, що вивільнення ФНП- α з мікроглії культури клітин гіпокампа необхідне для захисту нейронів від ексайтотоксичності, тоді як відсутність мікроглії і наявність антитіл, котрі нейтралізують ФНП- α , значно збільшували загибель нейронів [35]. ФНП- α виконує репаративну функцію в умовах демієлінізації при РС. Показано, що у мишей, які не мали ФНП- α , після демієлінізації, спричиненої купризеном, котрий токсичний для олігодендроцитів, спостерігалася відтермінована ремієлінізація на відміну від мишей дикого типу [3]. Порушення в процесі ремієлінізації було зумовлене зменшенням проліферації клітин-попередників олігодендроцитів і кількості зрілих олігодендроцитів, здатних до мієлінізації [3]. Аналогічні результа-

ти отримано в дослідженні з ІЛ-1 β -дефіцитними мишами. Показано, що коли ІЛ-1 β -/-мишам давали купризон, ремієлінізація різко знижувалася порівняно з мишами дикого типу [34]. Це зменшення ремієлінізації було пов'язане з нездатністю до диференціації попередників олігодендроцитів у мієлінсинтезувальні зрілі олігодендроцити.

Як обговорювалося раніше, мікроглія здатна виділяти протизапальні цитокіни, такі як ФНП- β і ІЛ-10, які пригнічують прозапальні реакції. ІЛ-10 і ТФР- β чинять інгібувальну дію на синтез АФК/АФА, які можуть спричинити пошкодження нейронів [36]. На моделі ЕАЕ показано, що у мишей з дефіцитом ІЛ-10 розвивається тяжче захворювання порівняно з тваринами з нормальним синтезом цього цитокіну, що свідчить про важливу роль ІЛ-10 в обмеженні запалення у ЦНС [6]. Крім того, ІЛ-10 може забезпечити нейротрофічну підтримку пошкодженим нейронам. Він спричиняє синтез астроцитами нейротрофічних факторів [10, 36]. ТФР- β_1 також виявляє нейропротекторні механізми при ЕАЕ і РС. Він сприяє виживанню нейронів при індукованій каїновою кислотою ексайтотоксичності. Зареєстровано збільшення кількості ТФР- β_1 у мозку, індуковане введенням ЛПС перед ін'єкцією каїнової кислоти [9]. Цей захисний ефект попереднього введення ЛПС може бути скасований при блокуванні ТФР- β_1 специфічними антитілами [9]. Нейропротекторні функції прозапальних і протизапальних факторів, котрі виділяються з мікроглії, свідчать про складність мікрогліальних активацій, наявність різних фенотипів мікроглії, які можуть стимулюватися багатьма сигналами. Мікроглія також може продукувати різні нейротрофічні чинники, такі як нейротрофічний фактор моз-

ку (BDNF), нейротрофічний фактор лінії гліальних клітин (GDNF) і фактор росту нервів (NGF) які розглядають як нейропротективні [10, 35].

Висновки

Чинники, які синтезуються активованими мікрогліальними клітинами, можуть сприяти нейродегенерації або нейропротекції при різній патології ЦНС, зокрема при РС, що вказує на подвійну роль мікроглії. Зазвичай прозапальні цитокіни і реактивні форми кисню/азоту спричиняють демієлінізацію і пошкодження нейронів, а хемокіновий ліганд 2 (CCL-2) залучає у вогнище ушкодження імунні клітини, які можуть зумовити подальшу демієлінізацію та пошкодження нейронів. Крім того, посилення експресії МНС II-антигенів на мікроглії сприяє ефективному представленню аутоантигенів дендритним клітинам і може призвести до активації специфічних Т-клітин. З іншого боку, нейропротекторні чинники, які синтезуються мікроглією, гальмують прозапальні реакції, стимулюють ремієлінізацію та активують її фагоцитарну активність, що дає змогу очищати мозок від мертвих клітин, мієлінових фрагментів, агрегованих білків тощо. Це підтверджує складність мікрогліальної активації, а також вказує на наявність певних фенотипів мікроглії, які можуть стимулюватися різними сигналами. У процесах демієлінізації і ремієлінізації при РС активовані мікрогліальні клітини можуть брати участь самостійно або разом з моноцитами та іншими імунними клітинами крові, що свідчить про наявність декількох варіантів цих процесів як у хворих з РС, так і у тварин з ЕАЕ, різних виявів місцевих і системних імунних реакцій при РС, чим можна пояснити причини та існування різних клінічних форм РС.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Лисяний Н.И. Иммуная система головного мозга — К., 1996. — 242 с.
2. Ajami B., Bennett J. L., Krieger C., McNagny K. M., Rossi F. M. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool // *Nat. Neurosci.* — 2011. — Vol. 14. — P. 1142—1149.
3. Arnett H. A., Mason J., Marino M., Suzuki K., Matsushima G. K., Ting J. P. TNF α promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination // *Nat. Neurosci.* — 2001. — Vol. 4. — P. 1116—1122.
4. Babcock A. A., Kuziel W. A., Rivest S., Owens T. Chemokine expression by glial cells directs leukocytes to sites of axonal injury in the CNS // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 7922—7930.
5. Berman J. W., Guida M. P., Warren J., Amat J., Brosnan C. F. Localization of monocyte chemoattractant peptide-1 expression in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis and trauma in the rat // *J. Immunol.* — 1996. — Vol. 156. — P. 3017—3023.
6. Bettelli E., Das M. P., Howard E. D. et al. IL-10 is critical in the regulation of autoimmune encephalomyelitis as demonstrated by studies of IL-10- and IL-4-deficient and transgenic mice // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 161. — P. 3299—3306.
7. Block M. L., Zecca L., Hong J. S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // *Neurosci.* — 2007. — Vol. 8. — P. 57—69. doi: 10.1038/nrn2038.
8. Block M. L., Hong J. S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism // *Prog. Neurobiol.* — 2005. — Vol. 76. — P. 77—98.
9. Boche D., Cunningham C., Gaudie J., Perry V. H. Transforming growth factor- β 1-mediated neuroprotection against excitotoxic injury in vivo // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1174—1182.
10. Brodie C. Differential effects of Th1 and Th2 derived cytokines on NGF synthesis by mouse astrocytes // *FEBS Lett.* — 1996. — Vol. 394. — P. 117—120.
11. Colton C. A., Gilbert D. L. Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia // *FEBS Lett.* — 1987. — Vol. 223. — P. 284—288.
12. Davalos D., Grutzendler J., Yang G. et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo // *Nat. Neurosci.* — 2005. — Vol. 8. — P. 752—758.
13. De Groot C., Bergers E., Kamphorst W. et al. Post-mortem sampling of MS brain lesions — Increased yield of active demyelinating and (p) reactive lesions // *Brain.* — 2001. — Vol. 124. — P. 1635—1645.
14. Di Filippo M., Sarchielli P., Picconi B., Calabresi P. Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immune-

- centred, therapeutic approach to neurological disorders // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2008. — Vol. 29. — P. 402—412.
15. Ding A. H., Nathan C. F., Stuehr D. J. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production // *J. Immunol.* — 1988. — Vol. 141. — P. 2407—2412.
 16. Frischer J. M., Bramow S., dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains // *Brain.* — 2009. — Vol. 132(5). — P. 1175—1189.
 17. Gomez-Nicola D., Perry V. H. Microglial dynamics and role in the healthy and diseased brain: A paradigm of functional plasticity // *Neuroscientist.* — 2015. — Vol. 21. — P. 169—184.
 18. Gordon S. Alternative activation of macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 23—35.
 19. Hanisch U. K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain // *Nat. Neurosci.* — 2007. — Vol. 10. — P. 1387—1394.
 20. Hanisch U. K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain // *Nat. Neurosci.* — 2007. — Vol. 10. — P. 1387—1394.
 21. Hemmer B., Archelos J. J., Hartung H. P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 3. — P. 291—301.
 22. Heppner F. L., Greter M., Marino D. et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 146—152.
 23. Jiang L., Chen S. H., Chu C. H. et al. A novel role of microglial NADPH oxidase in mediating extra-synaptic function of norepinephrine in regulating brain immune homeostasis // *Glia.* — 2015. — Vol. 63. — P. 1057—1072. doi: 10.1002/glia.22801.
 24. Kennedy K. J., Strieter R. M., Kunkel S. L. et al. Acute and relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis are regulated by differential expression of the CC chemokines macrophage inflammatory protein-1 α and monocyte chemoattractant protein-1 // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — Vol. 92. — P. 98—108.
 25. Kierdorf K., Prinz M. Factors regulating microglia activation // *Front. Cell. Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — P. 44. doi: 10.3389/fncel.2013.00044.
 26. Kim S. U., de Vellis J. Microglia in health and disease // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — Vol. 81. — P. 302—313. doi: 10.1002/jnr.20562.
 27. Kreutzberg G. W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS // *Trends Neurosci.* — 1996. — Vol. 19. — P. 312—318. doi: 10.1016/0166-2236(96)10049-7.
 28. Kumagai N., Chiba Y., Hosono M. et al. Involvement of pro-inflammatory cytokines and microglia in an age-associated neurodegeneration model, the SAMP10 mouse // *Brain Res.* — 2007. — P. 75—85. doi: 10.1016/j.brainres.2007.09.021.
 29. Lampron A., Laroche A., Laflamme N. et al. Inefficient clearance of myelin debris by microglia impairs remyelinating processes // *J. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 212. — P. 481—495.
 30. Lampron A., Pimentel-Coelho P. M., Rivest S. Migration of bone marrow-derived cells into the central nervous system in models of neurodegeneration // *J. Comp. Neurol.* — 2013. — Vol. 521. — P. 3863—3876.
 31. Li L., Lu J., Tay S. S. et al. The function of microglia, either neuroprotection or neurotoxicity, is determined by the equilibrium among factors released from activated microglia in vitro // *Brain Res.* — 2007. — Vol. 1159. — P. 8—17.
 32. Lue L. F., Kuo Y. M., Beach T., Walker D. G. Microglia activation and anti-inflammatory regulation in Alzheimer's disease // *Mol. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 41. — P. 115—128. doi: 10.1007/s12035-010-8106-8.
 33. Martinez F. O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // *Front. Biosci.* — 2008. — Vol. 13. — P. 453—461.
 34. Mason J. L., Suzuki K., Chaplin D. D., Matsushima G. K. Interleukin-1 β promotes repair of the CNS // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 7046—7052.
 35. Masuch A., Shieh C. H., van Rooijen N., van Calker D., Biber K. Mechanism of microglia neuroprotection: Involvement of P2X7, TNF α , and valproic acid // *Glia.* — 2016. — Vol. 64. — P. 76—89.
 36. Minghetti L., Polazzi E., Nicolini A., Levi G. Opposite regulation of prostaglandin E2 synthesis by transforming growth factor-B1 and interleukin 10 in activated microglial cultures // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — Vol. 82. — P. 31—39.
 37. Mosser D. M., Edwards J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 958—969. doi: 10.1038/nri2448.
 38. Mrak R. E., Griffin W. S. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration // *Neurobiol. Aging.* — 2005. — Vol. 26. — P. 349—354. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.010.
 39. Nakamura Y. Regulating factors for microglial activation // *Biol. Pharm. Bull.* — 2002. — Vol. 25. — P. 945—953.
 40. Neumann H., Kotter M. R., Franklin R. J. Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration // *Brain.* — 2009. — Vol. 132. — P. 288—295. doi: 10.1093/brain/awn109.
 41. Nimmerjahn A., Kirchhoff F., Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo // *Science.* — 2005. — Vol. 308. — P. 1314—1318.
 42. Pérez-Cerdá F., Sánchez-Gómez M. V., Matute C. The link of inflammation and neurodegeneration in progressive multiple sclerosis // *Mult. Scler. Demyelinating Disord.* — 2016. — Vol. 8. — P. 145—162.
 43. Perry V. H., Nicoll J. A. R., Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease // *Nat. Rev. Neurol.* — 2010. — Vol. 6. — P. 193—201.
 44. Popovic N., Schubart A., Goetz B. D. et al. Inhibition of autoimmune encephalomyelitis by a tetracycline // *Ann. Neurol.* — 2002. — Vol. 51. — P. 215—223.
 45. Qin L., Liu Y., Hong J. S., Crews F. T. NADPH oxidase and aging drive microglial activation, oxidative stress and dopaminergic neurodegeneration following systemic LPS administration // *Glia.* — 2013. — Vol. 61. — P. 855—868. doi: 10.1002/glia.22479.
 46. Ransohoff R. M. A polarizing question: Do M1 and M2 microglia exist? // *Nat. Neurosci.* — 2016. — Vol. 19. — P. 987—991.
 47. Ransohoff R. M., Brown M. A. Innate immunity in the central nervous system // *J. Clin. Investig.* — 2012. — Vol. 122. — P. 1164—1171.
 48. Ransohoff R. M., Hafler D. A., Lucchinetti C. F. Multiple sclerosis — A quiet revolution // *Nat. Rev. Neurol.* — 2015. — Vol. 11. — P. 134—142.
 49. Rasmussen S., Wang Y., Kivisakk P. et al. Persistent activation of microglia is associated with neuronal dysfunction of callosal projecting pathways and multiple sclerosis-like lesions in relapsing — Remitting experimental autoimmune encephalomyelitis // *Brain.* — 2007. — Vol. 130(11). — P. 2816—2829.
 50. Rosales-Corral S., Reiter R. J., Tan D. X. et al. Functional aspects of redox control during neuroinflammation // *Antioxid. Redox Signal.* — 2010. — Vol. 13. — P. 193—247. doi: 10.1089/ars.2009.2629.
 51. Satoh T., Lipton S. A. Redox regulation of neuronal survival mediated by electrophilic compounds // *Trends Neurosci.* — 2007. — Vol. 30. — P. 37—45. doi: 10.1016/j.tins.2006.11.004.
 52. Selenica M. L., Alvarez J. A., Nash K. R. et al. Diverse activation of microglia by chemokine (C-C motif) ligand 2 overexpression in brain // *J. Neuroinflamm.* — 2013. — Vol. 10. — P. 86.
 53. Selkoe D. J. Alzheimer's disease is a synaptic failure // *Science.* — 2002. — Vol. 298. — P. 789—791. doi: 10.1126/science.1074069.
 54. Simpson J. E., Newcombe J., Cuzner M. L., Woodroffe M. N. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other β -chemokines by resident glia and inflammatory cells in multiple sclerosis lesions // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — Vol. 84. — P. 238—249.
 55. Singh S., Metz I., Amor S. et al. Microglial nodules in early multiple sclerosis white matter are associated with degenerating axons // *Acta Neuropathol.* — 2013. — Vol. 125. — P. 595—608.
 56. Streit W. J. Microglia and macrophages in the developing CNS // *Neurotoxicol.* — 2001. — Vol. 22. — P. 619—624.
 57. Thompson K., Tsirka S. The diverse roles of microglia in the neurodegenerative aspects of central nervous system (CNS) autoimmunity // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18. — P. 504—522.
 58. Tichauer J., Saud K., von Bernhardi R. Modulation by astrocytes of microglial cell-mediated neuroinflammation: effect on the activation of microglial signaling pathways // *Neuroimmunomodulation.* — 2007. — Vol. 14. — P. 168—174. doi: 10.1159/000110642.
 59. Trapp B. D., Nave K. A. Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? // *Ann. Rev. Neurosci.* — 2008. — Vol. 31. — P. 247—269.
 60. Van Horsen J., Singh S., van der Pol S. et al. Clusters of activated microglia in normal-appearing white matter show signs of innate immune activation // *J. Neuroinflamm.* — 2012. — Vol. 9. — P. 156. doi: 10.1186/1742-2094-9-156.
 61. Von Bernhardi R. Glial cell dysregulation: a new perspective on Alzheimer disease // *Neurotox. Res.* — 2007. — Vol. 12. — P. 215—232. doi: 10.1007/bf03033906.
 62. Wolf S. A., Boddeke H. W., Kettenmann H. Microglia in physiology and disease // *Ann. Rev. Physiol.* — 2017. — Vol. 79. — P. 619—643.
 63. Xiao-Guang Luo, Jian-Qing Ding, Sheng-Di Chen. Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration // *Mol. Neurodegener.* — 2010. — Vol. 5. — P. 12. doi: 10.1186/1750-1326-5-12.
 64. Zhang J., Malik A., Choi H. et al. Microglial CR3 activation triggers long-term synaptic depression in the hippocampus via NADPH oxidase // *Neuron.* — 2012. — Vol. 82. — P. 195—207.

Н. И. ЛИСЯНЫЙ

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

Двойная роль микроглии в патогенезе рассеянного склероза

Приведены современные данные литературы об иммунозащитных, нейротоксических и нейропротекторной функциях микроглиальных клеток ЦНС. Проанализирована гетерогенность этих клеток. Показана их физиологическая роль в здоровом организме (защита от инфекционных возбудителей, контроль за деятельностью нейронов, фагоцитозом поврежденных клеток мозга и агрегированных белков). Обсуждены данные о нейротоксическом и демиелинизирующем действии активированных микроглиальных клеток самостоятельно или в кооперации с иммунными клетками при дегенеративных и аутоиммунных заболеваниях ЦНС, в частности при рассеянном склерозе. Приведены данные литературы о противовоспалительном и ремиелинизирующем действии микроглии и гуморальных факторах, которые способствуют ее нейропротекторным функциям. Сделан вывод, что микроглии присущи, кроме иммунозащитных, нейропротекторные и нейротоксические функции, которые проявляются при аутоиммунных и дегенеративных патологиях ЦНС.

Ключевые слова: микроглиальные клетки, нервная система, рассеянный склероз, цитокины, демиелинизация, ремиелинизация.

N. I. LYSYANYI

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

Double role of microglia in pathogenesis of multiple sclerosis

The review provides modern data on immunocompromised, neurocytotoxic and neuroprotective functions of the central nervous system cells. The heterogeneity of these cells has been analyzed in detail, their physiological role in a healthy organism is shown: protection against infectious agents, control of the activity of neurons, phagocytosis of damaged brain cells, and aggregated proteins. Details of the neurotoxic and demyelinating effect of activated microglial cells themselves or in co-operation with immune cells in degenerative and autoimmune diseases of the central nervous system such as scattered sclerosis are discussed in details. Some data are given on the anti-inflammatory and remediating effects of microglycemia and its humoral factors that contribute to its neuroprotective function. It was concluded that microglia is inherited in addition to immunosuppressive, and also neuroprotective and neurotoxic functions, which are detected in autoimmune and degenerative periwence of the central nervous system.

Key words: microglial cells, nervous system, multiple sclerosis, cytokines, demyelination, remyelination.



Н. С. ТУРЧИНА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Місце хронічної інфекції в патофізіології атеросклеротичних процесів у каротидних артеріях у хворих на цереброваскулярні захворювання

Є обмежена кількість даних щодо причин потовщення комплексу інтима—медіа сонної артерії в умовах інфекційного процесу. Етіологічна значущість мікробного чинника з формуванням атеросклеротичної бляшки потребує проведення додаткових досліджень. Висвітлено результати досліджень, присвячених вивченню атеросклеротичних бляшок, які мають ознаки локального запалення, можуть розірватися і спричинити розвиток тромбозу, а також можливість раннього хірургічного лікування пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу на тлі стенозу, що дає змогу швидко усунути причини розвитку патологічного процесу, запобігти наростанню грубого неврологічного дефіциту, скоротити термін лікування та реабілітації хворих і значно знизити витрати на лікування.

Ключові слова: атеросклеротична бляшка, локальне запалення.

Висока летальність та інвалідизація внаслідок гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) зумовлюють необхідність пошуку надійних способів діагностики можливих ускладнень ще на етапі первинної профілактики, оскільки приблизно 70 % інсультів розвиваються без специфічних передвісників [48].

Одним із найважливіших досягнень останніх років у галузі ангіоневрології є розробка теорії гетерогенності ішемічного інсульту (II), сформульована та обґрунтована Н. В. Верещагінін та Р. А. Мусатовою (1984).

Найчастіше (у 25—30 % випадків) спостерігається атеротромботичний підтип захворювання [2, 3].

За даними більшості авторів, причиною ішемічних уражень головного мозку (ГМ) у 84—90 % випадків є стеноз та оклюзія екстракраніальних відділів судин ГМ, найчастіше — біфуркації сонної артерії [21, 24, 33].

Ж. М. Wardlaw та співавт. (2000) довели, що при стенозі сонної артерії понад 70 % діаметра судини

іпсилатеральні інсульти виявляють у середньому в 10 % випадків [50]. Стеноз устя внутрішньої сонної артерії (ВСА) трапляється в 65 % випадків [2, 3].

Описано випадки поєднання екстракраніальних та інтракраніальних стенозів, так званий тандем-стеноз [44]. Частота поєднання екстра- та інтракраніального ураження становить від 4 до 85 % [42, 45, 51]. Стан судин у дослідженні NASCET оцінювали за допомогою артеріографії, а в дослідженні ACAS — за допомогою доплерографії [41].

Для пояснення патогенетичних механізмів стійких та минулих порушень мозкового кровообігу при атеросклерозі у хворих з ураженням магистральних артерій ГМ найбільше значення мають дві теорії: гемодинамічна (звуження просвіту артерії з недостатністю кровопостачання ГМ) та емболічна (деструкція атеросклеротичної бляшки). Згідно з гемодинамічною концепцією причиною ішемії мозку є обмеження або редукція кровотоку в атеросклеротично звужених судинах на тлі тимчасового зниження системного артеріального тиску внаслідок впливу позамозкових чинників [14]. Раннє хірургічне лікування хворих з ГПМК на тлі стенозу

© Н. С. Турчина, 2018

дає змогу швидко усунути причини розвитку патологічного процесу, що запобігає наростанню грубого неврологічного дефіциту, скорочуючи термін лікування та реабілітації хворих і значно знижуючи економічні витрати [2].

Установлено кореляцію між ультразвуковою характеристикою бляшки, її гістологічною структурою та частотою розвитку вогнищевої неврологічної симптоматики [13]. Використання ультразвукових контрастних препаратів, які дають змогу оцінити мікроциркуляцію при дослідженні сонних артерій у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням, дає змогу ідентифікувати та оцінити ступінь неоваскуляризації бляшки, що спостерігається при розростанні судинної сітки *vasa vasorum* [13, 30]. *Vasa vasorum* відіграють важливу роль як на ранній, так і на пізній стадії атеросклерозу. В нормі вони наявні в адвентиції судин м'язового типу з переходом на зовнішній шар медії [43]. W. Köster одним із перших ще у 1876 р. припустив, що *vasa vasorum* залучені до патогенезу атеросклерозу [34].

За даними A. C. Barger та R. Beeuwkes (1990), при розтині пацієнтів з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій виявляють наявність розвиненої мікросудинної сітки, яка поширюється в бляшці від адвентиції на всю товщу інтими та медії [19]. Низка гістологічних досліджень показала, що виражена неоваскуляризація бляшки корелює з її нестабільністю та розвитком симптомних виявів захворювання [6, 20, 46]. Гіпоехогенність бляшки не корелює з гістологічною щільністю *vasa vasorum*, але встановлено, що виявлений при ультразвуковому дослідженні (УЗД) високий ступінь неоваскуляризації в ній може розглядатися як предиктор потенційної нестабільності та високого ризику розвитку неврологічних подій [25, 37].

У 1987 р. L. W. O'Holleran та співавт., проаналізувавши результати УЗД сонних артерій у 293 безсимптомних пацієнтів, у всіх виявили бляшки у біфуркації сонних артерій. Пацієнти були класифіковані відповідно до ступеня стенозу (менше або більше 75%) та морфологічної характеристики бляшки (кальцифікована, щільна або м'яка). Пацієнти з гемодинамічно значущим стенозом > 75% мали більший ризик розвитку транзиторних ішемічних атак (ТІА) або ІІ, ніж пацієнти зі стенозом < 75%. Проте навіть у пацієнтів зі стенозом < 75% ризик збільшений, якщо бляшка щільною або м'якою. Пацієнти з гемодинамічно значущим стенозом та морфологічно м'якою бляшкою мали найвищий ризик розвитку ТІА або ІІ. Пацієнти з кальцифікованою бляшкою у разі стенозу < 75% мали найнижчий ризик. Характеристики морфологічної бляшки, а також ступінь стенозу мають важливе значення для виявлення пацієнтів — кандидатів на каротидну ендартеректомію (КЕАЕ) [35].

Нині КЕАЕ вважають найкращим патогенетично обґрунтованим хірургічним втручанням для профілактики розвитку атеротромботичного ін-

сульту внаслідок стенозу гомолатеральної сонної артерії. Це втручання є методом лікування помірних та виражених стенозів сонної артерії, а також безсимптомних стенозів понад 60% [23, 36]. Результати великої кількості досліджень доводять ефективність хірургічних втручань на екстракраніальних артеріях для лікування та профілактики ІІ [31, 39, 49].

З огляду на роль морфології атеросклеротичної бляшки в патогенезі розвитку атеротромботичного інсульту, акцент у дослідженні А. В. Гавриленко та співавт. (2001) було зроблено на аналізі кореляційної залежності сонографічних та морфологічних особливостей будови атеросклеротичних бляшок сонних артерій і тяжкості судинно-мозкової недостатності. Виявлена закономірність значно розширює показання до хірургічного лікування хворих зі стенозами сонних артерій. На думку авторів, важливим критерієм для оцінки показань до хірургічного лікування є не лише ступінь стенозу сонної артерії, а і структура бляшки [5]. R. Sun та співавт. (2018) наголошують, що бляшки з тенденцією до розпаду мають підвищений ризик емболізації або тромбозу ВСА з наступними неврологічними порушеннями ішемічного характеру [47].

Розроблений понад 50 років тому метод КЕАЕ має показання залежно від наявності або відсутності клінічних виявів судинно-мозкової недостатності, характеру змін сонних артерій, ступеня стенозу ВСА (у відсотках), структурної характеристики атеросклеротичної бляшки, стану її покришки. Джерелами мікроемболії є гомогенні гіпоехогенні атеросклеротичні бляшки, гетерогенні атеросклеротичні бляшки з переважанням гіпоехогенних зон, бляшки з нерівними контурами та з «німими» зонами при кольоровому доплерівському картуванні. Використання стандартного УЗД, ультразвукової еластографії (УЗЕГ) та кольорового доплерівського картування дає змогу визначити показання та протипоказання до проведення КЕАЕ, зокрема до термінових оперативних втручань [8, 15, 26].

Проведено триплексне сканування і УЗДГ у пацієнтів зі стенозами сонних артерій високого ступеня без наявності в анамнезі порушення мозкового кровообігу [7]. Інструментальні дані порівнювали з результатами патогістологічного дослідження. В усіх випадках за даними триплексного сканування виявлено гетерогенні з переважанням гіпоехогенного компонента атеросклеротичні бляшки з включеннями кальцію і нерівним контуром. За даними УЗДГ, стоншення покришки бляшки, макрофагальна інфільтрація та крововиливи в товщу бляшки, які відповідають гіпоехогенним ділянкам, забарвлювалися у зелений колір, що свідчить про м'якоеластичну консистенцію, порівняно з гіпоехогенним детритом, котрий має синє забарвлення як у щільнішої структури. УЗДГ дала змогу диференціювати ускладнені атеросклеротичні бляшки і бляш-

ки з активним запальним процесом. Виявлено стоншення покриття, що візуалізується як перерив структури при триплексному скануванні. Отримані дані дають змогу визначати термін виконання оперативного втручання, прогнозувати можливі інтраопераційні ускладнення, моніторувати перебіг захворювання [7].

Результати наукових досліджень обґрунтовують інфекційну природу доліпідних змін судин, що підтверджується можливістю участі моноцитів периферичної крові в транспорті вірусів у стінку судин [28] з інфікуванням ендотелію і непосмугованих клітин та їх трансформацією [29]. Лише певні інфекційні агенти через особливості їх метаболізму, білково-ліпідного складу їх структур і мембран, антигенну мімікрію, підвищену спорідненість до ендотелію судин, а також здатність змінювати ліпідний спектр крові та модулювати імунну відповідь можуть підтримувати в організмі хронічне запалення, на тлі якого формується атеросклеротичний процес, а його клінічні вияви реалізуються найбільш виражено [10].

Досліджено 88 зразків атеросклеротичних бляшок: брахіоцефальних артерій — 71, коронарних артерій — 13, аорти — 2, судин нижніх кінцівок — 2. Найбільш різноманітна мікрофлора була представлена у бляшках сонних артерій (у 77,5% зразків). Нуклеїнові кислоти вірусу простого герпесу (ВПГ) 1 і 2 типів, цитомегаловірусу (ЦМВ), Епштейна—Барр вірусу (ЕБВ) виявлено в 6,7% зразків атеросклеротичних бляшок сонних артерій. Висока частота виявлення ВПГ 1 і 2 типів, ЦМВ, ЕБВ у зразках атеросклеротичних бляшок дає підставу припустити їх можливе патогенетичне значення у формуванні атеросклеротичних пошкоджень ендотелію судин, зокрема через десіалізацію ліпопротеїнів низької густини [17]. Результати досліджень свідчать про наявність асоціації між ЦМВ-інфекцією та ризиком розвитку повторного стенозу після коронарної артеректомії та ангіопластики: у ділянках рестенозу виявляли ДНК ЦМВ, причому через 6 міс кількість IgG до вірусу була більш значущою. При підтвердженні отриманих результатів автори вважають можливим виявлення хворих з підвищеним ризиком рестенозу [22, 52].

Інфекція, яка персистує в ендотеліальних, непосмугованих клітинах та макрофагах, індукує продукцію прозапальних цитокінів і молекул адгезії, порушує захоплення ліпопротеїнів низької густини та їх метаболізм, стимулює накопичення атерогенних ліпідів і ефірів холестерину макрофагами, перетворюючи їх на пінисті клітини [27].

Як відомо, макрофаги відіграють центральну роль у патогенезі атеротромбозу, а також є клітинами-хазяїнами для вірусів герпесу, грипу тощо. Віруси залежать від холестерину, який необхідний для їх життєвого циклу і реплікації. Також доведено, що пінисті клітини, котрі містять вірус, спричиняють дестабілізацію атеросклеротичної бляшки.

При переході латентної інфекції в активну, особливо за відсутності відповідних антитіл, загибель клітин при продуктивній інфекції зумовлює виразковість атеротромботичної бляшки та атеротромбоз [38]. В інтимі артерій в умовах латентної інфекції відзначається посилена проліферація непосмугованих клітин, збільшується вміст холестерину, формуються атероматозні зміни у стінці артеріальних судин [32].

Доведено тропність вірусів сімейства *Herpesviridae* до ендотеліоцитів та непосмугованих клітин артерій, що підтверджено виявленням вірусів у біоптатах судин хворих на атеротромбоз, тоді як на ділянках, вільних від атеросклеротичних бляшок, вірусний матеріал зазвичай не виявляють. Більшість авторів виявили кореляцію інфекційних процесів в організмі з індукуванням, розвитком і вираженістю атеросклерозу [18, 40].

Вміст цитохрому P450 і монооксигеназна активність у печінці та інших тканинах знижуються при розвитку бактеріальних та вірусних інфекцій. Цей ефект опосередкований цитокінами. Доведено здатність цитокінів пригнічувати активність монооксигенази печінки з порушенням її метаболізовальної функції. Вплив на цитохром P450-залежні монооксигенази виявлено в інтерферонів (ІЛ) α , β , γ , фактора некрозу пухлин, інтерлейкінів 1, 2, 6 та 11 [12]. Цитокіни посилюють синтез печінкового холестерину і зниження катаболізму холестерину в печінці з порушенням складу ліпопротеїнів. Між синтезом цитокінів та рівнем ліпідів існує обернено пропорційний зв'язок [1]. Активація цитокинового каскаду стимулює синтез та секрецію гепатоцитами у системний кровоток білків гострої фази запалення (С-реактивного протеїну, сироваткового амілоїду А, гаптоглобіну та інших реактантів запалення) [53].

За даними P. T. Larsson та співавт. (2005), в інтимі артерій відзначається підвищена проліферація непосмугованих клітин, збільшується вміст холестерину, формуються атероматозні зміни. Декілька біомаркерів запалення (ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин- α та ін.) пов'язані з ультразвуковою оцінкою атеросклерозу сонних артерій у хворих з помірно і значно поширеним атеросклерозом. У всіх пацієнтів з каротидними бляшками ($n = 35$) виявлено вищий рівень ІЛ-6, який, на думку авторів, є незалежним біомаркером атеросклерозу в цій групі пацієнтів [32]. Результатом негативного надвиробництва цитокінів є гіперпроліферація фібробластів, підвищений синтез колагену і, як наслідок, подальший фіброз тканин [9]. Запальний процес при прогресуванні атеросклерозу також посилюється і за наявності атеросклеротичних бляшок набуває характеру системної латентної запальної реакції, на що вказує підвищення концентрації прозапальних цитокінів і С-реактивного протеїну [16].

Як відомо, артерії мають тришарову будову: інтима, медіа та адвентиція. Внутрішня оболонка —

інтима (*tunica intima*) є бар'єром між артеріальною стінкою та кров'ю і складається з шару ендотеліальних клітин, тонкого субендотеліального шару та базальної мембрани [11]. Поверхня ендотелію судин має антитромбогенні та антиадгезивні властивості, функціонує як напівпроникна мембрана, котра синтезує та секретує біологічно активні речовини, визначаючи функціональний стан судинної стінки. Середня оболонка — медіа (*tunica media*) складається з відносно великої кількості несполучених клітин і міофібробластів, пов'язаних зі сполучною тканиною, котра містить еластичні волокна і колаген. Це найтовстіший шар артеріальної стінки. Його скорочення та розслаблення змінює просвіт судини у відповідь на дію сполук, які регулюють судинний тонус, швидкість кровотоку і кров'яний тиск [11]. Доведено, що товщина комплексу інтима — медіа є предиктором розвитку ТІА та ІІ, а повторні ТІА/ІІ найчастіше розвиваються у пацієнтів зі збільшенням товщини комплексу інтима — медіа ВСА [4].

Взаємозв'язок між параметрами комплексу інтима — медіа та показниками інфекційного процесу дає підставу вважати персистенцію внутрішньоклітинних мікроорганізмів (ЦМВ, ВПГ-1, *S. pneumoniae*, *H. pylori*) значущим чинником розвитку атеросклеротичного процесу. Процес потовщення стінки судини відбувається у комплексній взаємодії з інфекційними, метаболічними (ліпідний обмін) та імунними чинниками [16].

Таким чином, роль інфекційного чинника в етіології і патогенезі атеротромбозу зумовлена спільністю патогенетичних механізмів, які розвиваються при атеросклеротичному і хронічному інфекційному запальному процесі. Сучасні теорії припускають, що бактеріальна та/або вірусна інфекція або шляхом прямого інфікування клітин судинної стінки, або через непрямий вплив цитокінів чи білків гострої фази, котрі індукує інфекція, спричиняє розвиток і прогресування атеросклерозу. Уражені атеросклеротичні бляшки мають ознаки локального запалення. Бляшки з такими особливостями можуть розриватися і призводити до розвитку тромбозу.

Обмежена кількість даних щодо причин потовщення комплексу інтима — медіа сонної артерії в умовах інфекційного процесу. Етіологічна значущість мікробного чинника з формуванням атеросклеротичної бляшки потребує проведення додаткових досліджень.

Обмежена кількість даних щодо причин потовщення комплексу інтима — медіа сонної артерії в умовах інфекційного процесу. Етіологічна значущість мікробного чинника з формуванням атеросклеротичної бляшки потребує проведення додаткових досліджень.

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Ахматов А. Т., Сибиряк С. В., Симбирцев А. С., Сибиряк Д. С. Влияние рекомбинантного интерлейкина-1 β (RIL-1 β , беталейкин) на цитохром P-450-зависимые монооксигеназы печени и почек у крыс // Эксперим. и клин. фармакол. — 2004. — Т. 67 (6). — С. 53—57.
- Верещагин Н. В., Мусатова Р. А. Регионарный мозговой кровоток у больных с ЭИКМА при окклюзии ВСА // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии (Тез. докл. II съезда неврологов, нейрохирургов и психиатров ЭССР (17—18 мая 1984 г., Тарту)). — 1984. — № 1. — С. 25.
- Верещагин Н. В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журн. неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. — 2003. — № 9. — С. 8—9.
- Віничук С. М., Фартушна О. С. Товщина комплексу інтима — медіа внутрішньої сонної артерії як предиктор транзиторних ішемічних атак/інсульту // Міжнар. неврол. журн. — 2009. — № 7. — С. 34—41.
- Гавриленко А. В., Сандриков В. А., Скрылев С. И. и др. Выбор показаний к каротидной эндартерэктомии в зависимости от структуры атеросклеротической бляшки // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2001. — № (7). — С. 11—19.
- Евдокименко А. Н., Ануфриев П. Л., Куличенкова К. Н., Гулевская Т. С., Танащян М. М. Морфометрическая характеристика неоваскуляризации атеросклеротических бляшек каротидного синуса // Архив патологии. — 2018. — № 80 (2). — С. 24—29.
- Зубарев А. Р., Рычкова И. В., Саратов М. Б. и др. Возможности ультразвуковой эластографии для диагностических структуры атеросклеротических бляшек сонных артерий. Пилотное исследование // Мед. визуализация. — 2011. — № (3). — С. 89—98.
- Лебединец В. В., Песоцкая Е. В., Карпович Д. И. и др. Каротидная эндартерэктомия как этап профилактики атеротромботического инсульта. Медицина транспорта Украины. — 2009. — № (4). — С. 65—68.
- Москалев А. В., Рудой А. С., Апчел А. В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2017. — № (1). — С. 205—209.
- Павлов О. Н. Роль инфекции в патогенезе атерогенного воспалительного процесса // Клинист. — 2013. — № (1). — С. 9—13.
- Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособ. 5-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2017. — 895 с.
- Сибиряк С. В. Цитокины как регуляторы цитохром р450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 2 (2). — С. 12—22.
- Тимина И. Е. Ультразвуковые методы исследования в диагностике атеросклеротических поражений сонных артерий на этапах каротидной эндартерэктомии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Рос. науч. центр рентгенодиагностики МЗ РФ. — 2005. — 44 с.
- Хакимова Г. А., Расулев Э. Э., Усманхаджаев А. А. У., Иноятова Ш. Ш. К. Современный взгляд на многофакторность нарушения мозгового кровообращения // Int. Sci. Rev. — 2016. — № 4. — С. 254—256.
- Хагагова Д. Т., Пышкина Л. И., Дарвиш Н. А., Цагаева А. К., Кабанова А. А. Каротидная эндартерэктомия как метод профилактики ишемического инсульта // Бюл. НЦССХ имени А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. — 2014. — № 15 (6). — С. 139.
- Шаврин А. П., Ховаева Я. Б., Головской Б. В. Взаимосвязи толщины комплекса интима — медіа сонных артерий с инфекционными, иммунными, метаболічними факторами и маркерами воспаления у практически здоровых лиц // Клинист. — 2011. — № (2). — С. 46—51.
- Шарифуллина Д. М., Васильева Р. М., Яковлева Т. И. и др. Микробный пейзаж биопатов атеросклеротических бляшек // Казан. мед. журнал. — 2015. — № 96 (6). — С. 979—982.

18. Ayada K., Yokota K., Kobayashi K. et al. Chronic infections and atherosclerosis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.*— 2009.— Vol. 37 (1).— P. 44—48. Doi: 10.1007/s12016-008-8097-7.
19. Barger A. C., Beeuwkes R. 3rd. Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*— 1990.— Vol. 66 (16).— P. 41G-43G.
20. Barrabés JA., Mirabet M. Neovascularization in atherosclerotic lesions: homeostatic response or mechanism of progression of the disease? // *Rev. Esp. Cardiol.*— 2003.— Vol. 56 (10).— P. 947—948.
21. Barrett K. M., Brott T. G. Stroke caused by extracranial disease // *Circ. Res.*— 2017.— Vol. 120 (3).— P. 496—501. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310138.
22. Blum A., Giladi M., Weinberg M. et al. High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— Vol. 81 (7).— P. 866—868.
23. Bulbulia R., Halliday A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): an ongoing randomised controlled trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting to prevent stroke // *Health Technol Assess.*— 2017.— Vol. 21 (57).— P. 1—40.
24. Cao Y., Sun Y., Zhou B. et al. Atherosclerotic plaque burden of middle cerebral artery and extracranial carotid artery characterized by MRI in patients with acute ischemic stroke in China: association and clinical relevance // *Neurol. Res.*— 2017.— Vol. 39 (4).— P. 344—350. Doi: 10.1080/01616412.2017.1281196.
25. Cattaneo M., Staub D., Porretta A. P. et al. Data on consistency among different methods to assess atherosclerotic plaque echogenicity on standard ultrasound and intraplaque neovascularization on contrast-enhanced ultrasound imaging in human carotid artery // *Data Brief.*— 2016.— Vol. 9.— P. 563—567.
26. Chen T., Crozier J. A. Carotid endarterectomy: What difference does a clinical protocol make? // *J. Vasc. Nurs.*— 2016.— Vol. 34 (3).— P. 100—105. Doi: 10.1016/j.jvn.2016.05.003.
27. Grayston J. T. Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis // *J. Infect. Dis.*— 2000.— Vol. 181, suppl 3.— P. S402—410.
28. Guetta E., Guetta V., Shibusani T., Epstein S. E. Monocytes harboring cytomegalovirus: interactions with endothelial cells, smooth muscle cells, and oxidized low-density lipoprotein. Possible mechanisms for activating virus delivered by monocytes to sites of vascular injury // *Circ. Res.*— 1997.— Vol. 81 (1).— P. 8—16.
29. Ibrahim A. I., Obeid M. T., Jouma M. J. et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in atherosclerotic plaques and in unaffected bypass grafts // *J. Clin. Virol.*— 2005.— Vol. 32 (1).— P. 29—32.
30. Kaspar M., Partovi S., Aschwanden M. et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine // *Swiss Med. Wkly.*— 2015.— Vol. 145.— w14047. Doi: 10.4414/smw.2015.14047.
31. Lamba N., Zenonos G. A., Igami Nakassa A. C., Du R., Friedlander R. M. Long-term outcomes after carotid endarterectomy: the experience of an average-volume surgeon // *World Neurosurg.*— 2018.— S1878—8750 (18)31336—6.
32. Larsson P. T., Hallerstrom S., Rosfors S., Wallén N. H. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis // *Int. Angiol.*— 2005.— Vol. 24 (1).— P. 43—51.
33. Li Y., Cai Y., Zhao M., Sun J. Risk factors between intracranial-extracranial atherosclerosis and anterior-posterior circulation stroke in ischaemic stroke // *Neurol. Res.*— 2017.— Vol. 39 (1).— P. 30—35.
34. Musil V., Sach J., Kachlik D., Patzelt M., Stingl J. Vasa vasorum: an old term with new problems // *Surg. Radiol. Anat.*— 2018. Doi: 10.1007/s00276-018-2068-3.
35. O'Holleran L. W., Kennelly M. M., McClurken M., Johnson J. M. Natural history of asymptomatic carotid plaque. Five year follow-up study // *Am. J. Surg.*— 1987.— Vol. 154 (6).— P. 659—662.
36. Orrapin S., Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2017.— Vol. 6.— CD001081. Doi: 10.1002/14651858.CD001081.pub3.
37. Partovi S., Loebe M., Noon G. P. et al. Detection of adventitial vasa vasorum and intraplaque neovascularization in carotid atherosclerotic lesions with contrast-enhanced ultrasound and their role in atherosclerosis // *Methodist. Debaque Cardiovasc J.*— 2011.— Vol. 7 (4).— P. 37—40.
38. Pedicino D., Giglio A. F., Galiffa V. A. et al. Infections, immunity and atherosclerosis: pathogenic mechanisms and unsolved questions // *Int. J. Cardiol.*— 2013.— Vol. 166 (3).— P. 572—583. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.098.
39. Qiu Z., Auchoybur Merveesh L., Xu Y. et al. The midterm results of coronary endarterectomy in patients with diffuse coronary artery disease // *J. Cardiothorac. Surg.*— 2018.— Vol. 13 (1).— P. 90. Doi: 10.1186/s13019-018-0776-8.
40. Ravnskov U., McCully K. S. Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis // *Am. J. Med.— Sci.*— 2012.— Vol. 344 (5).— P. 391—394. Doi: 10.1097/MAJ.0b013e31824ba6e0.
41. Rotstein A. H., Gibson R. N., King P. M. Direct B-mode NASCET-style stenosis measurement and Doppler ultrasound as parameters for assessment of internal carotid artery stenosis // *Australas Radiol.*— 2002.— Vol. 46 (1).— P. 52—56.
42. Saber H., Amiri A., Thrift A. G. et al. Epidemiology of intracranial and extracranial large artery stenosis in a population-based study of stroke in the Middle East // *Neuroepidemiology.*— 2017.— Vol. 48 (3—4).— P. 188—192. Doi: 10.1159/000479519.
43. Sedding D. G., Boyle E. C., Demandt J. A. F. et al. Vasa Vasorum angiogenesis: key player in the initiation and progression of atherosclerosis and potential target for the treatment of cardiovascular disease // *Front. Immunol.*— 2018.— Vol. 9.— P. 706. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00706.
44. Siddiqui F. M., Hassan A. E., Tariq N. et al. Endovascular management of symptomatic extracranial stenosis associated with secondary intracranial tandem stenosis. A multicenter review // *J. Neuroimaging.*— 2012.— Vol. 22 (3).— P. 243—248. Doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00611.x.
45. Suemoto C. K., Grinberg L. T., Leite R. E. P. et al. Morphometric measurements of extracranial and intracranial atherosclerotic disease: A population-based autopsy study // *Atherosclerosis.*— 2018.— Vol. 270.— P. 218—223. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.015.
46. Sun J., Liu K., Tang Q. Y., Zhang W., Deng Y. B. Correlation between enhanced intensity of atherosclerotic plaque at contrast-enhanced ultrasonography and density of histological neovascularization // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*— 2013.— Vol. 33 (3).— P. 443—446.
47. Sun R., Wang L., Guan C., Cao W., Tian B. Carotid atherosclerotic plaque features in patients with acute ischemic stroke // *World Neurosurg.*— 2018.— Vol. 112.— P. e223-e228. Doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.026.
48. Thrift A. G., Howard G., Cadilhac D. A. et al. Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of «cerebrovascular diseases» // *Int. J. Stroke.*— 2017.— Vol. 12 (8).— P. 796—801. Doi: 10.1177/1747493017730782.
49. Wang X. W., Chen D., Huang J. M., Ding X. D., Li Z. L. Evaluation of clinical efficacy and surgical strategy for 1000 cases of carotid endarterectomy // *Chin. Med. J. (Engl).*— 2018.— Vol. 131 (8).— P. 997—998. Doi: 10.4103/0366-6999.229906.
50. Wardlaw J. M., del Zoppo G., Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2000.— Vol. (2).— CD000213.
51. Xu Y., Yuan C., Zhou Z. et al. Co-existing intracranial and extracranial carotid artery atherosclerotic plaques and recurrent stroke risk: a three-dimensional multicontrast cardiovascular magnetic resonance study // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*— 2016.— Vol. 18 (1).— P. 90.
52. Zhou Y. F., Leon M. B., Waclawiw M. A. et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary artery resection // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 335 (9).— P. 624—630.
53. Zhou Y. J., Wang J. H., Zhang J. Hepatocyte growth factor protects human endothelial cells against advanced glycation end products-induced apoptosis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2006.— Vol. 344 (2).— P. 658—666.

Н. С. ТУРЧИНА

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Место хронической инфекции в патофизиологии атеросклеротических процессов в каротидных артериях у больных цереброваскулярными заболеваниями

Существует небольшое количество данных относительно причин утолщения комплекса интима—медиа сонной артерии в условиях инфекционного процесса. Этиологическая значимость микробного фактора с формированием атеросклеротической бляшки требует проведения дополнительных исследований. Освещены результаты исследований, посвященных изучению атеросклеротических бляшек с признаками локального воспаления, которые могут разорваться и вызвать развитие тромбоза, а также возможность раннего хирургического лечения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения на фоне стеноза, что позволяет быстро устранить причины развития патологического процесса, предотвратить нарастание грубого неврологического дефицита, сократить сроки лечения и реабилитации больных и значительно снизить затраты на лечение.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, локальное воспаление.

N. S. TURCHINA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The role of chronic infections in pathophysiology of the atherosclerotic process of the carotid arteries in the patients with cerebrovascular diseases

There are limited data on causes of thickening of the complex intima-media carotid arteries during infection process. A more detailed study of the etiological significance of microbe factors with composition of atherosclerotic plaques is required. This article investigates the plaques with damages, which have signs of inflammation, and can rupture, and cause thrombosis. It also explores the possibility of early surgical treatment of the patients with acute damages of brain blood circulation on the bases of stenosis, which allows to remove the causes of the development of pathological process and to prevent the gross neurological deficit. This shortens the period of treatment and rehabilitation, and significantly reduces the expenses.

Key words: atherosclerotic plaques, local inflammation.



В. И. БОБРОВА¹, С. Н. НИКИФОРОВ², Л. А. ШЕВЧЕНКО³

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

²Бучанская поликлиника

³Запорожский государственный медицинский университет

Терморегуляция организма человека: норма и патология

Температура тела — один из параметров, необходимых для оценки жизнедеятельности человеческого организма, пластическая константа оценки гомеостаза человека. Рассмотрены анатомо-физиологические особенности центра терморегуляции — гипоталамуса, отвечающего за поддержание баланса между теплопродукцией и теплоотдачей, и температуры тела в оптимальных для жизнедеятельности организма пределах. Выделены принципиальные отличия в патогенезе состояний с повышением температуры тела.

Ключевые слова: температура тела, температурный гомеостаз, терморегуляция, гипоталамус, кинины, простагландины, лихорадка.

Известно, что способность человеческого организма обеспечивать жизнедеятельность в условиях постоянно изменяющейся окружающей среды является залогом его выживания. Это возможно только при поддержке жизненно важных параметров, таких как температура тела, кислотно-щелочной баланс, энергетический баланс и т. д., в небольшом диапазоне, близком к оптимальным физиологическим значениям. Для обеспечения стационарного состояния организма в процессе эволюции выработались анатомические, физиологические и поведенческие особенности, служащие одной цели — сохранению постоянства внутренней среды.

Французский физиолог Клод Бернар в 1857 г. впервые высказал мысль о том, что постоянство внутренней среды обеспечивает оптимальные условия для жизни и размножения организмов. Это представление о саморегуляции как основе физиологической стабильности, он резюмировал в виде ставшего классическим утверждения: «Постоянство внутренней среды является обязательным условием свободной жизни» [1, 2, 8, 15, 16]. Термин «гомеостаз» в 1932 г. ввел американский физиолог Уолтер Кэннон.

Гомеостаз (греч. *homoios* — подобный, тот же самый, *stasis* — состояние, неподвижность) — относительное динамическое постоянство внутренней среды (крови, лимфы, тканевой жидкости) и устойчивость основных физиологических функций (кровообращения, дыхания, терморегуляции, обмена веществ и т. д.) организма человека и животных. Ведущую роль в температурном гомеостазе играет автономная (вегетативная) нервная система.

Гипоталамус (лат. *hypothalamus*, от греч. *υπο* — «под» и *θαλαμος* — «комната, камера, отсек, таламус») — это небольшая область в промежуточном мозге, массой примерно 5 г, расположенная в основании переднего мозга непосредственно под таламусом и над гипофизом и не имеющая четких границ. Гипоталамус, который содержит свыше 30 ядер, регулирует нейроэндокринную деятельность мозга и гомеостаз организма. Его можно рассматривать как часть сети нейронов, простирающейся от среднего мозга к глубинным отделам переднего мозга. Обширные анатомо-функциональные связи гипоталамуса обеспечивают широкий диапазон его деятельности: регуляция всех видов обмена веществ, сна и бодрствования, истинных влечений и др. Гипоталамус также участвует в организации поведения, которое требуется для выживания организма и популяции в целом в ответ

на изменение внутренней среды организма в различных условиях внешней среды, и связан с такими функциями, как память, эмоции, способ добычи пищи, размножение, забота о потомстве и др. [2, 15, 16].

Гипоталамус получает информацию о химическом составе и температуре крови и спинномозговой жидкости напрямую, благодаря тому, что гематоэнцефалический барьер в области гипоталамуса проницаем. Гипоталамус также интегрирует сигналы из разных участков мозга и от органов чувств. Центры и системы нейронов в гипоталамусе отвечают за реакции вегетативной нервной системы, нейроэндокринную деятельность и поведенческие реакции, обеспечивающие гомеостаз. Это главный координирующий и регулирующий центр вегетативной нервной системы человека. Гипоталамус связан нервными путями практически со всеми отделами центральной нервной системы (ЦНС), включая кору, гиппокамп, миндалину, мозжечок, ствол мозга и спинной мозг. К нему подходят волокна сенсорных нейронов от всех висцеральных, вкусовых и обонятельных рецепторов. Через продолговатый и спинной мозг гипоталамус регулирует кровяное давление, дыхание, перистальтику и все виды обмена веществ. В гипоталамусе имеются специальные центры, от которых зависят поведенческие реакции на голод, жажду, сон и бодрствование (циркадные ритмы), память. Они также связаны с агрессивностью, размножением и др. Гипоталамус контролирует концентрацию метаболитов и температуру крови и вместе с гипофизом регулирует секрецию большинства гормонов, поддерживая тем самым постоянство состава крови и тканей [2, 15, 16].

Роль гипоталамуса особенно ярко проявляется в условиях чрезвычайных (стрессовых) воздействий на организм, в том числе травм, сильных эмоций, низкой или высокой температуры внешней среды, инфекций. Так, под влиянием гипоталамуса в передней доле гипофиза выделяется адренокортикотропный гормон, который стимулирует секрецию гормонов коры надпочечников, имеющих адаптивное (приспособительное) значение в стрессовой ситуации [8, 15, 16].

Температура тела — один из параметров, необходимых для жизнедеятельности человеческого организма, пластичная константа оценки гомеостаза [2, 15]. Температура 36,6 °C была принята как средняя температура здорового человека в 1868 г. после проведения 1 млн измерений в подмышечной области у 25 тыс. пациентов в США [19].

Температурный гомеостаз достигается выравниванием теплопродукции и теплоотдачи. Теплообмен между организмом и внешней средой является неотъемлемым условием существования человеческого организма [2, 15].

Термодинамическая устойчивость человеческого организма обеспечивается эндотермией — внутренним регулируемым теплообразованием,

в основе которого лежит изменчивость физиологических процессов, зависящих от циркадного ритма, физической активности, приема пищи и других факторов [2, 15]. В течение суток наблюдаются небольшие подъемы и спады температуры тела человека в соответствии с суточным биоритмом: минимальная температура отмечается в 2—4 ч ночи, максимальная — в 16—19 ч.

Различают две так называемые температурные зоны: «оболочку» и «ядро». Оболочка — это поверхностно расположенные структуры и ткани: кожа, подкожно-жировой слой, мышцы, соединительная ткань, ядро — это кровь, лимфа и внутренние органы. Температура кожи, зависящая главным образом от состояния просвета артериол, толщины подкожно-жирового слоя а также от удаленности от ядра, неодинакова на разных участках. Так, температура кожи стопы составляет 24 °C, ладони — 28 °C, живота — 31 °C, лба — 33 °C, шеи — 34 °C. Температура ядра всегда выше, чем температура оболочки. Наиболее высокую температуру среди внутренних органов имеет печень (37,8—38,0 °C). В целом температура ядра тела человека составляет 37,0 °C. Это обеспечивается процессами эндогенной терморегуляции, которые поддерживают устойчивое равновесие между количеством продуцируемого в организме в единицу времени тепла (теплопродукцией) и количеством тепла, рассеиваемого организмом за то же время в окружающую среду (теплоотдачей).

Система терморегуляции организма человека состоит из ряда элементов с взаимосвязанными функциями. Информация о температуре поступает от терморепцепторов и при помощи нервной системы попадает в мозг. Таким образом, основную роль в механизме терморегуляции играет именно гипоталамус. В нем расположены основные центры терморегуляции, которые координируют многочисленные сложные процессы, обеспечивающие сохранение температуры тела на постоянном уровне. Об этой функции гипоталамуса стало известно в конце XIX в. [1, 22].

Задние отделы гипоталамуса имеют отношение к интеграции функции преимущественно эрготропной системы, осуществляющей приспособление к изменяющимся условиям внешней среды. Нейроны заднего гипоталамуса управляют процессами теплообразования (обеспечивают химическую терморегуляцию — усиление теплообразования, мышечную дрожь) [1, 16].

Передние отделы (преоптическая область) гипоталамуса осуществляют интеграцию трофотропной системы, отвечающей за анаболические процессы, поддерживающие гомеостаз. В них расположены нейроны, управляющие процессами теплоотдачи (обеспечивают физическую терморегуляцию — сужение сосудов, потоотделение). Термочувствительные нервные клетки преоптической области гипоталамуса непосредственно «измеряют» температуру артериальной крови, протекающей через мозг,

и обладают высокой чувствительностью к температурным изменениям (способны различать разницу температуры крови в 0,01 °C). Отношение холодо- и теплочувствительных нейронов в гипоталамусе составляет 1 : 6, поэтому центральные терморцепторы преимущественно активируются при повышении температуры «ядра» тела человека [14, 16].

На основе анализа информации о значении температуры крови и периферических тканей в преоптической области гипоталамуса непрерывно определяется среднее значение температуры тела. Эти данные передаются через вставочные нейроны в группу нейронов переднего отдела гипоталамуса, задающих в организме определенный уровень температуры тела, — «установочную точку» терморегуляции. На основе анализа и сравнений значений средней температуры тела и заданной величины температуры, подлежащей регулированию, механизмы «установочной точки» через эффекторные нейроны заднего гипоталамуса воздействуют на процессы теплоотдачи или теплопродукции, чтобы привести в соответствие фактическую и заданную температуру [1, 16].

Информацию о внешней температуре поставляют терморцепторы кожи. Внутреннюю температуру тела отслеживают центральные терморцептивные нейроны переднего гипоталамуса, реагирующие на температуру крови. Это сервомеханизм (система, управляющая другой системой с помощью отрицательной обратной связи), для которого заданным значением (контрольной точкой) служит нормальная температура тела. В ответ на сигналы ошибки (рассогласования) возникают реакции, направленные на возвращение температуры тела к контрольной точке.

Таким образом, за счет автономной функции центра терморегуляции — гипоталамуса — в организме человека устанавливается постоянное равновесие между теплопродукцией и теплоотдачей, позволяющее поддерживать температуру тела в оптимальных для жизнедеятельности организма пределах.

Доказано, что человек относится к организмам-регуляторам, способным поддерживать температуру тела на определенном уровне с суточными колебаниями, не превышающими 2 °C (гомойотермия). Поддержание температуры тела гомойотермные организмы осуществляют за счет так называемой (по М. Рубнеру) физической и химической терморегуляции [15].

Физическая терморегуляция — это комплекс реакций, регулирующих теплоотдачу. В условиях покоя, характеризующихся постоянством средней температуры тела, интенсивность метаболизма должна быть равна как скорости переноса тепла от внутренней области тела (ядра) к поверхностному слою (внутренний поток тепла), так и скорости переноса тепла от поверхности тела в окружающее пространство (наружный поток тепла). Регуля-

ция теплопереноса осуществляется главным образом за счет изменения интенсивности кровотока, который обеспечивает сосудистый тонус. Внутренний поток тепла осуществляется посредством двух механизмов: конвекции (за счет циркуляции крови) и проведения (кровь обладает высокой теплопроводностью). Компонентами наружного потока тепла являются проведение, конвекция, излучение и испарение [2, 14, 16, 17].

Теплоперенос проведением осуществляется при непосредственном контакте тела с плотным субстратом, температура и теплопроводность которого будут определять величину потери тепла.

Конвекция может быть естественной и форсированной. Интенсивность конвекции зависит от разности температуры кожи и окружающего воздуха, а также от площади поверхности тела, с которой контактирует воздух.

Перенос тепла путем излучения и конвекции называют «сухой теплоотдачей», которая существенно снижается, если на границе «кожа — окружающая среда» находится преграда (одежда, одеяло и др.) [2, 21].

Испарение является важным механизмом рассеивания тепла. На его долю в условиях нейтральной температуры приходится до 20 % теплоотдачи. Величина испарения зависит от разности влажности кожи и окружающего воздуха, ровности поверхности кожи, атмосферного давления и скорости обдувающего воздуха. Испарение — самый эффективный способ отдачи тепла при высокой температуре тела, который мало зависит от температуры окружающей среды [21].

Химическая терморегуляция определяется в основном деятельностью мышц (сократительный термогенез) и усилением метаболизма в других тканях и органах (несократительный термогенез).

Сократительный термогенез — это терморегуляционный тонус и дрожь. Терморегуляционный тонус возникает не во всех мышцах. Вовлекаются мышцы шеи, туловища и сгибатели конечностей, что и определяет позу, уменьшающую поверхность контакта с окружающей средой (сворачивание в клубок, поза «эмбриона»). Холодовая дрожь характеризуется внезапной периодической активностью высокопороговых двигательных единиц на фоне имеющегося терморегуляторного тонуса. Низкочастотные разряды двигательных единиц во время терморегуляторного тонуса и дрожи являются крайне неэкономичными в смысле расхода энергии, поскольку ассоциируются с высвобождением большого количества теплоты [2, 14—17].

Несократительный термогенез, в первую очередь, обеспечивается бурым жиром, расположенным преимущественно вокруг шеи и между ключицами лопатками, то есть как раз вокруг главных органов, а также вокруг сонных артерий и яремных вен. В такой ткани скорость окисления жирных кислот возрастает в 20 раз (по сравнению с белым

жиром), при этом происходит свободное окисление вхолостую при отсутствии синтеза и распада АТФ) с единственной целью — получение теплоты.

У человека бурая жировая ткань хорошо развита только у новорожденных (примерно 2—4% от общей массы тела). Для новорожденных бурая жировая ткань играет важную роль, так как помогает избежать гипотермии (даже незначительное охлаждение таких жизненно важных органов, как сердце и легкие, крайне опасно). Благодаря бурой жировой ткани младенцы менее восприимчивы к холоду, чем взрослые.

Новорожденные и дети грудного возраста в отличие от взрослых не умеют дрожать от холода. Этот механизм у них еще не созрел. Для этой цели природой предусмотрено наличие бурого жира. Поэтому пока они растут их согревает уникальный процесс (*non-shivering thermogenesis*, то есть продукция тепла без дрожи). Клетки бурого жира обладают исключительной особенностью — они содержат большое количество митохондрий (органелл, отвечающих за накопление энергии в клетке). В митохондриях клеток бурого жира есть особый белок UCP1, который мгновенно превращает жирные кислоты в тепло, минуя фазу синтеза АТФ. Долгое время считалось, что бурый жир утрачивает значение уже в конце первого года жизни. Однако в 2008 г., после внедрения в практику метода визуализации активного метаболизма в ткани — позитронно-эмиссионной томографии, объединенной с компьютерной томографией (*fused PET-CT*), было выявлено, что взрослый человек тоже имеет функциональный бурый жир (около 20—30 г), преимущественно в надключичной области [2, 14—17].

Управление процессами физической и химической терморегуляции осуществляется распределительной системой, основной частью которой является гипоталамус.

Включение разных механизмов теплообмена происходит постоянно в зависимости от конкретных условий. Такие механизмы, как потоотделение или мышечная дрожь, включаются тогда, когда другие пути поддержания постоянной температуры ядра оказываются недостаточно эффективными. Потоотделение и мышечная дрожь сопровождаются ощущением температурного дискомфорта.

Иными словами, гипоталамус действует как весьма эффективный термостат. Естественно, при изменении температуры окружающей среды мы отчетливо осознаем это, потому что нам становится либо холодно, либо жарко, и мы начинаем бороться с этим, например, меняя одежду, включая обогреватель, газовый котел или кондиционер. Примерно также работает гипоталамус, но он делает это более тонко с помощью имеющихся в организме механизмов.

Вместе с гипофизом гипоталамус образует гипоталамо-гипофизарную систему, в которой гипоталамус управляет выделением гормонов гипофиза и яв-

ляется центральным связующим звеном между нервной и эндокринной системой [1—3, 15—17].

Гипоталамус управляет процессами теплопродукции и теплоотдачи, посылая нервные импульсы к железам внутренней секреции (главным образом — к щитовидной железе), и надпочечникам.

Участие щитовидной железы в терморегуляции обусловлено тем, что влияние пониженной температуры приводит к усиленному выделению ее гормонов (тироксин, трийодтиронин), ускоряющих обмен веществ и, следовательно, теплообразование.

Роль надпочечников состоит в выделении ими в кровь катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин), которые, усиливая или уменьшая окислительные процессы в тканях (например, мышечной), увеличивают или уменьшают теплопродукцию и сужают или увеличивают кожные сосуды, изменяя уровень теплоотдачи.

Определенную роль в регуляции температуры тела играют другие отделы ЦНС (ретикулярная формация, лимбическая система, кора головного мозга) [2, 3, 15—17].

Общепринятой классификации состояний с повышением температуры тела не существует, но принципиальные отличия в их патогенезе позволяют выделить как минимум три основных группы: лихорадка, гипертермия и «гипертермическая» реакция.

Лихорадка (от *лат. febris* — жар) — управляемое повышение температуры ядра при повышении установочной точки гипоталамического термостата в ответ на физиологическую угрозу организму; выработанная в процессе эволюции у высших теплокровных животных и человека стадийная типовая терморегуляторная защитно-приспособительная реакция организма на действие пирогенного (повреждающего) фактора, характеризующаяся динамической перестройкой системы терморегуляции и проявляющаяся временным повышением температуры тела независимо от температуры внешней среды [1, 2, 14—17]. Под термином «лихорадка» понимают терморегуляторное повышение температуры тела, которое представляет собой организованный и координированный ответ организма на болезнь [10]. Лихорадка является сложным комплексом реакций, направленных на санацию организма. Способность отвечать полноценной лихорадочной реакцией имеется только у высших животных и человека (филогенетическое приобретение) и совершенствуется в процессе индивидуального развития организма (онтогенетическое приобретение). Полноценная лихорадочная реакция не развивается у детей первых месяцев жизни и лиц старческого возраста.

В процессе возникновения и развития лихорадки основную роль играют пирогены (от *греч. pyros* — огонь, *pyretos* — жар). Их подразделяют на первичные и вторичные. Первичный пироген — это главный этиологический фактор для развития лихорадки, а вторичный пироген — основное зве-

но патогенеза лихорадки. Первичные пирогены могут быть инфекционного и неинфекционного происхождения. Инфекционные пирогены (их также называют экзогенными) в основном представляют собой термостабильные липополисахариды бактериальных мембран. К ним относятся эндотоксины грамотрицательных бактерий. При неинфекционной лихорадке первичными пирогенами являются продукты распада нормальных и патологически измененных тканей и лейкоцитов, иммунные комплексы, фрагменты комплемента [16, 17].

В зависимости от этиологических факторов выделяют инфекционную и неинфекционную лихорадку. Инфекционная лихорадка возникает при острых и хронических заболеваниях, вызываемых бактериями, вирусами, простейшими, спирохетами, риккетсиями и грибами.

Неинфекционная лихорадка наблюдается при:

- наличии в участке тела некротизированных тканей (например, при инфаркте миокарда и других органах);
- наличии очагов асептического воспаления (при панкреатите, подагре, тромбозе и других заболеваниях);
- аллергических заболеваниях (поллинозы, сывороточная болезнь и др.);
- внутренних кровоизлияниях, усиленном гемолизе эритроцитов;
- развитии злокачественных опухолей;
- асептической травме тканей (после хирургических операций);
- после гемотрансфузий, парентерального введения вакцин, сывороток и других белоксодержащих жидкостей [14, 17].

Этот перечень является неполным.

Первичные пирогены, как инфекционные, так и неинфекционные, сами по себе не могут вызвать характерную для лихорадки перестройку терморегуляции. Их действие опосредуется через образование вторичных пирогенов, которые в состоянии вызвать такую перестройку. Образование вторичных пирогенов является основным фактором в механизме развития лихорадки независимо от ее причины. Первичные пирогены могут образовываться в организме или проникать извне, являясь стимулом к образованию вторичных пирогенов, синтез которых закодирован в геноме лейкоцитов. Первичные пирогены опосредованно вызывают экспрессию генов, кодирующих синтез цитокинов в лейкоцитах. Следовательно, способность отвечать развитием лихорадки на агрессию извне генетически детерминирована через систему образования вторичных пирогенов [16, 17].

Лейкоцитарные (вторичные, истинные) пирогены относятся к классу цитокинов. При отсутствии патологического процесса лейкоциты не продуцируют, не содержат и не секретируют пирогены. Среди цитокинов лишь немногие имеют доказанное неспецифическое пирогенное действие. Это пре-

жде всего интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухолей (ФНО), γ -интерферон (γ -ИФ) [3, 5, 14, 17, 21, 23, 24]. Как известно, ФНО представлен в двух формах — α и β . Лихорадку вызывает ФНО- α . Вклад в развитие лихорадки ИЛ-6 и γ -ИФ невелик.

Основным вторичным пирогеном принято считать ИЛ-1, который вырабатывается в лейкоцитах под влиянием первичных пирогенов. Под влиянием ИЛ-1 и других цитокинов возникает комплекс реакций (ответ острой фазы, или преиммунный ответ).

Цитокиновый каскад обеспечивает перестройку многих функциональных систем, биологическая значимость которой состоит в сдерживании процессов повреждения и создании неблагоприятных условий для размножения микроорганизмов. Появление сонливости при развитии лихорадки также связывают с действием цитокинов на зоны мозга, ответственные за течение медленного сна. Повышение продукции синовиальной жидкости, боли в мышцах и костях также приписывают действию ИЛ-1. Ряд источников сообщают, что при развитии ответа острой фазы (воспаления) ИЛ-1 приобретает способность проникать в ЦНС. Другие авторы установили, что ИЛ-1 не проникает через гематоэнцефалический барьер, а стимулирует выработку метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов) на уровне мозговых артериол и капилляров [3, 5, 14, 17, 21, 23, 24].

Простагландины, в первую очередь E1, ингибируют фермент фосфодиэстеразу, разрушающую циклический 3',5'-аденозинмонофосфат, который накапливается в нейронах гипоталамуса, изменяет содержание внутриклеточного кальция, повышает чувствительность нейронов гипоталамуса к холоду. В результате смещается порог температурной чувствительности, и нормальная температура воспринимается как пониженная [1—3, 16, 17]. Таким образом гипоталамус запускает процесс лихорадки. Повышение температуры тела при лихорадке в первую очередь достигается за счет ограничения теплоотдачи (физическая терморегуляция), а интенсивность основного обмена увеличивается не более чем на 20—30 % от исходного уровня [14, 24].

В развитии и течении лихорадки выделяют стадии, имеющие важное значение для ЦНС и всего организма в целом [1, 10, 14, 16, 17].

Первая стадия лихорадки представляет собой реакцию симпатической нервной системы, состояние, напоминающее клинику симпатоадреналового криза. Это стадия подъема температуры (*stadium incrementi*). Повышение установочной точки побуждает гипоталамические триггеры холодного ответа снизить потерю тепла (например, снизив кровотоки в коже), повысив теплопродукцию (например, путем озноба) и изменив поведенческие реакции в сторону сохранения тепла. Клинически это проявляется сужением периферических сосудов, уменьшением притока теплой крови к коже

и слизистым оболочкам, торможением потоотделения, снижением испарения, сокращением волосяных луковиц, бледностью кожи, чувством озноба, «гусиной кожей», мышечной дрожью (сократительный термогенез). Появлению этих проявлений способствует изменение стрессорного и гормонального фона, что проявляется повышением в крови уровня адреналина, глюкокортикоидов, адреноркортикотропного, тиреотропного и соматотропного гормонов, альдостерона. Последние вызывают подъем артериального давления, стимуляцию мочеиспускания и теплопродукции. Тепло вырабатывается в печени и в мышцах за счет усиления окислительных процессов. Теплопродукция осуществляется нейроэндокринной системой (в основном гормонами надпочечников и щитовидной железы) посредством стимуляции окислительных (катаболических) процессов (бурый жир, мышцы, печень). Этот процесс достаточно медленный, но теплопродукция в мышцах при «несократительном термогенезе» может возрасти в 5 раз. Именно этим объясняется мышечная дрожь. В этой стадии особенно опасен быстрый подъем температуры, длительный спазм периферических сосудов, централизация кровообращения с нарушением кровоснабжения органов и систем. Подъем артериального давления, тахикардия, спазм периферических сосудов с последующим развитием тканевого ацидоза, могут привести к гипоксии мозга, повышению внутричерепного давления и отеку мозга. Эту стадию называют «белая лихорадка» [1, 16, 17, 21].

В зависимости от степени подъема температуры различают следующие виды лихорадки:

- субфебрильная лихорадка — подъем температуры до 38 °С;
- умеренная лихорадка — температура от 38,1 до 39,0 °С;
- высокая лихорадка — температура от 39,1 до 41,0 °С;
- гиперпиретическая (чрезмерная) лихорадка — подъем температуры более 41 °С [1, 14, 16, 17].

Принято считать, что подъем температуры на один градус сопровождается учащением пульса на десять ударов и частоты дыхания на четыре. Следовательно, больные с сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией тяжело переносят повышенную температуру и нуждаются в неотложной помощи в первую очередь.

При неосложненном течении лихорадочного процесса второй стадией является сохранение высокой температуры (*stadium fastigii*). При сохраняющейся повышенной теплопродукции включаются процессы теплоотдачи, то есть влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы снижается, тогда как влияние парасимпатической возрастает. Клинически это проявляется расширением периферических кровеносных сосудов, исчезновением озноба, ощущением комфорта. Кожа становится горячей, гиперемированной.

Наступает так называемая «розовая лихорадка». Эта стадия может длиться до нескольких часов и даже суток [1, 16, 17, 21].

Заключительная стадия лихорадки — стадия снижения высокой температуры (*stadium decrementi*). После прекращения действия пирогенов происходит восстановление центра терморегуляции до состояния, которое предшествовало проявлению лихорадки. «Установочная точка» снижается до нормального уровня. Преобладает теплоотдача испарением и потоотделением. Снижение температуры может быть постепенным (литическим) или резким (критическим). Последний тип снижения температуры может сопровождаться резким снижением артериального давления вплоть до коллапса, или больному может угрожать избыточная потеря хлоридов (через обильное потоотделение) — «хлоридный кризис» [1, 16, 17, 21].

В зависимости от продолжительности лихорадка может быть эфемерной (1—3 дня), острой (до 15 дней), подострой (до 1,5 мес) и хронической (более 1,5 мес) [1, 16, 17].

Постоянная лихорадка (febris continua) характеризуется высоким подъемом температуры с суточными колебаниями не выше 1 °С (крупозная пневмония, сыпной тиф и др.).

Послабляющая лихорадка (febris remittens) характеризуется наличием суточных колебаний температуры более 1 °С, но снижения до нормы не происходит. Такой вид лихорадки наблюдается при большинстве вирусных и многих бактериальных инфекциях (экссудативный плеврит, туберкулез и др.).

Перебегающая лихорадка (febris intermit-tens) характеризуется большими колебаниями суточной температуры с ее снижением по утрам до нормы или ниже (гнойная инфекция, туберкулез, некоторые разновидности малярии, ревматоидный артрит, лимфомы и др.).

Изнуряющая лихорадка (febris hectica) характеризуется суточными колебаниями температуры тела 3—4 °С. Наблюдается при гнойных процессах, сепсисе, туберкулезе и других заболеваниях.

Возвратная лихорадка (febris srecurrens) характеризуется чередованием лихорадочных и безлихорадочных периодов, которые длятся несколько суток. В период приступа повышения температуры колебания между вечерним подъемом и утренним снижением не превышают 1 °С. Такая температурная кривая характерна для возвратного тифа.

Извращенная лихорадка (febris inversa) характеризуется извращением суточного ритма с более высокими подъемами температуры по утрам. Встречается при септических процессах, туберкулезе.

Атипичная лихорадка (febris atypica) встречается при сепсисе и характеризуется отсутствием определенных закономерностей в колебаниях температуры тела в течение суток [1, 16, 17].

Известно, что ряд вирусов и бактерий обладают тропностью к гипоталамической области, то

есть к центрам вегетативной нервной системы. Поражение этой области приводит к длительной гиперсимпатикотонии, которая, вызывая централизацию кровообращения, может способствовать развитию шока. Вирусы, бактерии и их токсины действуют непосредственно на ткань головного и спинного мозга, стенки сосудов. Они вызывают продукцию организмом биологически активных веществ (гистамин, серотонин, брадикинин и др.) [1, 16, 17].

Признаком гиперсимпатикотонии, кроме характерных для первой стадии лихорадки, является разница температуры на периферии (подмышечная область) и центральной температуры (ректальная).

В первую стадию лихорадки, когда наблюдается преобладание симпатикотонии, измерение аксиллярной температуры будет давать ложную информацию. Достоверные показатели температуры тела в этот момент может дать ректальное измерение. В норме ректальная температура составляет 37,0 °С (у детей младшей возрастной группы — 37,5 °С). Информативной является температура полости рта — в норме она составляет 36,8 °С. Появление разности ректальной и аксиллярной температур более чем на 1 градус косвенно указывает на спазм периферических сосудов, то есть на централизацию кровообращения [1, 16, 17].

Лихорадка достаточно широко распространена и является одним из проявлений многих (не только инфекционных) заболеваний. Это обуславливает трудности дифференциальной диагностики, тем

более что повышение температуры тела часто является одним из самых ранних признаков, когда еще нет других клинических проявлений болезни, в том числе многих параметров лихорадки, имеющих дифференциально-диагностическое значение (длительность, характер температурной кривой и др.) [16, 17].

Важными составляющими медицинской практики являются семиотика и этимология. Часто при описании состояний с повышением температуры тела термины, обозначающие разные патологические процессы, используют как синонимы. Отмечена путаница при использовании терминов «лихорадка», «гипертермия», «гипертермический синдром». Нет четких критериев для разграничения понятий «бледная» и «розовая» лихорадка [1, 4, 5, 12—14, 16, 17, 22—24]. Медицинские энциклопедии, работы по фундаментальным медицинским направлениям, Международная классификация болезней (МКБ) X пересмотра не допускают вольного использования терминологии [17, 21].

Общепринятой классификации состояний с повышением температуры тела не существует, но принципиальные отличия в их патогенезе позволяют выделить как минимум две основные группы: гипертермии и «гипертермические» реакции.

Гипертермия (от греч. hyper — над, сверх и thermē — тепло) является болезненным состоянием, возникающим под действием физического (теплового) фактора внешней среды [10, 22, 23], что нашло отражение в МКБ X пересмотра (таблица)

Т а б л и ц а

Классификация состояний с повышением температуры тела в Международной классификации болезней X пересмотра (27)

Класс	Блок	Код	Название
XVIII Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	R50—R69 Общие симптомы и признаки	R50	Лихорадка неясного происхождения
		R50.0	Лихорадка с ознобом
		R50.1	Устойчивая лихорадка
		R50.9	Лихорадка неустойчивая
		R56.0	Судороги при лихорадке
		T67	Эффекты воздействия высокой температуры и света
		T67.0	Тепловой и солнечный удар
		T67.1	Тепловой обморок
		T67.2	Тепловая судорога
		T67.3	Тепловое истощение, обезвоживание
XIX Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	T66—T78 Другие и неуточненные эффекты воздействия внешних причин	T67.4	Тепловое истощение вследствие уменьшения содержания солей в организме
		T67.5	Тепловое истощение неуточненное
		T67.6	Тепловое утомление преходящее
		T67.7	Тепловой отек
		T67.8	Другие эффекты воздействия высокой температуры и света
		T67.9	Эффект воздействия высокой температуры и света неуточненный

[21]. Гипертермия — это увеличение температуры ядра без повышения гипоталамической установочной точки. При нарушениях терморегуляторных механизмов температура тела продолжает повышаться после того, как достигнута температура, превышающая установочную точку. Гипертермия может быть следствием неадекватного рассеивания тепла или избыточной теплопродукции без адекватного компенсаторного увеличения теплоотдачи. Например, у маленького ребенка, который остается в течение длительного времени в плотной теплой одежде (даже в пеленках) или если его оставили летом в закрытом автомобиле, может развиться гипертермия. У детей старшего возраста гипертермия может развиться при значительной физической нагрузке в жарком влажном помещении [10—13, 21—24].

«Гипертермические» реакции — условное название для синдрома повышенной температуры тела, не являющихся результатом внешнего воздействия и не связанных с контролируемой активацией «центра терморегуляции». «Гипертермические» реакции сопровождают разные заболевания и состояния и за редким исключением требуют снижения температуры [5, 10, 12, 21—24]. Принято выделять эндогенные и экзогенные «гипертермические» реакции. К первым относят психоген-

ные, нейрогенные и эндокринные, к экзогенным — лекарственные и нелекарственные «гипертермические» реакции.

Течение болезненного проявления перегрева организма варьирует от легкого (с незначительным повышением температуры тела) до очень тяжелого (с угрожающими жизни состояниями вплоть до повреждения головного мозга) [5, 17, 21].

Выводы

Температурный гомеостаз человека — это сложный механизм поддержания одного из параметров, при котором все органы и системы находятся в комфортных для своей жизнедеятельности условиях.

Лихорадка — сложный защитный механизм, при котором организмом регулируется изменение одного из параметров гомеостаза, необходимое для выживания в условиях внешней агрессии (инфекционной или неинфекционной). Является составным элементом иммунного ответа.

С клинической точки зрения лихорадка — синдром, основным симптомом которого является повышение температуры тела — пирексия. Но повышение температуры тела не тождественно симптомам, объединенным единым патогенезом (лихорадкой).

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — В. Б.; сбор материала, написание текста — В. Б., С. Н.; обработка материала — С. Н., Л. Ш.; редактирование — В. Б., Л. Ш.

Литература

- Адо А. Д. Учение о лихорадке // Клин. мед. — 1994. — № 1. — С. 67—70.
- Брюк К. Теплового баланс и регуляция температуры тела: пер. с англ // Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. — М.: Мир, 1996. — Т. 3. — 198 с.
- Брызгунов И. П. Теплообмен и терморегуляция в практике педиатра. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 128 с.
- Верткин А. Л. Скорая медицинская помощь. — М.: Гэотар-Медиа, 2005. — 368 с.
- Геппе Н. А., Малахов А. Б. Лихорадка у детей. Причины развития и методы лечения // Здоровье ребенка. — 2009. — № 1 (16) — 16 с.
- Зайцева О. В. Место анальгетиков и антипиретиков в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Consilium Medicum. — 2007. — № 1. — С. 21—23.
- Зайцева О. В. Некоторые аспекты эффективности и безопасности терапии острых респираторных заболеваний у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2008. — № 2. — С. 8—13.
- Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 656 с.
- Клинические рекомендации. Педиатрия / Под ред. А. А. Баранова. — М.: Гэотар-Медиа, 2005. — 272 с.
- Лоурин М. И. Лихорадка у детей. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
- Михельсон В. А. Лихорадка и гипертермия // Детская анестезиология и реаниматология / Под ред. В. А. Михельсона, В. А. Гребенникова. — М.: Медицина, 2001. — 480 с.
- Михельсон В. А., Маневич А. З. Основы интенсивной терапии и реанимации в педиатрии. — М.: Медицина, 1976 — 262 с.
- Неотложная педиатрия / Под ред. Б. М. Блохина. — М.: ИД Медпрактика-М, 2005. — 600 с.
- Никонов В. В., Павленко А. Ю. Нарушения температурного гомеостаза // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 6 (25). — С. 9—20.
- Общий курс физиологии человека и животных / Под ред. А. Д. Ноздрачева. — М.: Высш. шк., 1991. — Т. 1. — 512 с.
- Патологическая физиология / Под ред. А. Д. Адо и др. — М.: Триада-Х, 2000. — 574 с.
- Патофизиология: учебник: в 2-х томах / Под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Гэотар-Медиа, 2013. — Т. 1. — 848 с.
- Петрушина А. Д., Мальченко Л. А., Кретьнина Л. Н. и др. Неотложные состояния у детей. — М.: Мед. книга, 2002. — 176 с.
- Полин Р. А., Дитмар М. Ф. Секреты педиатрии: пер. с англ. — М.: СПб: Бино, 1999. — 786 с.
- Рык П. В., Царькова С. А., Ваисов Ф. Д. Лихорадка у детей (клинические и патофизиологические аспекты): Учеб. пособие. — Екатеринбург, 2010. — 53 с.
- Цыбулькин Э. К. Неотложная педиатрия в алгоритмах. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 160 с.
- Шабалов Н. П. Лихорадка и гипертермия у детей // Детские болезни. — СПб: Питер, 2006. — 832 с.
- Юлиш Е. И. Патогенетические аспекты лихорадки у детей, показания и методы ее купирования // Здоровье ребенка. — 2009. — № 4 (19). — 19 с.

В. І. БОБРОВА¹, С. М. НІКІФОРОВ², Л. А. ШЕВЧЕНКО³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

² Бучанська поліклініка

³ Запорізький державний медичний університет

Терморегуляція організму людини: норма і патологія

Температура тіла — один із параметрів, необхідних для оцінки життєдіяльності людського організму, пластична константа оцінки гомеостазу людини. Розглянуто анатомо-фізіологічні особливості центру терморегуляції — гіпоталамуса, який відповідає за підтримку балансу між теплопродукцією і тепловіддачею, що дає змогу підтримувати температуру тіла в оптимальних для життєдіяльності організму межах. Виділено принципові відмінності в патогенезі станів з підвищенням температури тіла.

Ключові слова: температура тіла, температурний гомеостаз, терморегуляція, гіпоталамус, кініни, простагландини, лихоманка.

V. I. BOBROVA¹, S. M. NIKIFOROV², L. A. SHEVCHENKO³

¹ P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

² Bucha polyclinic

³ Zaporizhzhya State Medical University

Thermoregulation of the human body: norm and pathology

Body temperature is one of the parameters needed to assess the vital activity of the human body, one of the flexible constant of assessing a person's homeostasis. The article deals with the anatomical and physiological features of the thermoregulation center — the hypothalamus, which establishes a constant equilibrium of heat production and heat transfer, that allows maintaining body temperature in optimal for the life of the organism limits. Principal differences in the pathogenesis of conditions with an increase in body temperature are distinguished.

Key words: body temperature, temperature homeostasis, thermoregulation, hypothalamus, kinins, prostaglandins, fever.



Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО, В. Ю. КРИЛОВА

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту на тлі хвороби малих судин

Мета — вивчити особливості клінічного перебігу та функціонального відновлення хворих з різними патогенетичними підтипами ішемічного інсульту (ІІ) на тлі хвороби малих судин (ХМС).

Матеріали і методи. Проведено когортне проспективне дослідження 117 хворих із гострим ІІ на тлі ХМС, з них 48 чоловіків та 69 жінок віком від 58 до 88 років (середній вік — $67,7 \pm 8,2$ року). Хворих розподілили на три групи за патогенетичним підтипом ІІ: атеротромботичний (АТ, $n = 66$), кардіоеMBOLІчний (КЕ, $n = 24$) та лакунарний (ЛІ, $n = 27$). Критеріями залучення були перший ІІ, наявна артеріальна гіпертензія (АГ) в анамнезі, ознаки ХМС за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ). Усім хворим проводили комплексне клініко-неврологічне та лабораторне інструментальне обстеження. Діагноз та підтип ІІ верифікували за допомогою ультразвукової доплерографії судин голови та шиї, ехокардіографії, електрокардіографії, МРТ головного мозку. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали за шкалою NIHSS в 1-шу, на 7-му та 14-ту добу після госпіталізації. На 14-ту добу визначали рівень повсякденної життєвої активності за допомогою індексу Бартел, ступінь інвалідизації — за модифіковану шкалою Ренкіна.

Результати. Виявлено відмінність за МР-ознаками ХМС при різних патогенетичних підтипах ІІ: статистично значущо частіше гіперінтенсивність білої речовини реєстрували у пацієнтів з АТ-підтипом, тоді як при КЕ-підтипі — лакуни ($p < 0,01$). Показано, що ХМС найбільше впливає на перебіг ІІ за підтипами АТ та ЛІ. Виявлено залежність між наявністю певних МР-ознак ХМС і тяжкістю ІІ та функціональним відновленням: при АТ-підтипі більша тяжкість за NIHSS та гірше функціональне відновлення асоціюються з наявними на томограмах гіперінтенсивністю білої речовини і розширенням периваскулярних просторів, тоді як при ЛІ найбільший вплив мають наявні лакуни та мікрокрововиливи. Не встановлено залежності між тяжкістю інсульту і функціональним статусом при КЕ-підтипі ІІ та наявними ознаками ХМС.

Висновки. У разі АГ ознаки ХМС можуть виявлятися при всіх патогенетичних підтипах ІІ незалежно від наявності інших чинників ризику. Найбільші нейровізуалізаційні зміни, котрі відповідають ХМС, розвиваються на 2-й стадії гіпертонічної хвороби. Нейровізуалізаційні ознаки ХМС реєструють з різною частотою при АТ-, КЕ- та ЛІ-підтипах ІІ. Існує зв'язок між нейровізуалізаційними ознаками ХМС і тяжкістю інсульту та функціональним відновленням хворих з АТ- та ЛІ-підтипами ІІ, але їх роль у розвитку ІІ та відновленні хворих з різними підтипами ІІ потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: ішемічний інсульт, хвороба малих судин, артеріальна гіпертензія.

Хвороба малих судин (ХМС) — термін, який використовують з різним значенням і в різних контекстах (патологічних, клінічних та нейровізуалізаційних). Це захворювання вважають одним із найчастіших патологічних процесів у неврологічній практиці. Воно має значний вплив на розвиток інсульту, демен-

ції і при старінні [8, 11]. Термін ХМС охоплює всі патологічні процеси, котрі впливають на малі судини головного мозку, зокрема малі артерії, артеріоли, капіляри і дрібні вени. Проте аналіз досліджень показав, що близько 50% провідних неврологічних центрів найчастіше використовують цей термін для позначення лише патологічних змін в артеріальному руслі і мало уваги приділяють венозному відділу [8].

© Л. В. Пантелеєнко, В. Ю. Крилова, 2018

Ознаки ураження дрібних судин головного мозку прижиттєво визначають за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку. Ці ознаки переважно стосуються змін дрібного артеріального русла, багато з них розвиваються без певних клінічних симптомів та є випадковою знахідкою при нейровізуалізаційних обстеженнях. До МР-критеріїв ХМС відносять дрібні субкортикальні інфаркти, лакуни, мікрогеморагії, гіперінтенсивність білої речовини головного мозку (лейкоареоз) та розширення периваскулярних просторів Вірхова — Робіна [2, 12].

Дрібний субкортикальний інфаркт визначають на підставі МР-нейровізуалізаційних ознак гострого інфаркту в басейні однієї з перфорантних артерій з/без клінічних симптомів ураження. Лакуна (ЛН) — це субкортикальна округла або овальна порожнина, виповнена ліквором (сигнал, ідентичний сигналу від ліквору), діаметром 3—15 мм. Гіперінтенсивність білої речовини (ГБР) діагностують на підставі гіперінтенсивних сигналів різного розміру на T2-зважених зображеннях без утворення порожнин (сигнал, відмінний від сигналу від ліквору). Ще одна ознака — це розширення периваскулярних просторів (РПВП), тобто просторів, розташованих уздовж судин сірої та білої речовини і заповнених рідиною. Ці простори мають сигнал, аналогічний до такого у ліквору. Оскільки вони розташовані навколо пенетруючих судин, то на зображеннях можуть мати лінійну, округлу або овальну форму, їх діаметр не перевищує 3 мм (якщо зображення перпендикулярне судині). Церебральні мікрокрововиливи (МК) — дрібні гіпоінтенсивні утворення, які можна виявити на градієнт-ехо T2-зважених або зважених за магнітною сприйнятливістю (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) зображеннях. Уважають, що МК відповідають макрофагам, навантаженим гемосидерином, які розташовані у периваскулярній тканині внаслідок діapedезу [10, 12].

Залишаються недостатньо вивченими причини виникнення ХМС. Головним етіологічним чинником розвитку ХМС вважають артеріальну гіпертензію (АГ) [4]. Однак із віком також збільшується ймовірність розвитку ХМС як у пацієнтів із судинними чинниками ризику і наявними цереброваскулярними захворюваннями, так і у клінічно здорових осіб похилого віку [3, 6, 13]. У деяких дослідженнях показано роль цукрового діабету (ЦД) 2 типу та дисліпідемії у розвитку ХМС. Похилий та старечий вік, жіноча стать, підвищений артеріальний тиск, тютюнопаління, а також наявність вираженої ГБР та лакунарного інсульту (ЛІ) пов'язані з прогресуванням ХМС [7, 9].

Існують відмінності щодо чинників ризику розвитку різних варіантів нейровізуалізаційних виявів ХМС. Так, наявність ЛН може асоціюватися з гіперхолестеринемією, ЦД та інфарктом міокарда, тоді як ГБР може більше відповідати атеросклеротичному ураженню судин [5, 7].

Загальновідомі чинники ризику ішемічного інсульту (ІІ), частина з яких (АГ, гіперхолестеринемія, ЦД, тютюнопаління) є спільними для всіх патогенетичних підтипів інсульту [1, 4]. Проте існують відмінності щодо чинників ризику розвитку різних підтипів ІІ. Інсульт, який виникає на тлі ураження магистральних судин головного мозку (атеротромботичний (АТ) підтип) більше пов'язаний з чоловічою статтю, тютюнокурінням і підвищеним вмістом холестерину, тоді як інсульт на тлі ураження судин малого діаметра (лакунарний) — з АГ [4].

Зазначені чинники ризику виникнення ІІ уражають як судини великого діаметра, так і дрібні судини мозку, внаслідок чого ознаки ХМС виявляють при всіх патогенетичних підтипах ІІ, але роль різних варіантів ХМС у розвитку, перебігу та функціональному відновленні патогенетичних підтипів ІІ не вивчено.

Мета роботи — вивчити особливості клінічного перебігу та функціонального відновлення хворих з різними патогенетичними підтипами ішемічного інсульту на тлі хвороби малих судин

Матеріали і методи

Проведено когортне проспективне дослідження 117 хворих із гострим ІІ на тлі ХМС, з них 48 чоловіків та 69 жінок віком від 58 до 88 років (середній вік — $(67,7 \pm 8,2)$ року). Хворих розподілили на три групи за патогенетичним підтипом ІІ: атеротромботичний (АТ, $n = 66$), кардіоеMBOLічний (КЕ, $n = 24$) та лакунарний (ЛІ, $n = 27$). Критеріями залучення були перший ІІ, наявна АГ в анамнезі, ознаки ХМС за даними МРТ. Критерії ХМС встановлювали на підставі виявлення при МРТ головного мозку ЛН, ГБР, МК, РПВП.

Усім хворим проводили комплексне клініко-неврологічне та лабораторне інструментальне обстеження: ультразвукове доплерівське дослідження судин голови та шиї, ехокардіографію, електрокардіографію, МРТ головного мозку на апараті Philips з індукцією магнітного поля 1,5 Тл, у протоколі якого, крім стандартних зображень, було SWI-зображення.

Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали за шкалою NIHSS в 1-шу, на 7-му та 14-ту добу після госпіталізації. На 14-ту добу визначали функціональний статус хворих: рівень повсякденної життєвої активності оцінювали за допомогою індексу Бартел (ІБ), ступінь інвалідизації — за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням критерію Стьюдента, Краскера — Уолліса, χ^2 , кореляційного аналізу. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета статистичних програм SPSS 22.0.

Результати та обговорення

Основні характеристики обстежених хворих за віком, статтю, локалізацією та патогенетичним підтипом ІІ наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих за локалізацією та підтипом інсульту (n = 117)

Показник	Кількість хворих
Локалізація інсульту	
Ліва середня мозкова артерія	46 (39,3%)
Права середня мозкова артерія	33 (28,2%)
Вертебробазиллярний басейн	38 (32,5%)
Патогенетичний підтип інсульту	
Атеротромботичний	66 (56,4%)
Кардіоемболічний	24 (20,5%)
Лакунарний	27 (23,1%)

У всіх хворих виявлено АГ різного ступеня тяжкості. Найбільше хворих (67,5%) мали АГ 2 стадії, 9,4% — 1 стадії, 23,1% — 3 стадії (рис. 1), що загалом відповідає даним літератури [4]. У групі пацієнтів з ЛІ частка хворих з АГ 2 стадії була статистично значущо більшою (89%, $p < 0,01$), що може свідчити про те, що саме на цій стадії розвиваються найбільші зміни пенетруючих артерій головного мозку, які призводять до виникнення ЛІ.

МР-ознаки ХМС траплялися у різній комбінації (рис. 2). Статистично значущо частіше у пацієнтів з АТ-підтипом реєстрували ГІБР, тоді як в осіб із КЕ-підтипом — ЛН, що можна пояснити результатами «німих» інфарктів унаслідок мікроемболізації судин головного мозку ($p < 0,01$). Рідко визначали на томограмі МК у пацієнтів усіх груп, найменше — у хворих з АТ-підтипом без статистично значущої різниці між групами.

Було порівняно наслідок за NIHSS, БІ та МШР залежно від патогенетичного підтипу ІІ на тлі ХМС. Оцінку неврологічного статусу проводили за шкалою NIHSS при госпіталізації в стаціонар, на 7-му та 14-ту добу (рис. 3). В усіх групах відзначено поліпшення неврологічного статусу протягом гострого періоду без статистично значущої різниці з тенденцією до дещо більшої швидкості відновлення хворих з ЛІ.

Ступінь функціональної залежності хворих з ЛІ за БІ наприкінці гострого періоду становив у середньому ($81,6 \pm 6,7$) бала і був статистично значущо меншим, ніж у хворих з іншими патогенетичними підтипами ІІ ($64,3 \pm 15,9$) бала при АТ-підтипі та ($70,3 \pm 13,9$) бала при КЕ-підтипі, $p < 0,05$). Частка хворих, незалежних у повсякденній активності, становила 21,1% (13,6% серед хворих з АТ-підтипом, 20,8% серед хворих з КЕ-підтипом та 37,1% серед хворих з ЛІ). Таким чином, хворі з ЛІ наприкінці гострого періоду були статистично значущо менше функціонально залежними від оточення, тоді як хворі з АТ-підтипом — більш функціонально залежними.

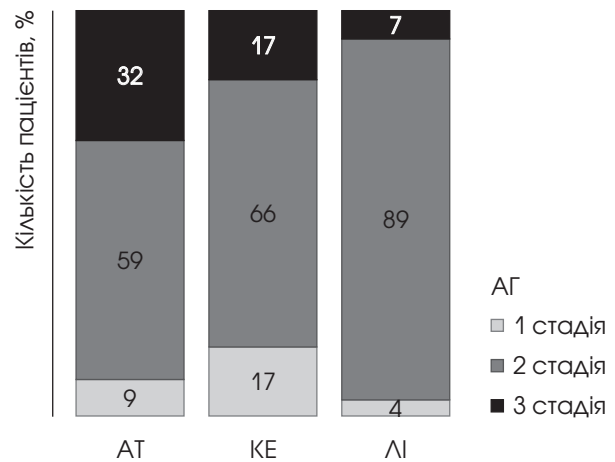


Рис. 1. Тяжкість артеріальної гіпертензії у хворих з різними патогенетичними підтипами ішемічного інсульту

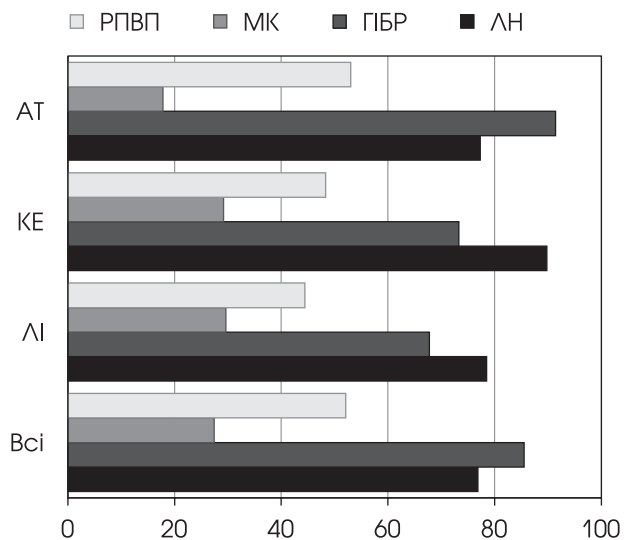


Рис. 2. МР-ознаки хвороби малих судин у хворих з різними патогенетичними підтипами ішемічного інсульту

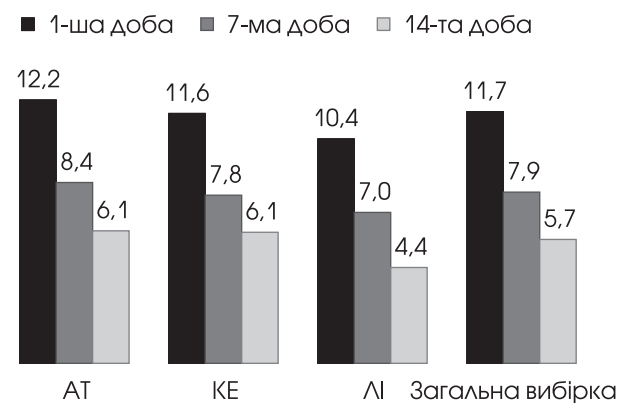


Рис. 3. Динаміка неврологічного статусу залежно від підтипу ішемічного інсульту

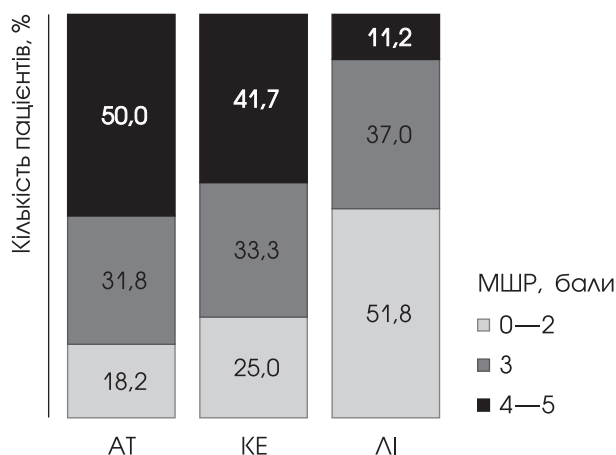


Рис. 4. Оцінка за МШР

Інший критерій оцінки функціонального статусу — ступінь інвалідизації, який оцінювали за МШР, був також більш вираженим у хворих з АТ-підтипом та менш вираженим у пацієнтів з ЛІ, але без статистично значущої різниці. Дані щодо кількості хворих без порушення життєдіяльності або з порушеннями легкого ступеня (0—2 бали), помірними (3 бали) та вираженими (4—5 балів) у групах з різним підтипом ІІ наведено на рис. 4.

Таким чином, протягом гострого періоду ІІ на тлі ХМС клінічно та статистично значущої різниці в неврологічному статусі залежно від патогенетичного підтипу ІІ не виявлено, але функціональне відновлення хворих з ЛІ відбувалося швидше і частка функціонально незалежних пацієнтів при цьому підтипі ІІ була більшою.

Оскільки всі хворі мали нейровізуалізаційні ознаки ХМС, але виявлялися вони у пацієнтів з різними патогенетичними підтипами інсульту з неоднаковою частотою, було проаналізовано зв'язок різних варіантів виявів ХМС з функціональним відновленням хворих (табл. 2). З цією метою проведено кореляційний аналіз із залученням цих ознак. Оскільки вік хворих може впливати як на відновлення функціонального статусу, так і на наявність та поширеність ознак ХМС, він був залучений в аналіз як коваріанта.

При АТ-підтипі інсульту сильну кореляцію виявлено між наявною ГБР і тяжкістю інсульту за NIHSS на момент госпіталізації, помірну — наприкінці гострого періоду ($p < 0,05$). Слабкий кореляційний зв'язок встановлено між ГБР та функціональним статусом за Бі, а також між РПВП і тяжкістю інсульту та ступенем інвалідизації за МШР наприкінці гострого періоду. Наявні ознаки ХМС не корелювали з тяжкістю та функціональним наслідком КЕ-підтипу. При ЛІ помірно виражені кореляційні зв'язки виявлено між наявними ЛН і тяжкістю інсульту та функціональним статусом ($p < 0,01$). Зафіксовано слабку кореляцію МК з тяжкістю інсульту ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлено, що ХМС найбільше пов'язана з перебігом ІІ за АТ- та ЛІ-підтипами. Характерні нейровізуалізаційні ознаки ХМС мають різний ступінь кореляції з тяжкістю інсульту та функціональним відновленням. Так, при АТ-підтипі тяжкість інсульту за NIHSS та показники функціонального відновлення найбільше асоціюються з наявністю на томограмі ГБР та РПВП, тоді як при ЛІ — з наявністю ЛН та МК. Не виявлено асоціації

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції між ознаками хвороби малих судин і показниками тяжкості ішемічного інсульту та функціонального статусу

		NIHSS			Бі	МШР
		1-ша доба	7-ма доба	14-та доба		
АТ	ЛН	+0,098	+0,068	+0,012	+0,053	+0,025
	ГБР	+0,641**	+0,188*	+0,481**	+0,281*	+0,048
	МК	+0,062	+0,090	+0,038	+0,097	+0,069
	РПВП	+0,221	+0,267*	+0,346**	+0,075	+0,284*
КЕ	ЛН	-0,070	-0,102	-0,112	-0,188	+0,160
	ГБР	+0,093	-0,114	-0,143	-0,036	+0,071
	МК	+0,070	+0,102	+0,112	-0,188	+0,160
	РПВП	-0,062	-0,090	-0,038	-0,097	+0,181
ЛН	ЛН	+0,692**	+0,602**	+0,555**	+0,593**	+0,028
	ГБР	+0,153	-0,038	-0,112	+0,093	+0,153
	МК	+0,259*	+0,015	+0,234*	+0,081	+0,102
	РПВП	+0,012	+0,157	+0,064	+0,014	+0,077

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

між тяжкістю інсульту та функціональним статусом при KE-підтипі з наявністю ознак ХМС.

Проведене дослідження має певні обмеження. Так, виявлення МК було меншим, ніж очікувалося, ймовірно, внаслідок того, що МРТ-протокол передбачав отримання SWI-зображень, а не градієнт-ехо-T2, яке є чутливішим щодо виявлення МК [10]. Тому роль впливу МК на тяжкість II потребує подальшого вивчення.

Висновки

МР-ознаки ХМС можуть виявлятися при всіх патогенетичних підтипах II за умови наявності АГ, що свідчить про її провідну роль у патофізіологічних змінах судин малого діаметра, незалежно від наявності інших чинників ризику. Найбільші нейровізуалізаційні зміни, котрі відповідають ХМС, розвиваються на 2-й стадії гіпертонічної хвороби.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Л. П.; збір та обробка матеріалу, редагування — Л. П., В. К.

Виявлено різницю щодо МР-ознак ХМС між патогенетичними підтипами II: статистично значущо частіше ПБР реєстрували у пацієнтів з АТ-підтипом, а ЛН — при KE-підтипі, що можна пояснити результатами «німих» інфарктів унаслідок мікроемболізації судин головного мозку.

Установлено, що ХМС найбільше впливає на перебіг II за АТ- та ЛІ-підтипами. Характерні нейровізуалізаційні ознаки ХМС мають різний ступінь зв'язку з тяжкістю інсульту та функціональним відновленням: при АТ-підтипі тяжкість інсульту за NIHSS та показники функціонального відновлення найбільше асоціюються з наявністю ПБР та РПВП, тоді як при ЛІ-підтипі — з наявністю ЛН та МК. Не виявлено зв'язку між тяжкістю інсульту та функціональним статусом при KE-підтипі та наявністю ознак ХМС. Роль різних виявів ХМС у розвитку та відновленні хворих з різними підтипами II потребує подальшого вивчення.

Література

- De Leeuw F. E., de Groot J. C., Oudkerk M. et al. Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions // *Neurology*. — 2000. — Vol. 54. — P. 1795—1801.
- Debetto S., Markus H. S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. — 2010. — Vol. 341. — P. 3666.
- Gouw A., Seewann A., Van der Flier W. et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 82(2). — P. 126—135.
- Jackson C. A., Hutchison A., Dennis M. S. et al. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: a prospective, hospital-based study // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 3679—3684. Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558221
- Khan U., Porteous L., Hassan A., Markus H. S. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2007. — Vol. 78(7). — P. 702—706.
- Moonen J. E., Foster-Dingley J. C., van den Berg-Huijsmans A. A. et al. Influence of small vessel disease and microstructural integrity on neurocognitive functioning in older individuals: The DANTE Study Leiden // *Am. J. Neuroradiol.* — 2017. — Vol. 38(1). — P. 25—30.
- Nam K. W., Kwon H. M., Lim J. S. et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12(10). — e0184944.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9. — P. 689—701.
- Schmidt R., Scheltens P., Erkinjuntti T. et al. White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease // *Neurology*. — 2004. — Vol. 63. — P. 139—144.
- Shoamanesh A., Kwok C., Benavente O. Cerebral Microbleeds: Histopathological correlation of neuroimaging // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 32(6). — P. 528—534.
- Van Dijk E. J., Prins N. D., Vrooman H. A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39(10). — P. 2712—2717.
- Wardlaw J., Smith E., Biessels G. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *Lancet Neurol.* — 2013. — Vol. 12(8). — P. 822—838.
- Windham B. G., Griswold M. E., Shibata D. et al. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43. — P. 1218—1223.

Л. В. ПАНТЕЛЕЕНКО, В. Ю. КРЫЛОВА

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Особенности клинического течения ишемического инсульта на фоне болезни малых сосудов

Цель — изучить особенности клинического течения и функционального восстановления больных с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта (ИИ) на фоне болезни малых сосудов (БМС).

Материалы и методы. Проведено когортное проспективное исследование 117 пациентов с острым ИИ на фоне БМС, из них 48 мужчин и 69 женщин в возрасте от 58 до 88 лет (средний возраст — $(67,7 \pm 8,2)$ года).

Больные были распределены на три группы по патогенетическому подтипу ИИ: атеротромботический (АТ, $n = 66$), кардиоэмболический (КЭ, $n = 24$) и лакунарный (ЛИ, $n = 27$). Критериями включения были первый ИИ, артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе, признаки БМС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Всем пациентам проводили комплексное клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Диагноз и подтип ИИ верифицировали с помощью ультразвуковой доплерографии сосудов головы и шеи, эхокардиографии, электрокардиографии, МРТ головного мозга. Степень нарушения неврологических функций оценивали по шкале NIHSS на 1-е, на 7-е и 14-е сутки после госпитализации. На 14-е сутки определяли уровень повседневной жизненной активности с помощью индекса Бартел, степень инвалидизации — по модифицированной шкале Ренкина.

Результаты. Выявлено отличие по МР-признакам БМС при разных патогенетических подтипах ИИ: статистически значимо чаще гиперинтенсивность белого вещества регистрировали у пациентов с АТ-подтипом, тогда как при КЭ-подтипе — лакуны ($p < 0,01$). Показано, что БМС более всего влияет на течение ИИ АТ- та ЛИ-подтипов. Выявлена зависимость между наличием определенных нейровизуализационных признаков БМС и тяжестью инсульта и функциональным восстановлением: при АТ-подтипе более тяжелые по NIHSS инсульты и худшее функциональное восстановление ассоциируются с наличием на томограмме гиперинтенсивности белого вещества и расширений периваскулярных пространств, тогда как при ЛИ наибольшее влияние имеют лакуны и микрокровоизлияния. Не установлена зависимость между тяжестью инсульта и функциональным статусом КЭ-подтипа ИИ и МР-признаками БМС.

Выводы. В случае АГ признаки БМС могут выявляться при всех патогенетических подтипах ИИ, независимо от наличия других факторов риска. Выраженные нейровизуализационные изменения, соответствующие БМС, развиваются на 2-й стадии гипертонической болезни. Нейровизуализационные признаки БМС регистрируют с разной частотой при АТ-, КЭ- та ЛИ-подтипах ИИ. Существует взаимосвязь между тяжестью инсульта, функциональным восстановлением больных с АТ- и ЛИ-подтипами ИИ и нейровизуализационными признаками БМС, однако их роль в развитии ИИ и восстановлении больных с разными подтипами ИИ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, болезнь малых сосудов, артериальная гипертензия

L. V. PANTELEENKO, V. Yu. KRYLOVA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Characteristics of the clinical course of ischemic stroke against the background small vessel disease

Objective — to study the clinical course and functional recovery of patients with various pathogenetic subtypes of ischemic stroke (IS) in small vessel disease (SVD).

Methods and subjects. We performed a cohort prospective study of 117 patients with acute IS in SVD. 48 men and 69 women (mean age 67.7 ± 8.2 years) were included into study. Patients were divided into three groups based on the pathogenetic subtype of IS: atherothrombotic (AT, $n = 66$), cardioembolic (CE, $n = 24$) and lacunar (LI, $n = 27$). Inclusion criteria were: the first IS, history of arterial hypertension (AH), signs of SVD according to MRI. All patients underwent a comprehensive clinical, neurological, laboratory and instrumental examination. The diagnosis and the subtype of IS were verified by Doppler ultrasonography of head and neck vessels, Echo CG, ECG, and cerebral MRI. The degree of impairment of neurological functions was assessed on the 1st, 7th and 14th days after the hospitalization by NIHSS. On the 14th day, the level of daily life activity was assessed using the Bartel index (BI), and the degree of disability was estimated using the modified Rankine scale (mRS).

Results. There was a difference in the signs of SVD in various pathogenetic subtypes of IS: significantly more white matter hyperintensity was found in patients with the AT subtype, whereas with the CE subtype, lacunae were observed more often ($p < 0.01$). It was revealed that SVD has more impact in AT and LI subtypes of IS. SVD has been shown to have different interdependence between stroke severity and functional recovery in various IS subtypes: the white matter hyperintensity and expansion of perivascular spaces on MRI relate to bigger stroke severity and worse functional recovery in AT subtype, whereas microhemorrhages and lacunas have greater effect in LI. Severity of stroke and functional status of CE subtype of IS do not correlate to SVD.

Conclusions. In the presence of AH, signs of SVD can be detected in all pathogenetic subtypes of IS, regardless of the presence of other risk factors. Related to SVD pronounced neuroimaging changes develop at the 2nd stage of AH. Different neuroimaging signs of SVD are recorded with different frequency in AT, CE and LI subtypes of IS. Their presence mostly affects the course of AT and LI subtypes of IS. There is a relationship between the severity of stroke, functional recovery of patients with AT and LI subtypes of IS and neuroimaging signs of SVD, but its role in the development of IS and the recovery of patients with different subtypes of IS requires further study.

Key words: ischemic stroke, small vessel disease, arterial hypertension.



Л. В. НОВІКОВА

Запорізький державний медичний університет

Клініко-електроенцефалографічні особливості у хворих із повторним мозковим півкульовим ішемічним інсультом залежно від наслідку гострого періоду захворювання

Мета — вивчити клініко-нейрофізіологічні кореляції у хворих із повторним мозковим півкульовим ішемічним інсультом (ПМПІІ) залежно від наслідку в гострий період захворювання.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне і комп'ютерно-електроенцефалографічне дослідження 41 пацієнта (22 (53,6%) чоловіки і 19 (46,4%) жінок, середній вік — 71 (68—72) рік) у гострий період ПМПІІ. Всім пацієнтам виконане неврологічне обстеження в 1-шу добу захворювання з використанням NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) та модифікованої шкали Ренкіна на 21-шу добу, комп'ютерну томографію та електроенцефалографію головного мозку.

Результати. Групи пацієнтів зі сприятливим та несприятливим наслідком гострого періоду ПМПІІ статистично значущо не відрізнялися за гендерною структурою, латералізацією та локалізацією ПМПІІ. Виявлено тенденцію до вищих значень відносної спектральної потужності (ВСП) δ -ритму і θ -ритму та коефіцієнтів DAR і TAR в ураженій півкулі у загальній когорті хворих. Установлено, що хворі з несприятливим наслідком гострого періоду ПМПІІ в дебюті захворювання мали більші значення ВСП δ -ритму в обох півкулях головного мозку, тоді як для хворих зі сприятливим наслідком ПМПІІ характернішим було переважання в ураженій півкулі ВСП $\beta_{\text{ю}}$ -ритму та β -ритму, а в інтактній — ВСП $\alpha_{\text{ю}}$ -ритму та α -ритму.

Висновки. На функціональний наслідок гострого періоду ПМПІІ впливала величина абсолютної спектральної потужності δ -ритму в ураженій півкулі, ВСП δ -ритму в ураженій півкулі, ВСП δ -ритму в інтактній півкулі, коефіцієнт DAR в ураженій та інтактній півкулі.

Ключові слова: повторний ішемічний інсульт, електроенцефалографічний патерн, функціональний наслідок.

Судинні захворювання головного мозку — одна з актуальних проблем сучасної ангіоневрології, що зумовлено їх значною часткою у структурі захворюваності, смертності та інвалідизації. Найбільш поширеним і тяжким за наслідками серед судинних захворювань мозку є інсульт, який реєструють щороку майже у 100 тис. українців [1, 2, 6].

Установлено, що серед пацієнтів, які раніше перенесли інсульт, ризик розвитку повторного захворювання в 6—9 разів вищий, ніж в осіб такого

самого віку і статі, які не мали раніше ішемічного інсульту (ІІ) [2, 3]. Протягом 5 років кумулятивний ризик рецидиву після першого інсульту становить близько 16,6%, протягом 10 років — 43%, а поєднаний ризик повторного інсульту і смерті — 65,3% [2—4].

Важливе значення на етапі діагностики мозкового ІІ має вивчення стану біоелектричної активності головного мозку. За даними вчених, електроенцефалографія (ЕЕГ) характеризується не лише значною чутливістю щодо початкових змін церебральної перфузії головного мозку, а і високою

прогностичною значущістю щодо наслідку захворювання [10].

До суттєвих переваг методу належать його неінвазивність, простота застосування, економічна доступність та відсутність протипоказань.

ЕЕГ-зміни при ішемічному інсульті добре відомі. Це загальні та фокальні зміни, котрі виявляються повільною активністю, зниженням або зникненням швидкої активності. У кількісному аналізі ЕЕГ при ІІ доведено роль показників абсолютної та відносної спектральної потужності, а також її індексів [7—9]. Проте в доступній літературі мало інформації щодо особливостей ЕЕГ-патерну у хворих з повторним мозковим півкульовим ішемічним інсультом (ПМПІІ), що зумовило актуальність теми дослідження.

Мета роботи — вивчити клініко-нейрофізіологічні кореляції у хворих із повторним мозковим півкульовим ішемічним інсультом залежно від наслідку в гострий період захворювання.

Матеріали і методи

У клініці нервових хвороб Запорізького державного медичного університету на базі Запорізького ангіоневрологічного центру проведено комплексне клініко-неврологічне і комп'ютерно-електроенцефалографічне дослідження 41 пацієнта в гострий період ПМПІІ. В дослідженні взяли участь 22 (53,7 %) чоловіки і 19 (46,3 %) жінок віком від 68 до 72 років (середній вік — 71 рік).

Критерії залучення в дослідження:

1. Вік від 45 до 85 років.
2. Наявність в анамнезі задокументованого мозкового півкульового ішемічного інсульту (МПІІ), котрий виник уперше.
3. Клініко-комп'ютерно-томографічне підтвердження ПМПІІ.
4. Атеротромботичний чи кардіоемболічний підтип ПМПІІ за класифікацією TOAST.
5. Госпіталізація в перші 24 год від розвитку ПМПІІ.
6. Підписана інформована згода на участь пацієнта у дослідженні.

Критерії вилучення з дослідження:

1. Наявність двох або більше вогнищ ураження.
2. Геморагічна трансформація інфаркту мозку.
3. Поєднаний мозковий інсульт.
4. Значення сумарного бала за NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) на момент госпіталізації ≥ 20 .
5. Оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) 3 бали і більше (після МПІІ, котрий виник уперше) на момент госпіталізації.
6. Летальний наслідок гострого періоду ПМПІІ.
7. Наявність онкологічної та/або декомпенсованої соматичної патології.
8. Анамнестичні дані щодо зловживання алкоголем, наявності черепно-мозкових травм.
9. Психопатологічний синдром.

Для визначення тяжкості інсульту всім пацієнтам проводили неврологічне обстеження в 1-шу добу захворювання з використанням NIHSS. Функціональний наслідок гострого періоду ПМПІІ оцінювали за допомогою МШР на 21-шу добу (≥ 4 бали — критерій несприятливого функціонального наслідку (НФН), ≤ 3 бали — сприятливого функціонального наслідку (СФН)).

Для підтвердження діагнозу ПМПІІ та оцінки структурних змін речовини головного мозку всім пацієнтам в дебюті захворювання проводили комп'ютерну томографію (КТ) за допомогою комп'ютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Німеччина). Визначали локалізацію, розміри вогнища ураження, наявність та вираженість дислокаційного процесу, наявність, локалізацію та розміри лікворної кісти (ознака раніше перенесеного ІІ з урахуванням даних анамнезу). Об'єм вогнища ураження (ОВУ) визначали за формулою:

$$ОВУ = (a \cdot b \cdot c \cdot \pi) : 6,$$

де a, b, c — лінійні розміри вогнища ураження за даними КТ (см).

Стан біоелектричної активності головного мозку оцінювали в перші 72 год захворювання за допомогою комп'ютерної електроенцефалографії, проведеної за допомогою 16-канального електроенцефалографа NeuroCom («ХАІ-Медика», Україна) з електродами, встановленими за міжнародною системою «10-20». Для спектрального аналізу спонтанної біоелектричної активності головного мозку окремо для інтактної та ураженої півкулі визначали величину абсолютної (мкВт) та відносної (%) спектральної потужності (АСП та ВСП), міжпівкульову асиметрію (МПА) діапазонів δ (0,5—4 Гц), θ (4—8 Гц), α (8—13 Гц), β (13—35 Гц), а також піддіапазонів θ_{lo} (4—6 Гц), θ_{hi} (6—8 Гц), α_{lo} (8—10 Гц), α_{hi} (10—13 Гц), β_{lo} (13—25 Гц) та β_{hi} (25—35 Гц), та коефіцієнти інтегральної оцінки біоелектричної активності головного мозку, які становили собою співвідношення АСП ритмів зазначених діапазонів та піддіапазонів ($DAR = \delta : \alpha$; $DTABR = (\delta + \theta) : (\alpha + \beta)$; $TAR = \theta : \alpha$).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програмного забезпечення Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Оскільки розподіл більшості показників не відповідав законам нормальності (згідно з тестом Шапіро — Уїлка), дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (Me (25 квартиль; 75 квартиль)). Оцінку статистичної значущості різниці досліджуваних параметрів виконували за допомогою критерію Манна — Уїтні. Для з'ясування наявності, сили та напрямку зв'язків між параметрами ЕЕГ-патерну та балом за NIHSS на 1-шу—3-тю, 10—13-ту добу, ОВУ та балом за МШР на 21-шу добу захворювання проводили кореляційний аналіз з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (R). Для оцінки взаємозв'язків між якісними показниками використовували критерій χ^2 Пірсона. Статистично значущими вважали результати з рівнем $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У загальній когорті пацієнтів з ПМПІІ НФН гострого періоду захворювання встановлено у 26 (63,4%) осіб (середній вік — 71 (67; 72) рік), у решти — СФН (середній вік — 70 (67; 71) років). Обидві групи не відрізнялися за гендерною структурою, віком, півкульовою локалізацією та латералізацією повторного вогнища ішемії щодо МПІІ, який виник уперше (табл. 1).

Аналіз ступеня тяжкості ПМПІІ виявив, що в загальній когорті хворих середній сумарний бал за NIHSS становив 11,0 (10,0; 12,0), що відповідало середній тяжкості інсульту. Встановлено статистично значущу міжгрупову різницю за сумарним балом за NIHSS на 1-шу–3-тю добу ПМПІІ. Так, у хворих із НФН медіана сумарного бала за NIHSS становила 12,0 (11,0; 13,0), що на 20% перевищувало відповідний показник хворих зі СФН (10,0 (9,0; 10,0), $p = 0,0002$). На 10—13-ту добу ПМПІІ медіана сумарного бала за NIHSS у хворих з НФН дорівнювала 8,5 (7,0; 9,0) і на 18,8% була більшою за показник хворих зі СФН ($p = 0,042$). При порівнянні медіан ОБУ статистично значущої міжгрупової різниці не виявлено (26,9 (13,4; 30,9) у хворих зі СФН порівняно з 30,7 (26,9; 39,8) у хворих із НФН, $p = 0,807$).

При порівнянні показників АСП, ВСП, МПА та інтегральних коефіцієнтів статистично значущої різниці між ураженою (УП) та інтактною (ІП) півкулею не виявлено, проте в УП виявлено тенденцію до вищих показників ВСП δ -ритму (21,78 (13,64; 33,37) порівняно з 19,23 (15,80; 29,73)), ВСП θ -діапазону (21,52 (14,84; 29,04) порівняно з 17,86 (14,51; 26,32)) та коефіцієнтів DAR (0,66 (0,38; 0,87) порівняно з 0,54 (0,40; 1,01)), DTABR (0,78 (0,54; 1,43) порівняно з 0,74 (0,48; 1,26)) та TAR (0,58 (0,35; 1,16) порівняно з 0,48 (0,34; 0,83)).

Залежно від функціонального наслідку ПМПІІ виявлено особливості показників АСП. Так, встановлено статистично значущу міжгрупову різницю за показниками АСП δ -діапазону УП та ІП, значення якої було найвищим у хворих із НФН. За іншими показниками АСП статистично значущої міжгрупової різниці не виявлено (табл. 2). Дані щодо ВСП наведено в табл. 3.

Відзначено білатеральну елевацію повільно-хвильової активності, що підтверджено збільшенням ВСП ритмів δ -діапазону в осіб з НФН: значення цього показника в інтактній півкулі на 47% перевищувало величину аналогічного показника у хворих зі СФН ($p < 0,0001$), а в ураженій — на 54% ($p = 0,0006$).

Виявлено статистично значущу міжгрупову різницю за ВСП α_{10} -ритму ІП ($p = 0,0256$), ВСП α -ритму ІП ($p = 0,0497$), ВСП β_{10} -ритму ($p = 0,0359$) та ВСП β -ритму ($p = 0,0497$), які переважали у хворих із СФН.

За результатами статистичного аналізу встановлено наявність статистично значущих міжгрупових відмінностей за інтегральними коефіцієнтами DAR і DTABR ураженої та інтактної півкуль (табл. 4).

Виявлено статистично значущий прямо пропорційний зв'язок між АСП δ -ритму УП та середнім балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = +0,35$, $p < 0,05$), оцінкою за МШР ($R = +0,46$, $p < 0,05$); між АСП β_{10} -ритму УП та ОБУ ($R = +0,36$, $p < 0,05$); між АСП δ -ритму ІП та середнім балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = +0,35$, $p < 0,05$), балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = +0,35$, $p < 0,05$) та оцінкою за МШР ($R = +0,53$, $p < 0,05$); між ВСП δ -ритму УП та середнім балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = +0,50$, $p < 0,05$), балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = +0,51$, $p < 0,05$), оцінкою за МШР ($R = +0,55$, $p < 0,05$), обернено пропорційний зв'язок між ВСП α_{10} -ритму УП та середнім балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = -0,47$, $p < 0,05$), між ВСП α_{10} -ритму УП та балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = -0,31$, $p < 0,05$), між ВСП α -ритму УП та балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = -0,34$, $p < 0,05$); між оцінкою за МШР та ВСП β_{10} -ритму УП ($R = -0,34$, $p < 0,05$), ВСП β -ритму ІП ($R = -0,31$, $p < 0,05$),.

ВСП ІП δ -ритму прямо пропорційно корелювала із середнім балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = +0,54$, $p < 0,05$), балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = +0,48$, $p < 0,05$), оцінкою за МШР ($R = +0,67$, $p < 0,05$), а ВСП α_{10} -ритму ІП — обернено пропорційно із середнім балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = -0,44$, $p < 0,05$) та оцінкою за МШР ($R = -0,36$, $p < 0,05$), ВСП α -ритму ІП — з балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = -0,32$, $p < 0,05$) та оцінкою за МШР ($R = -0,31$, $p < 0,05$).

Установлено статистично значущу кореляцію між інтегральним коефіцієнтом DAR УП та балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = +0,50$, $p < 0,05$), балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = +0,49$, $p < 0,05$), оцінкою за МШР ($R = +0,50$, $p < 0,05$), між коефіцієнтом DTABR УП та балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = +0,41$, $p < 0,05$), балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = +0,42$, $p < 0,05$), оцінкою за МШР ($R = +0,39$, $p < 0,05$), між коефіцієнтом DAR ІП та балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = +0,50$, $p < 0,05$), балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = +0,45$, $p < 0,05$), оцінкою за МШР ($R = +0,60$, $p < 0,05$), між DTABR ІП та балом за NIHSS у 1-шу добу ($R = +0,46$, $p < 0,05$), балом за NIHSS на 13-ту добу ($R = +0,44$, $p < 0,05$), оцінкою за МШР ($R = +0,51$, $p < 0,05$).

Виявлено обернено пропорційний зв'язок між балом за NIHSS у 1-шу добу та МПА β_{10} -ритму ($R = -0,35$, $p < 0,05$), МПА β -ритму ($R = -0,34$, $p < 0,05$).

Не виявлено статистично значущої міжгрупової різниці за показниками АСП, ВСП, МПА, DAR, DTABR, TAR ураженої та інтактної півкуль, що зумовлено розташуванням ПМПІІ у більшості хворих в контралатеральному щодо МПІІ каротидному басейні, який виник уперше.

Т а б л и ц я 1

Розподіл хворих за статтю, локалізацією та латералізацією вогнища ураження залежно від наслідку гострого періоду повторного мозкового півкульового ішемічного інсульту

Показник	Загальна когорта (n = 41)	≤ 3 бали за МШР на 21-шу добу (n = 15)	≥ 4 бали за МШР на 21-шу добу (n = 26)	χ^2	p
Чоловіки	22 (53,7%)	7 (46,7%)	15 (57,7%)	0,47	0,4953
Півкуля					
Ліва	19 (46,3%)	9 (60,0%)	10 (38,5%)	1,78	1,8281
Права	22 (53,7%)	6 (40,0%)	16 (61,5%)		
Латералізація інсульту					
ІЛКБ	15 (36,6%)	7 (53,3%)	8 (38,5%)	1,03	0,3087
КЛКБ	26 (63,4%)	8 (46,7%)	18 (61,5%)		

ІЛКБ — іпсилатеральний каротидний басейн; КЛКБ — контралатеральний каротидний басейн.

Т а б л и ц я 2

Величина абсолютної спектральної потужності ритмів ЕЕГ-патерну (мкВт) на 1-шу–3-тю добу залежно від наслідку гострого періоду повторного мозкового півкульового ішемічного інсульту

АСП ритму	Півкуля	≤ 3 бали за МШР на 21-шу добу (n = 15)	≥ 4 бали за МШР на 21-шу добу (n = 26)	p
δ	УП	12,80 (8,48; 16,13)	20,96 (12,12; 33,40)	0,0036
	ІП	11,01 (8,58; 14,02)	23,62 (12,89; 37,93)	0,0008
$\theta_{ю}$	УП	5,24 (3,84; 10,37)	5,43 (4,49; 13,10)	0,4405
	ІП	4,36 (3,75; 7,48)	5,49 (4,189; 10,519)	0,2730
$\theta_{ни}$	УП	9,87 (3,89; 14,65)	7,77 (4,34; 17,09)	0,9676
	ІП	10,99 (4,53; 14,75)	9,69 (3,57; 15,94)	0,9892
θ	УП	15,64 (9,130; 25,238)	13,35 (9,721; 30,428)	0,8603
	ІП	16,71 (8,817; 21,823)	15,02 (8,054; 26,456)	0,7971
$\alpha_{ю}$	УП	16,72 (9,10; 35,08)	18,04 (7,25; 27,42)	0,7351
	ІП	17,17 (10,23; 47,94)	16,68 (6,26; 37,40)	0,4732
$\alpha_{ни}$	УП	8,56 (5,21; 11,47)	7,23 (3,82; 13,54)	0,9461
	ІП	7,90 (6,23; 10,78)	8,77 (4,11; 13,53)	0,5606
α	УП	25,88 (15,60; 45,56)	27,02 (15,92; 40,29)	0,9676
	ІП	27,60 (16,85; 57,71)	28,52 (10,99; 57,23)	0,8817
$\beta_{ю}$	УП	10,81 (6,69; 17,26)	9,97 (6,26; 12,55)	0,2850
	ІП	12,63 (7,11; 18,35)	9,66 (6,66; 12,75)	0,3366
$\beta_{ни}$	УП	2,50 (2,00; 4,34)	1,99 (1,48; 2,90)	0,2500
	ІП	2,71 (2,07; 4,45)	2,16 (1,43; 3,06)	0,3366
β	УП	12,95 (8,52; 20,11)	12,56 (7,58; 16,50)	0,2730
	ІП	16,78 (8,46; 21,23)	12,06 (8,09; 16,98)	0,2850
Загальна	УП	72,49 (50,18; 102,87)	75,07 (58,12; 136,26)	0,4405
	ІП	69,18 (53,26; 115,18)	73,56 (53,02; 146,12)	0,5247

Таблиця 2

Величина відносної спектральної потужності ритмів EEG-патерну (мкВт) на 1-шу–3-тю добу залежно від наслідку гострого періоду повторного мозкового півкульового ішемічного інсульту

ВСП ритму	Півкуля	≤ 3 бали за МШР на 21-шу добу (n = 15)	≥ 4 бали за МШР на 21-шу добу (n = 26)	p
δ	УП	13,66 (11,70; 21,36)	29,55 (14,74; 37,41)	0,0006
	ІП	14,45 (10,47; 17,76)	27,28 (18,52; 38,04)	0,0001
θ _ю	УП	9,04 (5,56; 11,68)	8,80 (6,67; 13,54)	0,9031
	ІП	6,30 (5,56; 8,82)	7,62 (6,60; 11,96)	0,2850
θ _{ни}	УП	11,82 (8,97; 15,99)	9,91 (7,24; 18,34)	0,5606
	ІП	11,62 (8,65; 17,52)	8,71 (7,54; 16,24)	0,2613
θ	УП	21,75 (16,95; 25,70)	20,29 (14,02; 29,23)	0,7148
	ІП	20,14 (15,71; 24,61)	16,84 (14,36; 26,96)	0,7971
α _ю	УП	25,93 (12,80; 35,74)	19,90 (10,74; 28,06)	0,0577
	ІП	31,16 (14,78; 41,62)	15,82 (11,23; 31,20)	0,0256
α _{ни}	УП	11,68 (8,07; 15,86)	7,64 (5,76; 11,55)	0,1553
	ІП	10,44 (6,85; 13,86)	9,20 (6,04; 16,06)	0,5976
α	УП	37,50 (30,92; 49,13)	32,60 (17,55; 42,22)	0,1262
	ІП	43,99 (33,54; 53,16)	35,57 (23,19; 42,43)	0,0497
β _ю	УП	14,00 (10,64; 24,19)	10,23 (9,28; 15,68)	0,0359
	ІП	15,40 (10,16; 26,60)	10,58 (9,24; 14,84)	0,1015
β _{ни}	УП	3,65 (2,52; 5,77)	2,36 (1,39; 5,11)	0,1717
	ІП	3,41 (1,95; 6,61)	2,61 (1,61; 5,20)	0,1330
β	УП	21,94 (12,59; 28,37)	13,20 (11,05; 20,01)	0,0497
	ІП	18,28 (12,56; 32,24)	13,04 (11,15; 22,52)	0,0808

Таблиця 4

Величина коефіцієнтів спектральної потужності ритмів EEG-патерну на 1-шу–3-тю добу залежно від наслідку гострого періоду повторного мозкового півкульового ішемічного інсульту

Показник	Півкуля	≤ 3 бали за МШР на 21-шу добу (n = 15)	≥ 4 бали за МШР на 21-шу добу (n = 26)	p
DAR	УП	0,396 (0,261; 0,577)	0,763 (0,610; 2,012)	0,0015
	ІП	0,404 (0,210; 0,475)	0,795 (0,477; 1,485)	0,0002
DTABR	УП	0,579 (0,493; 0,863)	1,134 (0,679; 2,276)	0,0133
	ІП	0,490 (0,418; 0,702)	0,981 (0,585; 1,686)	0,0013
TAR	УП	0,562 (0,366; 0,742)	0,720 (0,345; 1,374)	0,4567
	ІП	0,440 (0,343; 0,798)	0,617 (0,321; 1,422)	0,3939

Висновки

Установлено, що хворі з несприятливим наслідком гострого періоду ПМПІІ в дебюті захворювання мали більше значення ВСП δ -ритму в обох півкулях (29,55 (14,74; 37,41) порівняно з 12,80 (8,48; 16,13), $p = 0,0036$ в ураженій півкулі, 23,62 (12,90; 37,93) порівняно з 14,45 (10,47; 17,76), $p < 0,0001$ в інтактній півкулі).

З оцінкою за МШР на 21-шу добу ПМПІІ найбільшою мірою асоціювалися АСП δ -ритму ураженої півкулі ($R = 0,53$, $p < 0,05$), ВСП δ -ритму ураженої ($R = +0,55$, $p < 0,05$), та інтактної ($R = +0,67$, $p < 0,05$)

півкулі, коефіцієнт DAR ураженої ($R = +0,50$, $p < 0,05$) та інтактної ($R = +0,60$, $p < 0,05$) півкулі.

Пацієнти зі сприятливим наслідком гострого періоду ПМПІІ в дебюті захворювання характеризувалися більшими значеннями ВСП β_{10} -ритму (14,00 (10,64; 24,19) порівняно з 10,23 (9,80; 15,66), $p = 0,0359$) та β -ритму (21,94 (12,59; 28,37) порівняно з 13,20 (11,05; 20,01), $p = 0,0497$) в ураженій півкулі, а також ВСП α_{10} -ритму (31,16 (14,78; 41,62) порівняно з 15,82 (11,23; 31,20), $p = 0,0256$) та ВСП α -ритму (43,99 (33,53; 53,16) порівняно з 35,57 (23,19; 42,43), $p = 0,0497$) в інтактній півкулі.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Гафуров Б. Г., Рахманова Ш. П. Некоторые клинико-патогенетические характеристики первого и повторного мозговых инсультов // Междунар. неврол. журн. — 2011. — № 1. — С. 59—62.
2. Котова С. Г., Антонов И. П. Повторные ишемические инсульты: основные причины возникновения и пути профилактики // Мед. новости. — 2003. — № 11. — С. 3—9.
3. Крижановский С. М., Можаровская М. А. Повторный ишемический инсульт: особенности тактики и ведения пациентов // Consilium Medicum. — 2012. — № 9. — С. 44—47.
4. Alonso A., Ebert A. D., Kern R. et al. Outcome predictors of acute stroke patients in need of intensive care treatment // Cerebrovasc. Dis. — 2015. — Vol. 40. — P. 10—17.
5. Andraus M. E., Andraus C. F., Alves-Leon S. V. Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance // Arq Neuropsiquiatr. — 2012. — Vol. 70. — P. 145—151.
6. Chin Y. Y., Sakinah H., Aryati A., Hassan B. M. Prevalence, risk factors and secondary prevention of Stroke recurrence in eight countries from south, east and southeast asia: a scoping review // Med. J. Malaysia. — 2018. — Vol. 73 (2). — P. 90—99.
7. Diedler J., Sykora M., Bast T. et al. Quantitative EEG correlates of low cerebral perfusion in severe stroke // Neurocrit. Care. — 2009. — Vol. 11 (2). — P. 210—216.
8. Finnigan S., van Putten M. J. EEG in ischaemic stroke: quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management // Clin. Neurophysiol. — 2013. — Vol. 124 (1). — P. 10—19.
9. Kuznetsov A. A. Clinical, morphological and functional comparisons in patients in acute period of ischemic hemispheric stroke // Pathologia. — 2013. — Vol. 1 (27). — P. 55—58.
10. Wolf M. E., Ebert A. D., Chatzikonstantinou A. The use of routine EEG in acute ischemic stroke patients without seizures: generalized but not focal EEG pathology is associated with clinical deterioration // Int. J. Neurosci. — 2016. — Vol. 127 (5). — P. 421—426.

Л. В. НОВИКОВА

Запорожский государственный медицинский университет

Клинико-электроэнцефалографические особенности у больных с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом в зависимости от исхода острого периода заболевания

Цель — изучить клинико-нейрофизиологические корреляции у больных повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом (ПМПІІІ) в зависимости от исхода в острый период заболевания.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-неврологическое и компьютерно-электроэнцефалографическое исследование 41 пациента (22 (53,6%) мужчины и 19 (46,4%) женщин, средний возраст — 71 (68—72) год) в острый период ПМПІІІ. Всем пациентам выполнено неврологическое обследование в 1-е сутки заболевания с использованием NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) и модифицированной шкалы Ренкина на 21-е сутки, компьютерная томография и электроэнцефалография головного мозга.

Результаты. Группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом острого периода ПМПІІІ статистически значимо не отличались по гендерной структуре, латерализации и локализации ПМПІІІ. Выявлена тенденция к более высоким значениям относительной спектральной мощности (ОСМ) δ -ритма и θ -ритма и коэффициентов DAR и TAR в пораженном полушарии в общей когорте больных. Установлено, что больные с неблагоприятным исходом острого периода ПМПІІІ в дебюте заболевания имели более высокие значения ОСМ δ -ритма в обоих полушариях головного мозга, тогда как для больных с благоприятным исходом

ПМПІІІ більше характерним було преобладання в поразеному півшаріі ОСМ β_{10} -ритма і β -ритма, а в інтактному — ОСМ α_{10} -ритма і α -ритма.

Висновди. На функціональний ісход острого періода ПМПІІІІ впливала величина абсолютної спектральної потужності δ -ритма в поразеному півшаріі, ОСМ δ -ритма в поразеному півшаріі, ОСМ δ -ритма в інтактному півшаріі, коефіцієнта DAR в поразеному і інтактному півшаріі.

Ключеві слова: повторний ішемічний інсульт, електроенцефалографічний паттерн, функціональний ісход.

L. V. NOVIKOVA

Zaporizhzhya State Medical University

Clinical and brain bioelectric features in patients with acute recurrent cerebral hemispheric ischemic stroke depending on acute disease period outcome

Objective — to study clinical-neurophysiological correlations in patients with recurrent cerebral hemispheric ischemic stroke (RCHIS) depending on the outcome of the acute period of the disease.

Methods and subjects. Complex clinical-neurological and computer-electroencephalographic examination of 41 patients (22 (53.6%) men and 19 (46.4%) women, mean age 71 (68—72)) with acute RCHIS was performed. All patients underwent neurological examination at the first day of the disease by National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and by Modified Rankin Scale (mRS) at 21st day. The computed tomography as well as electroencephalography of the brain was performed at baseline.

Results. The patient did not differ in gender structure, lateralization and localization of RCHIS. The tendency of higher values of the relative spectral power of δ -rhythm, θ -rhythm, DAR and TAR ratio in the affected hemisphere among all cohort of patients was revealed. It was established that patients with an unfavorable outcome of the acute RCHIS at onset of the disease were characterized by higher levels of relative spectral power of δ -rhythm in both hemispheres of the brain. Patients with favorable functional outcome of RCHIS are characterized by dominance of β_{10} -rhythm and β -rhythm in the affected hemisphere as well as by dominance of α_{10} -rhythm and α -rhythm in the intact hemisphere.

Conclusions. It was found that functional outcome of acute RCHIS depend on the following parameters: absolute spectral power of δ -rhythm, relative spectral power of δ -rhythm, relative spectral power of θ -rhythm in affected hemisphere and relative spectral power δ -rhythm in the intact hemisphere and as well as DAR ration in affected and intact hemispheres.

Key words: recurrent ischemic stroke, electroencephalographic pattern, functional outcome.



Н. І. ІНГУЛА

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

Психоемоційний стан та вегетативна резистентність у хворих із хронічною ішемією мозку на тлі стенокардії напруження

Мета — оцінити психоемоційний статус та вегетативну резистентність у хворих із хронічною ішемією мозку (ХІМ) на тлі стабільної стенокардії напруження (ССН).

Матеріали і методи. Обстежено 90 хворих (61 чоловіка і 29 жінок, середній вік — $(60,6 \pm 7,8)$ року з ХІМ на тлі ССН II (перша група, $n = 45$) та III (друга група, $n = 45$) функціонального класу (ФК). До контрольної групи залучено 30 осіб (10 чоловіків та 20 жінок, середній вік — $(55,27 \pm 5,47)$ року) з ХІМ без стенокардії напруження чи після-інфарктного кардіосклерозу. Всім пацієнтам проведено комплексне дослідження вегетативного статусу, яке передбачало опитування за схемою А.М. Вейна для оцінки вегетативних суб'єктивних та об'єктивних симптомів, визначення індексів Кердо та Хільдебранта, виконання ортокліностатичної та вегетативних проб для оцінки вегетативної реактивності. Рівень тривожності та депресії оцінювали за допомогою шкали HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) та Спілбергера—Ханіна.

Результати. За величиною індексу Хільдебранта виявлено переважання змішаного вегетативного тону в обох основних та контрольній групі, але в групі хворих із ХІМ на тлі ССН III ФК випадків симпатикотонії було майже в 3,5 разу більше, ніж у першій групі, та в 5 разів більше, ніж у контрольній групі. Встановлено, що серед хворих з ХІМ на тлі ССН III ФК статистично значуще більше було осіб із високим рівнем як реактивної, так і особистісної тривожності.

Висновки. У групі хворих з ХІМ на тлі ССН III ФК виявлено високий рівень депресії, реактивної та особистісної тривожності, що зумовило виражену вегетативну дисфункцію, яка виявлялася недостатнім вегетативним забезпеченням та переважанням симпатикотонії. Вегетативна дисфункція — один із механізмів прогресування ССН у хворих із ХІМ. При ішемічній хворобі серця відбувається виражене ремоделювання міокарда та перебудова вегетативної нервової системи, що призводить до активації симпатоадреналової системи та зниження активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи і таким чином зменшує тривалість епізодів безбольової ішемії міокарда та збільшує тривалість нападів спонтанної стенокардії.

Ключові слова: вегетативна нервова система, хронічна ішемія мозку, стенокардія напруження.

Ішемічна хвороба серця (ІХС), мозковий інсульт (МІ) та інші серцево-судинні захворювання (ССЗ) — причини 17,5 млн смертей за рік у світі [8]. У структурі загальної смертності українців останніми роками частка ССЗ становить 66%, тоді як у більшості європейських країн цей показник не перевищує 50% [4, 14]. Доведено, що основними чинниками ризику виникнення ССЗ є атеросклероз, артеріальна гіпертензія, шкідливі звички, над-

лишкова маса тіла та недостатня фізична активність. Однак у низці досліджень виявлено, що зазначені чинники спричиняють лише половину випадків ССЗ, а решта випадків зумовлені психосоціальними чинниками [2, 12]: особистісною тривожністю, депресією, порушенням сну. Ці чинники можуть бути однією з причин погіршення стану здоров'я населення, захворюваності на ССЗ та серцево-судинної смертності [3].

У більшості країн і зокрема в Україні ІХС та МІ — актуальна медична проблема. За оцінками,

поширеність депресивних станів у хворих із ССЗ варіює від 18 до 65 % [10]. Коморбідність цих патологій розглядають як чинник, котрий негативно впливає на вияви та наслідки соматичної патології [6]. Низькі показники якості життя і втрата працездатності значною мірою пов'язані з психологічними чинниками, що зумовлює необхідність проведення психофармакологічної корекції.

Загальною патогенетичною ланкою для депресивних розладів і ССЗ є дезадаптація вегетативної нервової системи (ВНС). З одного боку, адаптивні зміни вегетативної регуляції — це складова синдрому психоемоційного напруження, а порушення вегетативної регуляції відіграють важливу роль у генезі депресії та інших психопатологічних станів. З іншого боку, в умовах емоційного напруження найшвидше реагують ВНС та серцево-судинна система (ССС), їх клінічне вираження зумовлено взаємним впливом та взаємозалежністю. ВНС відіграє провідну роль у забезпеченні життєдіяльності організму. Тяжкі вегетативні розлади не сумісні з життям. Важливе значення має ВНС для забезпечення психічної та фізичної діяльності, а також сталості внутрішнього середовища організму (гомеостазу). Ці аспекти слід розглядати в комплексі, оскільки разом вони є основою для забезпечення адекватної пристосувальної цілісної поведінки [1].

Тяжкі форми гіпертонічної хвороби, ІХС, зокрема стабільна стенокардія напруження та інфаркт міокарда, супроводжуються фізичним стражданням, зміною звичного способу життя, зниженням його якості, іноді — втратою соціального статусу, часто є психотравмувальними чинниками, котрі провокують розвиток первинного депресивного епізоду або загострення рекурентного депресивного і хронічних афективних розладів.

Органічні захворювання ССС, які перебігають з вираженим порушенням гемодинаміки, можуть спричинити соматогенні депресії. Депресія може передувати розвитку ССЗ: на тлі депресивного епізоду, особливо на початкових та завершальних етапах його розвитку, зростає ризик виникнення ІХС, МІ, гіпертонічних кризів. Це зумовлено тим, що на зазначених етапах підвищується емоційна та вегетативна нестійкість, зокрема спостерігається коливання артеріального тиску (АТ), порушення серцевого ритму, зростання чутливості до зовнішніх впливів. Можливими механізмами розвитку ССЗ, які є наслідками прямого (патофізіологічного) впливу попереднього депресивного розладу, є гіперкоагуляція, дисфункція ендотелію, дисліпідемія, зниження активності імунної системи внаслідок гіперкортизолемії та підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи.

Високий рівень тривожності значно підвищує ризик розвитку артеріальної гіпертензії. Результати досліджень дають підставу припустити, що тривожність підвищує ризик старіння ССС, оскільки

призводить до ослаблення серцевої реактивності та підвищення судинної відповіді на стрес [5, 13]. У більшості робіт доведено, що депресія збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда та МІ як у осіб, котрі початково не страждали на ССЗ, так і у хворих із ССЗ після корекції інших чинників ризику.

При депресії порушується стан вегетативної регуляції в бік зниження тону парасимпатичної нервової системи [11]. Дослідження дали змогу підтвердити гіпотезу про наявність аномалії у функціонуванні центральної нервової системи (ЦНС) та ВНС в осіб із вираженою депресією. Вона локалізується в гіпокампі, префронтальній корі та ядрах стовбура мозку і у зв'язку зі зниженим рівнем серотоніну призводить до переважання тону симпатичної нервової системи і зниження тону блукаючого нерва. Як наслідок виникає вегетативна дисфункція, що може бути основною причиною підвищення серцево-судинного та цереброваскулярного ризику в осіб із депресією. Вивчення стану ВНС у майбутніх дослідженнях може бути корисним для розроблення терапевтичних стратегій, спрямованих на зниження серцево-судинної захворюваності та смертності в осіб із депресією [9].

Мета роботи — оцінити психоемоційний статус та вегетативну резистентність у хворих із хронічною ішемією мозку на тлі стабільної стенокардії напруження.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження 120 хворих (61 чоловік і 29 жінок) віком від 45 до 74 років (середній вік — $60,6 \pm 7,8$) року з хронічною ішемією мозку (ХІМ) на базах кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика: Київська обласна клінічна лікарня (неврологічне відділення) та Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України (відділення хірургії ішемічної хвороби серця, відділення хірургічних методів діагностики та лікування захворювання серця і судин).

Критеріями залучення в дослідження були наявність у хворого клінічних та інструментальних ознак ХІМ та стабільної стенокардії напруження (ССН). У дослідження не залучали пацієнтів із ССН I та IV функціонального класу (ФК), нестабільною стенокардією, гострим інфарктом міокарда, серцевою недостатністю з фракцією викиду менше 50 %, цукровим діабетом, наявністю гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі, супутніми соматичними та психічними захворюваннями в стадії декомпенсації.

Клінічне обстеження передбачало збір та оцінку анамнезу, даних об'єктивного дослідження, розширеного дослідження неврологічного статусу та серцево-судинної системи. Деталізували скарги хворих. Особливу увагу приділяли скаргам, котрі вказували на вегетативну дисфункцію, — біль у ді-

лянці серця, серцебиття, задишку, коливання АТ, температури тіла, порушення моторики кишечника. Неврологічний огляд передбачав дослідження черепно-мозкових нервів, рухової, координаторної та чутливої систем, пам'яті, мови, емоційної сфери.

Усім пацієнтам проведено комплексне дослідження вегетативного статусу із застосуванням опитувальника А. М. Вейна, який дає змогу оцінити вегетативні суб'єктивні й об'єктивні симптоми в балах.

Індекс Кердо розраховували для оцінки вегетативного тону. Відповідно до нього зміна вегетативного тону залежить від порушення балансу між діастолічним АТ (ДАТ) і частотою серцевих скорочень (ЧСС) за хвилину, які у стані вегетативної рівноваги майже однакові. Відхилення величини індексу від нуля в бік додатних значень свідчить про підвищення тону симпатичної ланки ВНС, у бік від'ємних — про підвищення тону парасимпатичної ланки. Вегетативний індекс (ВІ) розраховували за формулою:

$$VI = (1 - \text{ДАТ} : \text{ЧСС}) \cdot 100.$$

Індекс Хільдебранта (Q) вивчали для оцінки діяльності судинної та дихальної систем. Цей індекс розраховували за формулою:

$$Q = \text{ЧСС} : \text{КДР},$$

де КДР — кількість дихальних рухів за хвилину.

Величина коефіцієнта 2,8—4,9 свідчить про нормальні міжсистемні співвідношення або змішаний вегетативний тонус, відхилення від цих значень — про дисбаланс у роботі судинної та дихальної систем. Вегетативний тонус розглядали як симпатичний при підвищених показниках ($\geq 4,9$), як парасимпатичний — при знижених ($\leq 2,8$).

Вегетативну реактивність досліджували за допомогою вегетативних проб Данііні — Ашнера (око-серцевий рефлекс), Чермака — Геринга (синокаротидний рефлекс) і Тома — Ру (солярний рефлекс). Суть проб полягає в аналізі зміни ЧСС у відповідь на натискання рефлексогенних зон. У нормі має спостерігатися зменшення ЧСС на 4—12 за 1 хв. Якщо зменшення ЧСС недостатнє чи відсутнє, то це свідчить про зниження вегетативної реактивності, або симпатикотонію; якщо ЧСС зменшується більше ніж на 12 за 1 хв, то це є виявом підвищеної вегетативної реактивності, або ваготонії, тобто посилення парасимпатичної або недостатності симпатичної активності.

Ортокліностатичну пробу використовували для оцінки вегетативного забезпечення діяльності. Суть проби полягає в аналізі змін ЧСС і АТ у відповідь на перехід тіла з горизонтального положення у вертикальне. Нормальне вегетативне забезпечення діяльності: при вставанні — короточасний підйом систолічного АТ (САТ) на 20 мм рт. ст., меншою мірою — діастолічного і мінуче збільшення ЧСС не більше ніж на 30 за 1 хв. Після повернення в початкове положення (горизонтальне) АТ і ЧСС через 3 хв мають зменшитися до вихідного рівня.

Порушення вегетативного забезпечення діяльності виявляється такими ознаками: 1) надмірне вегетативне забезпечення (підйом САТ більш ніж

на 20 мм рт. ст., підйом лише ДАТ при вставанні, збільшення ЧСС при вставанні більш ніж на 30 за 1 хв при відносно незміненому АТ); 2) недостатнє вегетативне забезпечення (мінуче зниження САТ більше ніж на 10—15 мм рт. ст. відразу після вставання, зниження САТ під час стояння більше ніж на 15—20 мм рт. ст. порівняно з вихідним рівнем. ДАТ залишається незмінним або дещо підвищується).

Усім пацієнтам проведено оцінку за допомогою госпітальної шкали тривожності та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)). Для визначення ступеня вираження та диференціації тривожності використовували шкалу Спілберге-ра — Ханіна (рівень особистісної тривожності (ОТ), як характеристика особи, та рівень реактивної тривожності (РТ), як характеристика стану в певний момент).

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми Microsoft Excel для Windows з обчисленням середніх арифметичних значень показників (M) та стандартної похибки (m) для однорідних груп. Статистичну значущість відмінностей між отриманими результатами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Значущими вважали відмінності показників $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Залежно від ФК ССН пацієнтів розділили на дві групи по 45 осіб: перша група — II ФК, друга — III ФК (табл. 1). До контрольної групи залучено 30 осіб з ХІМ без стенокардії напруження чи післяінфарктного кардіосклерозу.

У першій та другій групах переважали особи чоловічої статі, а в контрольній групі — особи жіночої статі. За віком та зростом статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. Хворі першої та другої групи мали статистично значущо більший індекс маси тіла, що свідчило про наявність надлишкової маси тіла в першій групі та ожиріння I ступеня — в другій.

За даними опитувальника суб'єктивної оцінки вегетативного статусу, який заповнювали пацієнти, вегетативну дисфункцію виявлено у 44 (97,7%) хворих першої групи та 45 (100%) хворих другої групи. Об'єктивні симптоми вегетативної дисфункції, оцінені лікарем за схемою, встановлено відповідно у 39 (86,6%) і 41 (91,1%) хворого. В контрольній групі суб'єктивні симптоми виявлено в 30 (100%) пацієнтів, об'єктивні — у 20 (66,6%). Незважаючи на те, що суб'єктивні та об'єктивні ознаки вегетативної дисфункції було встановлено майже в усіх обстежених, результати порівняння середнього значення бала, отриманого хворими при опитуванні, свідчили про статистично значущо вищий бал при об'єктивній оцінці в другій групі. В контрольній групі середнє значення бала було статистично значущо меншим, ніж у першій та другій групах, як при суб'єктивному, так і при об'єктивному дослідженні (табл. 2).

При вивченні вегетативного тонусу за допомогою індексу Кердо виявлено, що в усіх групах переважав парасимпатичний тонус ВНС. Статистично значущих відмінностей між групами не встановлено (табл. 3).

Виявлено переважання змішаного вегетативного тонусу (за індексом Хільдебранта) в усіх групах. У другій групі випадків симпатикотонії було статистично значущо більше, ніж у першій та контрольній групах (табл. 4).

При оцінюванні реактивності ВНС за допомогою вегетативних проб виявлено такі реакції. При викликанні око-серцевого рефлексу нормальну вегетативну реактивність спостерігали у 18 (40%) осіб першої групи, 17 (37,8%) — другої групи та 13 (43,3%) — контрольної групи. Ваготонічний тип рефлексу відзначено в 1 пацієнта в першій та другій групах і в 3 — у контрольній групі. Знижена вегетативна реактивність, що свідчить про недостат-

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика груп

Показник	Перша група (n = 45)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 30)
Чоловіки	29 (64,4%)	32 (71,11%)	10 (33,33%)*#
Жінки	16 (35,6%)	13 (28,89%)	20 (66,67%)*#
Вік, роки	59,82 ± 7,74	61,46 ± 7,82	55,27 ± 5,47
Маса тіла, кг	84,15 ± 12,44	86,98 ± 16,27	76,10 ± 8,16
Зріст, см	170,71 ± 7,96	169,17 ± 8,82	169,37 ± 7,86
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,12 ± 4,00	30,66 ± 5,08	26,59 ± 2,17**

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні — у вигляді $M \pm m$.

* Статистично значуща різниця щодо першої групи ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо другої групи ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 2

Оцінка вегетативного статусу ($M \pm m$), бали

Метод дослідження	Перша група (n = 45)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 30)
Опитувальник суб'єктивної оцінки	36,0 ± 8,8	37,6 ± 10,6	28,1 ± 10,5**
Дослідження об'єктивної оцінки	40,9 ± 10,0	45,0 ± 13,7*	31,2 ± 9,2**

* Статистично значуща різниця щодо першої групи ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо другої групи ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 3

Розподіл пацієнтів за видами вегетативного тонусу (за індексом Кердо)

Тонус	Перша група (n = 45)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 30)
Симпатичний	13 (28,9%)	18 (40,0%)	6 (20,0%)
Парасимпатичний	32 (71,1%)	27 (60,0%)	24 (80,0%)

Т а б л и ц я 4

Розподіл пацієнтів за видами вегетативного тонусу (за індексом Хільдебранта)

Тонус	Перша група (n = 45)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 30)
Симпатичний	3 (6,7%)	10 (22,2%)*	2 (6,6%)#
Парасимпатичний	3 (6,7%)	3 (6,7%)	5 (16,7%)
Змішаний	39 (86,6%)	32 (71,1%)	23 (76,7%)

* Статистично значуща різниця щодо першої групи ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо другої групи ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 5

Середній бал тривожності та депресії за HADS (M ± m)

Показник	Перша група (n = 45)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 30)
Тривожність	9,42 ± 3,44	9,84 ± 3,02	9,23 ± 3,96
Депресія	7,17 ± 3,47	8,91 ± 3,62	7,03 ± 3,61*

* Статистично значуща різниця щодо другої групи ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 6

Середній бал реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера—Ханіна (M ± m)

Тривожність	Перша група (n = 45)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 30)
Реактивна	44,55 ± 8,74	47,46 ± 9,55	40,60 ± 7,65*#
Особистісна	44,28 ± 9,91	47,86 ± 10,92	41,26 ± 9,30*

* Статистично значуща різниця щодо першої групи ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо другої групи ($p < 0,05$).

не уповільнення ЧСС при цій пробі, переважала в усіх групах — у 19 (42,2%) осіб у першій групі, 18 (40%) — у другій групі, 12 (40%) — у контрольній. Симпатичний тип реакції був статистично значущо частішим у другій групі (у 9 (20%) хворих), тоді як у першій групі таких хворих було 7 (15,5%), у контрольній — 2 (6,7%).

При викликанні синокаротидного рефлексу нормальну вегетативну реактивність спостерігали в 25 (55,6%) хворих першої групи, у 23 (51,1%) — другої групи та у 18 (60%) — контрольної групи. Ваготонічний тип рефлексу відзначено відповідно в 3 (6,7%), 2 (4,4%) і 3 (10%) хворих, симпатичний тип — у 17 (37,8%), 20 (44,4%) і 9 (30%). Статистично значущої різниці між групами не виявлено.

При викликанні солярного рефлексу нормальну вегетативну реактивність спостерігали у 24 (53,3%) хворих першої групи, в 19 (42,2%) — другої групи, в 16 (53,3%) — контрольної групи. Парасимпатичний тип рефлексу відзначено відповідно в 1 (2,2%), 2 (4,4%) та 2 (6,7%) осіб. Симпатичний тип рефлексу статистично значущо частіше виявляли в пацієнтів другої групи (у 24 (53,3%)), ніж у першій та контрольній групах (у 20 (44,4%) та 12 (40%) хворих відповідно).

Визначення вегетативного забезпечення проводили за допомогою ортокліностатичної проби. Нормальне вегетативне забезпечення відзначено у 19 (42,2%) хворих першої групи і у 24 (53,3%) — другої групи. В обох групах переважало недостатнє вегетативне забезпечення. В контрольній групі

нормальне вегетативне забезпечення виявлено в 20 (66,7%) осіб. Статистично значущих відмінностей між групами не встановлено.

Виявлено значущу відмінність ($p < 0,05$) показників депресії у хворих другої групи від таких у пацієнтів контрольної групи. За показниками тривожності перша та друга групи майже не відрізнялися ($p > 0,05$) від контрольної групи (табл. 5).

Виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність за реактивною та особистісною тривожністю за шкалою Спілбергера—Ханіна між другою та контрольною групами і за реактивною тривожністю між першою та контрольною групами (табл. 6).

Висновки

Високий рівень тривожності, виявлений в обох основних групах, негативно впливає на стан ВНС, спричиняючи дисбаланс між симпатичною та парасимпатичною активністю.

У групі хворих з ХІМ на тлі ССН ІІІ ФК виявлено статистично значущо високий ($p < 0,05$) рівень депресії, реактивної та особистісної тривожності, що спричиняє значну вегетативну дисфункцію, яка виявлялася недостатнім вегетативним забезпеченням та переважанням симпатикотонії.

Вегетативна дисфункція — це один із механізмів прогресування ССН у хворих із ХІМ. При ІХС відбуваються виражене ремоделювання міокарда та перебудова ВНС, що призводить до активації симпатоадреналової системи і зниження активності парасимпатичного відділу ВНС.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Вейн А. М., Колосова О. А., Варакин Ю. Ю. Эпидемиология вегетативных расстройств — синдром вегетативной дистонии — и ее особенности при цереброваскулярной патологии // Журн. невропатол. и психиатр. — 1991. — Т. 91, № 11. — С. 11—15.
2. Гафаров В., Гафарова А. Программы ВОЗ: «регистр острого инфаркта миокарда», «МОНИКА» — динамика острой сердечно-сосудистой катастрофы в 1977—2009 годах в общей популяции населения 25—64 лет в России // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Vol. 4. — P. 129—134.
3. Каюмова М. М., Гафаров В. В. Отношение к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин 25—64 лет в зависимости от возраста // Материалы международного конгресса «Кардиол. на перекрестке наук», Тюмень, 19—21 мая 2010. — Тюмень, 2010. — С. 135—136.
4. Лазоришинець В. В. До питань захворюваності населення на хвороби системи кровообігу та організації медичної допомоги // Вісник соціальної гігієни та організації здоров'я. — 2009. — № 4. — С. 9—14.
5. Серебрякова В. Н., Кавешников В. С. Распространенность психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у учащихся (Исследование населения) // Сибирский Вестн. Психиатрии и Наркологии. — 2010. — № 2. — С. 73—77.
6. Ariyo A. A., Haan M., Tangen C. M. et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in Ilderly Americans // Circulation. — 2000. — Vol. 102 (15). — P. 1773—1779.
7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // European Heart Journal. — 2012. — doi: 10.1093/eurheartj/ehs 215.
8. Ezzati M., Obermeyer Z., Tzoulaki I. et al. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends Ezzati // Nat. Rev. Cardiol. — 2015. — Vol. 12. — P. 508—530.
9. García-Gómez R. G., López-Jaramillo P., Tomaz C. The role played by the autonomic nervous system in the relation between depression and cardiovascular disease // Rev. Neurol. — 2007. — Vol. 4. — P. 225—233.
10. Januzzi J. J., Stern T. A., Pasternak R. C., DeSanctis R. W. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160 (13). — P. 1913—1921.
11. Ma W., Shehata M., Cingolani E. et al. Postablation scar-related atrial tachycardia: turning the spotlight on P-wave analysis and window settings // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. — 2014. — Vol. 7, N 4. — P. 755—759.
12. Norlund S., Reuterwall Ch., Höög J. et al. Working conditions and gender — results from the northern Sweden MONICA Study // BMC Public Health. — 2010. — Vol. 10. — P. 326.
13. Sanchez-Gonzalez M. A., Guzik P., May R. W. et al. Trait anxiety mimics age-related cardiovascular autonomic modulation in young adults // J. Hum. Hypertens. — 2015. — Vol. 29, N 4. — P. 274—280.
14. Yeates K., Lohfeld L., Sleeth J. et al. A Global Perspective on Cardiovascular Disease in Vulnerable Populations // Can. J. Cardiol. — 2015. — Vol. 31 (9). — P. 1081—1093.

Н. И. ИНГУЛА

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. А. Шупика, Киев

Психоэмоциональное состояние и вегетативная резистентность у больных с хронической ишемией мозга на фоне стенокардии напряжения

Цель — оценить психоэмоциональный статус и вегетативную резистентность у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне стабильной стенокардии напряжения (ССН).

Материалы и методы. Обследованы 90 больных (61 мужчина и 29 женщин, средний возраст — $(60,6 \pm 7,8)$ года) с ХИМ на фоне ССН II (первая группа, $n = 45$) и III (вторая группа, $n = 45$) функционального класса (ФК). В контрольную группу включено 30 лиц (10 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $(55,27 \pm 5,47)$ года) с ХИМ без стенокардии напряжения или постинфарктного кардиосклероза. Всем пациентам было проведено комплексное исследование вегетативного статуса, предусматривающее опрос по схеме А. М. Вейна для оценки вегетативных субъективных и объективных симптомов, определение индексов Кердо и Хильдебранта, выполнение ортоклиностатической и вегетативных проб для оценки вегетативной реактивности. Уровень тревожности и депрессии оценивали с помощью шкалы HADS и Спилбергера—Ханина.

Результаты. По величине индекса Хильдебранта выявлено преобладание смешанного вегетативного тонуса в обеих основных и контрольной группе, но в группе больных с ХИМ на фоне ССН III ФК случаев симпатикотонии было почти в 3,5 раза больше, чем в первой группе, и в 5 раз больше, чем в контрольной группе. Установлено, что среди больных с ХИМ на фоне ССН III ФК статистически значимо было больше лиц с высоким уровнем как реактивной, так и личностной тревожности.

Выводы. В группе больных с ХИМ на фоне ССН III ФК выявлен высокий уровень депрессии, реактивной и личностной тревожности, что обусловило выраженную вегетативную дисфункцию, которая проявлялась недостаточным вегетативным обеспечением и преобладанием симпатикотонии. Вегетативная дисфункция — один из механизмов прогрессирования ССН у больных с ХИМ. При ишемической болезни сердца происходит выраженное ремоделирование миокарда и перестройка ВНС сердца, что ведет к активации симпатoadrenalной системы и снижению активности парасимпатического отдела ВНС и тем самым уменьшает продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда и увеличивает продолжительность приступов спонтанной стенокардии.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, хроническая ишемия мозга, стенокардия напряжения.

N. I. INHULA

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

Psycho-emotional status and vegetative resistance in patients with chronic cerebral ischemia on the background of angina pectoris

Objective — to assess the psycho-emotional status and autonomic resistance in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) against the background of stable angina pectoris (SAP).

Methods and subjects. A total of 90 patients (61 male and 29 female) were examined, the mean age was 60.6 ± 7.8 years with CCI against the background of SAP II (first group $n=45$) and III FC (second group, $n=45$) of functional type. Control group comprised 30 patients (10 male and 20 female, mean age 55.27 ± 5.47) with CCI without stable exertional angina or post stroke cardio sclerosis. All patients underwent a comprehensive study of vegetative status, which included a survey by A. M. Wayne's scheme for assessing vegetative subjective and objective symptoms, Kerdo's vegetative index, Hildebrandt index, ortho-clinostatic test, and vegetative samples for evaluating vegetative reactivity. The level of anxiety and depression was assessed using the HADS and Spielberger—Hanin scale.

Results. In terms of the Hildebrandt vegetative index, the prevalence of mixed vegetative tonus was found in both the main and control groups, but in the group of patients with HIM against the background of SAP III FC, sympathicotonia was almost 3.5 times more frequent than in the first group and 5 times more frequent than in the control group. It was found out that in patients with CCI with SAP III FC, there were statistically significantly more patients with a high level of both reactive and personal anxiety.

Conclusions. In the group of patients with CCI against the background of SAP III FC, a high level of depression and anxiety, reactive and personal anxiety was revealed, which causes pronounced autonomic dysfunction, which was manifested by insufficient vegetative support and the predominance of sympathicotonia in these patients. Detected autonomic dysfunction is one of the mechanisms of progression of SAP in patients with CCI. In ischemic heart disease (IHD), a marked myocardial remodeling and restructuring of the heart's ANS occurs, causing the activation of the sympathoadrenal system and a decrease in the activity of the parasympathetic ANS, and thereby reduces the duration of painless myocardial ischemia and increases the duration of spontaneous angina attacks.

Key words: autonomic nervous system, chronic brain ischemia, angina pectoris.



Н. П. ТКАЧУК, В. А. ГРИБ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»

Актиграфія для оцінки ефективності терапії у хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії

Мета — встановити ефективність комплексного лікування хворих із синдромом неспокійних ніг (СНН) на тлі діабетичної поліневропатії за допомогою актиграфії та діагностичних шкал.

Матеріали і методи. За основними та допоміжними діагностичними критеріями, а також на підставі відсутності ефекту від лікування габапентином у 43 пацієнтів з діабетичною поліневропатією виявлено СНН. Пацієнтів розподілили на дві групи. Хворі групи I ($n = 21$) отримували праміпексол, пацієнти групи II ($n = 22$) — праміпексол у комбінації із зопіклоном. Проводили опитування за міжнародною шкалою синдрому неспокійних ніг та шкалою сонливості Epworth. Усім хворим до лікування та через 30 днів після нього виконували актиграфію.

Результати. Виявлено, що індекс періодичних рухів кінцівками після лікування зменшився в обох групах і становив $6,87 \pm 0,02$ проти $16,29 \pm 0,13$ до лікування у групі I ($p < 0,05$) та $4,79 \pm 0,04$ проти $17,34 \pm 0,12$ до лікування у групі II ($p < 0,05$). У динаміці лікування виявлено зменшення показника шкали сонливості Epworth в обох групах, проте у хворих групи I після лікування він становив $(7,86 \pm 0,12)$ бала, що відповідало помірній сонливості, тоді як у хворих групи II він зменшився до $(4,43 \pm 0,13)$ бала ($p < 0,05$), що відповідало нормальному сну.

Висновки. Доведено, що монотерапія праміпексолом поліпшує стан хворих із СНН, зменшуючи руховий компонент захворювання, проте несуттєво впливає на розлади сну. Ефективнішим є поєднання праміпексолу із зопіклоном, який, впливаючи на механізми дизрегуляції сну, поліпшує його, що сприяє зменшенню денної сонливості, втоми, депресії та підвищенню якості життя.

Ключові слова: синдром неспокійних ніг, діабетична поліневропатія, актиграфія, праміпексол, зопіклон.

Синдром неспокійних ніг (СНН), або синдром Вілліса—Екбома, — чутливо-руховий розлад, який характеризується частим непереборним бажанням змінювати положення кінцівок для полегшення неприємних відчуттів у них. Симптоми можуть бути представлені відчуттями поколювання, розпирання, свербіння, стягування, «повзання мурашок», іноді — інтенсивних болів ріжучого чи стискаючого характеру [1].

Наслідком неспокою в кінцівках і необхідності постійно здійснювати рухи є розлади сну. Пацієнти скаржаться на утруднене засинання, неспокійний нічний сон із частими пробудженнями. Скарга на поганий сон — провідна в більшості хворих, саме це найчастіше є причиною звернення до лікаря [2].

Для встановлення діагнозу згідно з рекомендаціями Міжнародної дослідницької групи із вивчення СНН (2003) достатньо 4 основних критеріїв: 1) бажання рухати кінцівками у поєднанні з неприємними відчуттями у них, яке 2) виникає або погіршується в спокої і 3) зазвичай ввечері чи вночі та 4) полегшується при рухах. Також є допоміжні критерії: позитивна відповідь на лікування дофамінергічними препаратами, обтяжений сімейний анамнез та наявність періодичних рухів кінцівками під час сну [5]. У клінічній практиці часто трапляються хворі із симптомами, які відповідають основним критеріям СНН за відсутності допоміжних. У 2007 р. Ваутманн запропонував назвати їх «СНН-маскувальними» або «СНН-подібними» синдромами [4, 6]. Зокрема у хворих на діабетичну поліневропатію (ДПН) також спостерігаються болі та неприємні від-

чуття в ногах, які зникають або полегшуються під час рухів, що призводить до надмірного рухового занепокоєння пацієнтів з ДПН і як наслідок — до утрудненого засинання, частих нічних пробуджень, денної сонливості [3]. Також відомо, що частина пацієнтів з ДПН і відповідними симптомами не відчують полегшення від препаратів для зняття нейропатичного болю. Тому виникає питання: чи не «маскує» в цьому випадку ДПН симптоми СНН? Такі пацієнти залишаються без коректного діагнозу та ефективного лікування.

Сучасними зарубіжними дослідженнями встановлено, що поширеність синдрому Екбома у хворих на цукровий діабет (ЦД) становить 17—25% проти 7—15% у загальній популяції [8]. Їх результати підтвердили, що ДПН — чинник ризику розвитку СНН, але це лише частково пояснює велику поширеність захворювання при ЦД, з огляду на супутню центральну дофамінергічну дисфункцію, яку спричиняє ЦД 2 типу [10]. Цим пояснюється більша поширеність СНН серед хворих із ЦД 2 типу порівняно з особами з 1 типом [11].

Стереотипні повторювальні рухи, які виникають у хворих із СНН удень під час відпочинку (неспаня), можуть з'являтися і під час сну вночі. Їх називають «періодичні рухи кінцівок під час сну» (ПРКС) і вважають, що це ритмічні розгинання великого пальця та дорсифлексія гомілково-ступневого суглоба з подальшим мимовільним згинанням коліна і стегна. Кожен рух триває від 0,5 до 5 с з частотою один на 20—40 с. ПРКС виникають кластерами, зазвичай по 4 рухи з інтервалом від 5 до 90 с [7]. Для характеристики ПРКС використовують індекс ПРКС (ІПРКС), який розраховують як відношення загальної кількості рухів під час сну до загальної тривалості сну. Згідно з даними Міжнародної асоціації порушень сну (2003), величина ІПРКС понад 5 вважається патологією [5, 12].

Наявність лише ПРКС не може бути маркером для встановлення діагнозу СНН, оскільки ці порушення можуть виникати і при інших захворюваннях, таких як нарколепсія, сонне апное, розлади поведінки під час REM-фази сну [6]. Тому патологічний ІПРКС може доповнювати клінічну картину СНН, але не бути єдиним маркером для встановлення діагнозу.

Реєструють ПРКС за допомогою білатеральної електроміографії як частини полісомнографії (ПСГ) або за допомогою актиграфії [5, 6]. ПСГ — це багатофункціональний та інформативний метод, який передбачає проведення електроенцефалографії, електроміографії, електроокулографії, електрокардіограми, встановлення носових датчиків для запису повітряного потоку, мікрофона — для запису хрипіння, проте він є дорогим, потребує спеціального діагностичного обладнання, приміщення (лабораторія сну) та спеціальних навичок, тому є малодоступним для широкого загалу пацієнтів і лікарів.

Через виражену щоденну мінливість симптомів СНН доцільним є використання амбулаторних діагностичних пристроїв, які можуть надати інформацію про тяжкість симптомів захворювання впродовж тривалого періоду часу [12]. Хоча ПСГ вважають основним і найпоширенішим методом діагностики СНН, дедалі частіше використовують актиграфію як спосіб виявлення ПРКС. Актиграф — це портативний пристрій, здатний відстежувати фізичні рухи та зберігати отриману інформацію. Сучасні актиграфи оснащені детектором руху і мають достатню пам'ять для запису протягом тривалих періодів. Зручність обстеження полягає в тому, що його можна проводити поза межами лабораторії і навіть вдома. За даними літератури, протягом останніх років актиграфію дедалі частіше використовують для виявлення ПРКС при СНН. Прилад приєднують до зап'ястя чи гомілки. Він може вимірювати рухову активність тривало, навіть протягом тижня, і на відміну від інших діагностичних методів може визначати періодичні рухи кінцівок як під час неспаня, так і під час сну [6, 7, 12].

Мета роботи — встановити ефективність комплексного лікування хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії за допомогою актиграфії та діагностичних шкал.

Матеріали і методи

Опитано 187 пацієнтів із ЦД 2 типу, ускладненим ДПН симптомної стадії за класифікацією R.J. Dusk (1999). Середній вік хворих становив $(57,18 \pm 0,45)$ року. За рівнем глікозильованого гемоглобіну $((8,51 \pm 0,52)\%)$ встановлено стадію декомпенсації діабету.

У 99 (52,9%) хворих із ДПН відзначено неприємні відчуття в ногах, які виникали переважно в спокої і вночі та полегшувалися при рухах, що є характерним як для ДПН, так і для СНН, оскільки відповідало основним критеріям СНН. Однак, ураховуючи відсутність допоміжних критеріїв СНН та позитивної відповіді на лікування габапентином у 43 (22,9%) хворих встановлено діагноз СНН. Методом випадкових чисел хворих рандомізовано на дві групи: групу I ($n = 21$), яка отримувала праміпексол у дозі 0,125 мг за 2—3 год до сну з подальшим титруванням на 0,125 мг кожні 5 днів до досягнення максимальної дози 0,75 мг упродовж 30 днів, і групу II ($n = 22$), яка отримувала праміпексол та зопіклон у дозі 7,5 мг (по 1 таблетці) перед сном упродовж 30 днів.

До контрольної групи залучено 11 хворих відповідного віку без виявів ЦД і СНН.

Тяжкість захворювання встановлювали за допомогою Міжнародної шкали СНН, сума балів якої визначала ступінь тяжкості патології: дуже тяжкий (31—40 балів), тяжкий (21—30 балів), помірний (11—20 балів), легкий (1—10 балів).

Також хворих опитували за шкалою сонливості Epworth, яку широко використовують для вивчення

впливу сну на повсякденне життя. Результат 1—6 балів характеризує нормальний сон і відсутність денної сонливості, 7—8 балів відповідає помірній сонливості, 9—24 бали — аномальній (патологічній) сонливості.

Усім хворим до лікування та через 30 днів після нього проводили актиграфію за допомогою гомілкового акселерометра eZ430-Chronos. Прилад приєднували до гомілки пацієнта (якщо хворий не вказував, яка нога турбує більше, то встановлювали на праву) і вкривали манжеткою для запобігання пошкодженням під час сну. Монітор приладу містить п'єзоелектричний датчик для запису фізичного руху. Сигнал прискорення, вироблений рухом тіла, відбирається 10 разів за секунду і в цифровому значенні інтегрується для виміру рухової активності. Ця активність перетворюється на числові дані, накопичується для кожної епохи часу і зберігається в пам'яті приладу. Дані, котрі містяться у пам'яті приладу, інтегруються в графік руху впродовж певних часових відрізків (якісні зміни) або експортуються в таблицю Microsoft Excel, де «0» означає відсутність рухової активності, а цифрове значення, відмінне від «0», вказує на наявність руху в певний період часу. Такий спосіб є зручнішим для підрахунку кількості рухів кінцівками. За допомогою цього методу визначали кількість ПРКС за однаковий інтервал часу в усіх хворих і в осіб контрольної групи. Розраховували ІПРКС.

При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), стандартну похибку середнього (m), рівень значущості (p) перевірки статистичних гіпотез.

Результати та обговорення

При опитуванні за міжнародною шкалою СНН у 8 (18,6 %) пацієнтів діагностовано легкий ступінь СНН ((7,62 ± 0,21) бала), у 27 (62,79 %) — помірний ступінь ((16,31 ± 0,22) бала), у 7 (16,27 %) — тяжкий ступінь СНН ((23,42 ± 0,24) бала), в 1 (2,33 %) — дуже тяжкий ступінь (31 бал).

Вираженість клінічних симптомів СНН залежала від ступеня тяжкості СНН (табл. 1).

У всіх хворих з легким ступенем СНН домінували скарги на неприємні відчуття в нижніх кінцівках, надмірну рухову активність та утруднене засинання. У 3 (37,5 %) осіб спостерігали судоми литкових м'язів. Скарги на недостатній сон через утруднене засинання пред'являли 5 (62,5 %) пацієнтів. Рухи кінцівками уві сні турбували 1 (12,5 %) хворого. Частих нічних пробуджень, потреби у ходьбі вночі та появи денних симптомів у пацієнтів не було.

У більшості хворих переважав помірний ступінь СНН. На відміну від хворих з легким ступенем СНН виявлено рухи кінцівками уві сні (у 26 (96,29 %) хворих) та часті нічні пробудження через ПРКС (у 23 (85,19 %), $p < 0,05$). У 15 (55,6 %) хворих виникла потреба у ходьбі вночі через виражений дискомфорт у ногах ($p < 0,05$). У 22 (81,48 %) пацієнтів відзначено денну сонливість, імовірно, через часті нічні пробудження ($p < 0,05$). На появу симптомів СНН при тривалому сидінні скаржилися 13 (48,15 %) хворих.

Найвираженішу клінічну картину СНН спостерігали в групах хворих з тяжким і дуже тяжким ступенями СНН. Їх турбували зазначені скарги, але патологія у цієї когорти пацієнтів не мала циркадного

Т а б л и ц я 1

Скарги хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії залежно від ступеня тяжкості синдрому

Скарга	Контрольна група (n = 11)	Легкий ступінь СНН (n = 8)	Помірний ступінь СНН (n = 27)	Тяжкий ступінь СНН (n = 7)
Надмірна рухова активність	0	8 (100%)*	27 (100%)*	7 (100%)*
Неприємні відчуття в нижніх кінцівках	0	8 (100%)*	27 (100%)*	7 (100%)*
Біль у нижніх кінцівках	0	4 (50,0%)	20 (74,07%)*	5 (71,43%)*
Утруднене засинання	2 (18,18%)	8 (100%)*	27 (100%)*	7 (100%)*
Часте нічне пробудження	0	0	23 (85,19%)*#	7 (100%)*#
Недостатній сон	2 (18,18%)	5 (62,5%)*	26 (96,29%)*	7 (100%)*
Сонливість удень	2 (18,18%)	1 (12,5%)	22 (81,48%)*#	7 (100%)*#
Рухи кінцівками уві сні	0	1 (12,5%)	26 (96,29%)*#	7 (100%)*#
Судоми литкових м'язів	1 (9,09%)	3 (37,5%)	11 (40,74%)	6 (85,71%)*#
Необхідність у ходьбі вночі	0	0	15 (55,6%)*#	7 (100%)*#
Поява скарг при тривалому сидінні	0	0	13 (48,15%)*#	7 (100%)*#&
Поява денних симптомів СНН	0	0	0	6 (85,71%)*#&

* Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо осіб з легким ступенем СНН ($p < 0,05$).

& Статистично значуща різниця щодо осіб із помірним ступенем СНН ($p < 0,05$).

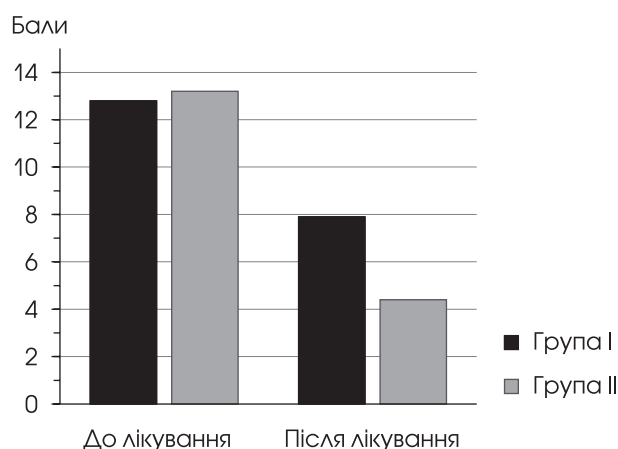


Рис. 1. Динаміка показників шкали Epworth у хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії під впливом лікування

характеру, а симптоми виникали також у денний час, навіть зранку, що не характерно для СНН.

Деякі з описаних симптомів спостерігалися в осіб контрольної групи, зокрема утруднене засинання було наявне у 18,18%, на сонливість удень скаржилися 20,0%, у 9,09% осіб зареєстровано судомні литкових м'язів, що припустимо в когорті здорових осіб.

У хворих групи I до лікування середній бал за шкалою сонливості Epworth становив $12,78 \pm 0,11$, що відповідало патологічній сонливості. Після лікування праміпексолом стан хворих поліпшився, проте індекс сонливості дорівнював ($7,86 \pm 0,12$) бала, що відповідало помірній сонливості. Комплексне лікування праміпексолом та зопіклоном у хворих групи II зменшило середній показник шкали Epworth з ($13,15 \pm 0,17$) бала, що відповідало аномальній сонливості, до ($4,43 \pm 0,13$) бала (нормальний сон і відсутність денної сонливості, $p < 0,05$ щодо показника групи I) (рис. 1).

За даними актиграфії виявлено, що кількість ПРКС та величина ІПРКС відрізнялися залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 2). Так, у хворих з легким ступенем СНН ІПРКС практично не відрізнявся від показника контрольної групи та



Рис. 2. Актиграфія хворої М. до лікування. На діаграмі показано рухову активність від 23:53:46 до 06:15:26

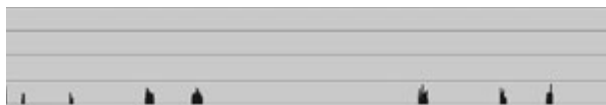


Рис. 3. Актиграфія практично здорової особи Н., 46 років

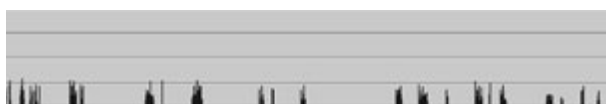


Рис. 4. Актиграфія хворої М. після лікування. На діаграмі показано рухову активність від 23:40:28 до 06:05:10

відповідав нормі ($p > 0,05$). Збільшення кількості ПРКС та ІПРКС супроводжувалося підвищенням ступеня СНН. Зокрема у пацієнтів з помірним ступенем СНН кількість ПРКС та ІПРКС статистично значущо відрізнялася від аналогічних показників хворих з легким та тяжким ступенем і контрольної групи ($p < 0,05$).

Хвора М., 1966 року народження, госпіталізована з діагнозом: Цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості, стадія субкомпенсації. Діабетична поліневропатія, ІІА стадія (медична карта стаціонарного хворого № 35216). При госпіталізації скарги на неспокій та неприємні відчуття в нижніх кінцівках, які виникали переважно при відпочинку і перед сном. При рухах стан поліпшувався. З огляду на скарги хворої та відсутність ефекту від застосування габапентину в анамнезі, запідозрено і за допомогою 4 основних критеріїв підтверджено діагноз СНН. Хворій проведено актиграфію і виявлено надмірну рухову активність, котра значно відрізнялася від даних, отриманих у здорових осіб (рис. 2, 3). Призначено праміпексол у дозі 0,75 мг

Т а б л и ц я 2

Показники актиграфії залежно від ступеня тяжкості синдрому неспокійних ніг

Скарга	Контрольна група (n = 11)	Легкий ступінь СНН (n = 8)	Помірний ступінь СНН (n = 27)	Тяжкий ступінь СНН (n = 7)
Періодичні рухи кінцівками під час сну, кількість рухів	21,70 ± 0,02	35,22 ± 0,18	115,40 ± 0,16**	157,13 ± 0,21**&
Індекс періодичних рухів кінцівками під час сну	3,10 ± 0,01	5,12 ± 0,01	16,49 ± 0,12**	22,06 ± 0,02**&

* Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо осіб з легким ступенем СНН ($p < 0,05$).

& Статистично значуща різниця щодо осіб із помірним ступенем СНН ($p < 0,05$).

на ніч та зопіклон у дозі 7,5 мг перед сном упродовж 30 днів. Результати повторної актиграфії (рис. 4) майже не відрізнялися від даних, отриманих у здорових осіб.

На тлі проведеного лікування виявлено, що у хворих групи I значення ІПРКС статистично значуще ($p < 0,05$) зменшилося порівняно з вихідним показником. У хворих групи II також відзначено виражену позитивну динаміку величини ІПРКС ($p < 0,05$).

Висновки

За даними проведеного нами дослідження доведено ефективність застосування праміпексолу у хворих із СНН на тлі ДПН, що виявлено за допо-

могою актиграфії, яка у комплексі з іншими методиками, такими як іммобілізаційний тест, оцінка за діагностичними шкалами, дає змогу в ранні терміни встановити коректний діагноз та оцінити ефективність лікування.

Монотерапія праміпексолу поліпшує стан хворих із СНН, а саме зменшує руховий компонент захворювання, проте не суттєво впливає на розлади сну, котрі виникають у хворих із СНН при тривалому перебігу захворювання. Тому ефективнішим є поєднання праміпексолу із зопіклоном, який, впливаючи на механізми дизрегуляції сну, поліпшує його, що сприяє зменшенню денної сонливості, втоми, депресії та підвищенню якості життя.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — В. Г.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Н. Т.

Література

1. Копишинская С, Густов А, Радюк М. Синдром беспокойных ног // Рос. Мед. журн. — 2015. — № 4. — С. 53—56.
2. Левин О. Синдром беспокойных ног (болезнь Виллизия — Экбома) — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 17 с.
3. Літвінова Н. Хвороба Вілліса—Екбома (синдром неспокійних ніг) // Серце і судини. — 2015. — № 2. — С. 104—106.
4. Benes H., Walters A., Allen R. et al. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics // Mov. Disord. — 2007. — Vol. 22. — P. 401—408. DOI: 10.1002/mds.21604.
5. Buchfuhrer J., Wayne A., Clete A. Restless legs syndrome // AAN Enterprises. — 2007. — Vol. 255.
6. Cippa M., Baumann C. Actigraphic assessment of periodic leg movements in patients with restless legs syndrome // J. Sleep Res. — 2013. — Vol. 22. — P. 589—592.
7. Coleman R., Bliwise D., Sajben N. et al. Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep // Sleep. — 1982. — N 5. — P. 191—202.
8. Cuellar N., Dorn J. Peripheral diabetic neuropathy or restless legs syndrome in persons with type 2 diabetes mellitus: Differentiating diagnosis in practice // J. Am. Assoc. Nurse Pract. — 2015. — Vol. 27 (12). — P. 671—675.
9. Gemignani F., Vitetta F., Brindani F. et al. Painful polyneuropathy associated with restless legs syndrome. Clinical features and sensory profile // Sleep Med. — 2013. — Vol. 14. — P. 79—84.
10. Mirghani H., Amirthalingam P., Mohammed O. The effect of restless leg syndrome on diabetes control among type-2 diabetic patients in the Northwest region of Saudi Arabia // J. Diabetol. — 2016. — P. 112—114.
11. Mehdi Z., Azita S. Restless leg syndrome in diabetics compared with normal controls // Sleep Disorders. — 2015. — P. 432—435.
12. Weidong P., Mingzhe W., Mao Li. Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. — 2014. — P. 1—7.

Н. П. ТКАЧУК, В. А. ГРИБ

ГВУЗ «Івано-Франковський національний медичний університет»

Актиграфия для оценки эффективности терапии у больных с синдромом беспокойных ног на фоне диабетической полиневропатии

Цель — установить эффективность комплексного лечения больных с синдромом беспокойных ног (СБН) на фоне диабетической полиневропатии с помощью актиграфии и диагностических шкал.

Материалы и методы. По основным и дополнительным диагностическим критериям, а также на основании отсутствия эффекта от лечения габапентином у 43 пациентов с диабетической полиневропатией выявлен СБН. Пациентов распределили на две группы. Больные группы I ($n = 21$) получали праміпексол, пациенты группы II ($n = 22$) — праміпексол в комбинации с зопіклоном. Проводили опрос по международной шкале синдрома беспокойных ног и шкале сонливости Epworth. Всем больным выполняли актиграфию.

Результаты. Обнаружено, что индекс периодических движений конечностями после лечения уменьшился в обеих группах и составил $6,87 \pm 0,02$ против $16,29 \pm 0,13$ до лечения в группе I ($p < 0,05$) и $4,79 \pm 0,04$ против $17,34 \pm 0,12$ до лечения в группе II ($p < 0,05$). В динамике лечения выявлено уменьшение показателя шкалы сонливости Epworth в обеих группах, однако у больных группы I после лечения он составил $(7,86 \pm 0,12)$ балла, что соответствовало умеренной сонливости, тогда как у больных группы II он уменьшился до $(4,43 \pm 0,13)$ балла ($p < 0,05$), что соответствовало нормальному сну.

Выводы. Доказано, что монотерапия прамипексолом улучшает состояние больных с СБН, уменьшая двигательный компонент заболевания, однако несущественно влияет на расстройства сна. Более эффективным является сочетание прамипексола с зопиклоном, который, воздействуя на механизмы дизрегуляции сна, улучшает его, что способствует уменьшению дневной сонливости, усталости и повышению качества жизни.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, диабетическая полиневропатия, актиграфия, прамипексол, зопиклон.

N. P. TKACHUK, V. A. GRYB
Ivano-Frankivsk National Medical University

Actigraphy as a marker for therapy efficacy in patients with restless legs syndrome against the background of diabetic polyneuropathy

Objective — to determine the effectiveness of complex treatment in patients with restless leg syndrome due to diabetic polyneuropathy by means of actigraphy and diagnostic scales.

Methods and subjects. 43 patients with diabetic polyneuropathy, demonstrating the absence of gabapentin treatment effectiveness, were diagnosed with restless legs syndrome using the main and auxiliary diagnostic criteria. Patients were divided into 2 groups. Patients of the I group (n = 21) received pramipexole, patients of the second group (n = 22) received pramipexole in combination with zopiclone. The patients were interviewed on the international restless legs scale and the Epworth drowsiness scale. To objectify the manifestations and the treatment effectiveness all patients underwent actigraphy on admission and 30 days after the treatment.

Results of the research and their discussion. While determining the dynamics of periodic limb movement index during sleep, it was found that it decreased in both groups and was 6.87 ± 0.02 versus 16.29 ± 0.13 before treatment in I group ($p < 0.05$) and 4.79 ± 0.04 versus 17.34 ± 0.12 before treatment in II group ($p < 0.05$). According to the Epworth scale, the reduction of the scale score in both groups was found. In patients of the I group after treatment it was 7.86 ± 0.12 points, that is typical for the moderate drowsiness, as opposed to the II group, where the scale score reduced to the 4.43 ± 0.13 points, which is typical for normal sleep ($p < 0.05$).

Conclusions. The findings proved that the monotherapy with pramipexole improves the condition of the patients with restless leg syndrome, reducing the motor component of the disease, but does not significantly affect sleep. Therefore, the combination of pramipexole with zopiclone is more effective, which improves the sleep, reduces daytime sleepiness and positively affects the quality of patients life.

Key words: restless legs syndrome, diabetic polyneuropathy, actigraphy, pramipexole, zopiclone.



Т. А. ДОВБОНОС, Л. С. ТУРУК

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Міотонічна дистрофія. Клінічний випадок

Висвітлено сучасні уявлення про етіопатогенез, класифікацію, характерні клінічні ознаки, діагностичний алгоритм та підходи до лікування міотонічної дистрофії. Описано власне клінічне спостереження.

Ключові слова: міотонічна дистрофія, нервово-м'язове захворювання.

Міотонічна дистрофія (МД, myotonic dystrophy, «дистрофічна міотонія», хвороба Штейнерта—Баттена—Куршмана—Россолімо, G 71.1 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду) — спадкове нервово-м'язове багатосистемне захворювання з характерним поєднанням ознак міотонії та дистрофічних процесів у м'язовій, серцево-судинній, нервовій і ендокринній системах, структурах ока. Має автосомно-домінантний тип успадкування з варіабельною пенетрантністю гена. Вважається найпоширенішою міотонією, яка може дебютувати від пренатального періоду до 50—60 років, найчастіше — у віці 15—35 років. Виділяють вроджену, юнацьку, класичну (20—30 років), мінімальну (50—60 років) форму. Частота розвитку патології становить 2,5—5,0 випадку на 100 тис. населення (міотонія Томсена і Беккера — 0,3—0,7 випадку на 100 тис.). Це найпоширеніша мідистрофія зрілого віку [11].

Перші уявлення про клініку хвороби запропонували незалежно один від одного уродженець Одеси Г. І. Россолімо (1901), німецькі вчені Н. Steiner і F. Batten (1909). Лише дев'яносто років потому, у 1997 р., Н. Hofmann-Radvanyi та G. Gourdon, досліджуючи ДНК хворого з клінічними ознаками МД, виявили мутований відрізок із ЦТГ (цитозин-тіамінгуанін)-повторами. Пізніше було встановлено патогенетичну роль білків MBNL (Muscleblind-like protein) і редукції каналів хлору 1-го типу (CLC1) у м'язах. У 2007 р. для поінформованості пацієнтів

із МД та надання їм підтримки було створено Фундацію міотонічної дистрофії (Myotonic Dystrophy Foundation (MDF)) [1, 3, 4, 6].

Відомо, що МД є гетерогенним захворюванням: підтип МД 1 спричиняє мутація гена на 19-й хромосомі (19q13.3), підтип МД 2 — мутація гена на 3-й хромосомі (3q21), інші рідкісні типи МД — мутації генів на 15-й хромосомі (15q21—q24) [2, 9]. У 98 % випадків визначають підтип МД 1 (DMPK ген 19q13). Продуктом гена є білок міотонінпротеїнкіназа (серинтреонінпротеїнкіназа, DM-протеїнкіназа, myotonicdystrophyprotein kinase (DMPK)). Шість підтипів DM-протеїнкінази трапляються у скелетних і гладеньких м'язах, міокарді (волокна Пуркіньє, вставні диски кардіоміоцитів), центральній нервовій системі (на апікальній мембрані епендими, судинному сплетенні, синапсах мозочка, гіпокампі, довгастому і середньому мозку), фібробластах, лімфоцитах [4].

Генетичний дефект при МД зумовлений декількома механізмами, провідним з яких вважають явище експансії (повторення) тринуклеотидної послідовності ЦТГ (рис. 1). У нормі кількість ЦТГ-повторів варіює від 5 до 37. Зазвичай МД маніфестує за наявності понад 50 повторів. Захворювання дебютує раніше і перебігає тяжче у разі різкого збільшення кількості повторів (понад 3000), у гомозигот, а також у разі успадкування МД від матері (імпринтинг). У нащадків пацієнтів із МД виявляють динамічну мутацію, тобто полегшення мутацій у потомків, а також феномен антиціпації — тяжчий перебіг і більш ранню маніфестацію хвороби [5, 6, 13].

© Т. А. Довбонос, Л. С. Турук, 2018

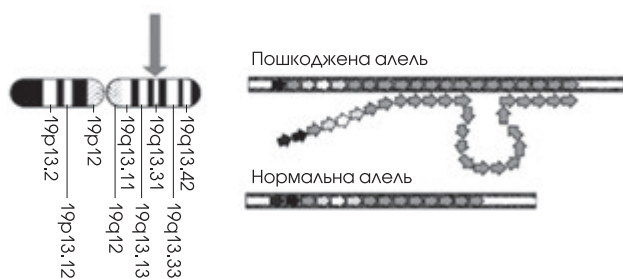


Рис. 1. Експансії тринуклеотидних повторів ЦТГ у протеїнкіназному гені 19-ї хромосоми (19q13.3) (10)

Іншим генетичним механізмом, який впливає на клінічний фенотип МД, є залучення у патологічний процес сусідніх з DMPK генів (мультигенний синдром). Зокрема зі зменшенням вмісту білка гена SIX5 підвищується активність Na^+/K^+ -АТФ-ази, що призводить до порушення серцевої провідності, метаболізму в кристалику тощо. Виникнення міотонічних феноменів пов'язують з редукцією каналів хлору 1-го типу (CLC1), мозаїчний характер ураження яких пояснює варіабельність клінічної симптоматики МД навіть у членів однієї родини [12].

Третьою патогенетичною складовою МД вважають токсичність мРНК. Синтезована із мутованої ділянки ДНК, вона містить надмірну кількість триплетів ЦУГ (цитозин-урацил-гуанін) [4, 13]. Крім того, її токсичність пов'язана з порушенням сплайсингу (процесу «вирізання» із пре-мРНК). Ці процеси у головному мозку призводять до порушення синтезу і розподілу NMDA-рецепторів 1-го типу на мембрані нейронів. Крім того, підвищення експресії фетальних ізоформ мікротубулін-асоційованого τ -протеїну в головному мозку спричиняє розвиток церебральної дегенерації [12].

Захворювання не має гендерних та географічних особливостей [4] і характеризується повільним прогресуванням. Останнє може бути спричинене поступовим накопиченням ЦТГ-повторів до 50—80 щорічно.

Клінічна картина МД здебільшого характеризується полісистемністю, але домінуючими виявами зазвичай є ознаки дистрофії та спазматичних скорочень у смугастих м'язах. Міотонічні спазми виявляються на початку довільного активного руху, наприклад, при спробі розтиснути кулак, відкрити рот, свиснути. Вони переважно спостерігаються у згиначах рук і ніг, частіше — в пальцях, та жувальних м'язах за відсутності вираженої м'язової атрофії.

Опорними клінічними симптомами МД є такі ознаки:

- міотонія дії — спазм м'язів та утруднення розслаблення після форсованого скорочення м'язів; після повторних рухів інтенсивність спазму зменшується і після 5—7 спроб зникає;
- перкусійна міотонія — на місці удару по м'язу неврологічним молоточком на 4—8-й секунді з'являється заглиблення («міотонічний рівчак»).

Симптом «валика» частіше спостерігається при ударі молоточком у ділянці тенора кисті, чотириголового м'яза стегна, дельтоподібного м'яза і в дебюті хвороби в ділянці язика;

- ЕМГ міотонія — активний рух або перкусія м'яза спричиняє високочастотні повторні розряди, які спочатку збільшуються за частотою та амплітудою, а потім зменшуються (звуковий еквівалент «бомбардувальник, котрий пікірує»). Виявляють міотонічні тривалі розряди великої тривалості, потенціали фібриляції і гострих хвиль переважно у дистальних м'язах кінцівок.

З наростанням м'язової слабкості й атрофії симптоми міотонії на пізніх стадіях захворювання зникають. Атрофія м'язів часто виражена в жувальних (скроневого), над- і підосного, грудниноключично-соскоподібному м'язах, а також у перонеальній групі. Можлива атрофія мімічних м'язів і м'яза-підіймача верхньої повіки.

Генетично детерміновані зміни м'язів обличчя формують характерні фенотипні риси: амімія, напівзаплющені очі, виражені скроневі ямки, видовжена тонка шия. Внаслідок атрофії лицьової мускулатури, сіруватого відтінку шкірних покривів обличчя хворих часто набуває маскоподібного, похмурого, сумного виразу. Враження бульбарних м'язів надає носового відтінку голосу, робить мало розбірливою мову, спричиняє утруднення ковтання, поперхування.

Слабкість і атрофія розвиваються також у дистальних відділах верхніх кінцівок та перонеальній групі м'язів, що з часом призводить до формування «мавпячої кисті», стопи Фридрайха, зміни ходи за типом «степаж».

На електроміограмі спостерігають поєднання міопатичних і невропатичних змін. Спорідненою ознакою МД з іншими м'язовими дистрофіями є підвищення вмісту креатинкінази в крові. Результати біопсії м'язів засвідчують наявність атрофованих і гіпертрофованих м'язових волокон.

Позам'язові порушення виявляються психічними, ендокринними, вісцеральними розладами та очними порушеннями (рис. 2). Зниження інтелекту відзначають у 30—50% хворих з МД. Кожен третій пацієнт з МД має порушення сну: нічне апное («прокляття Ондіна») та/або гіперсомнію [2]. У хворих часто виявляють кардіоміопатію, напади Адамса—Стокса, серцеву недостатність, пролапс мітрального клапана (у 20—30%), мегаколон, альвеолярну гіповентиляцію та рецидивну легеневу інфекцію (внаслідок слабкості діафрагми і міжреберних м'язів), катаракту (близько 90%), ендокринні розлади (гіпотиреоз, первинний гіпогонадізм, цукровий діабет). Тому, окрім генеалогічного та молекулярно-генетичного досліджень, до рекомендованої програми обстеження хворого входять електрокардіограма, ехокардіоскопія, консультація терапевта, ендокринолога, окуліста.

Генетичне тестування MDF рекомендує для оцінки ризику при плануванні сім'ї та моніторингу під

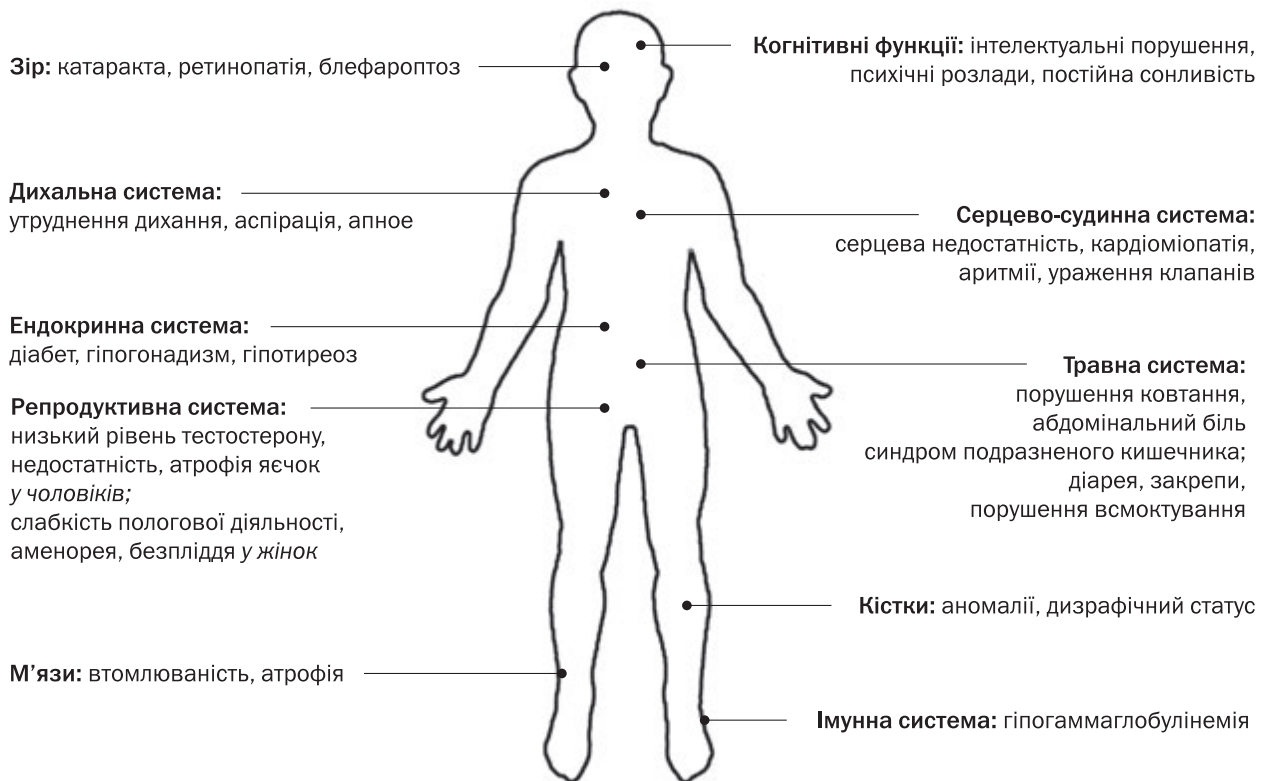


Рис. 2. Полісистемний характер ураження при міотонічній дистрофії (13)

час вагітності, при підготовці до операції, а також за бажанням пацієнта для зменшення комплексу додаткових медичних тестів. У разі неможливості проведення генетичного тестування електронейроміографія (ЕНМГ) є високоефективним методом підтвердження діагнозу за наявності характерного полісистемного комплексу ознак [10, 14].

Клінічний випадок

Пацієнт, 43 роки, звернувся зі скаргами на слабкість м'язів кінцівок, особливо кистей, утруднення при вставанні та підніманні сходами. З анамнезу відомо, що перші симптоми з'явилися після військової служби близько 20 років тому. Одружений, сімейний анамнез за нервово-м'язовими захворюваннями не обтяжений.

Під час огляду привертали увагу напівопущені повіки, слабкість і гіпотрофія м'язів обличчя, лобне облісіння, низьке розміщення вушних раковин, гіпотрофія скроневих м'язів (рис. 3), ознаки генікомастії.

Неврологічний статус: черепна іннервація без патології, помірний в'ялий тетрапарез, вираженіший у дистальних відділах кінцівок, фізіологічні рефлексивні з кінцівок знижені, патологічні — відсутні, гіпотрофія надосного і підосного м'язів (рис. 4), тенорів та гіпотенорів; чутлива і координаторна функції збережені; виражений дистальний гіпергідроз, акроціаноз, функцію тазових органів контролює.

Нанесення ударів молоточком по грудних м'язах, язика і тенора супроводжувалося появою

симптому «міотонічного ривчака» (рис. 5, 6). При пробі з навантаженням (багаторазове стискання пальців кисті в кулак) спостерігали тонічне приведення великого пальця, вираженіше на правій кисті. Під час вставання опирався на оточуючі предмети, поступово випростовуючись.

Загальні аналізи крові і сечі, біохімічний аналіз крові та коагулограма без ознак патології. В крові рівень тиреотропного гормону становив 1,34 мкМО/л (норма — 0,4—4,0 мкМО/л), γ -глутамінтрансферази — 45,2 ОД/л (норма — 0—55 ОД/л), аспартатамінотрансферази — 25 ОД/л (норма < 50 ОД/л), аланінамінотрансферази — 30,14 ОД/л (норма < 50 ОД/л), креатинкінази — 501,46 ОД/л (норма < 171 ОД/л). РІФ, РІБТ крові — негативний результат. ЕКГ-дослідження виявило синусовий правильний ритм, відхилення електричної осі серця вліво, блокаду передньоверхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпоксії міокарда. За даними офтальмоскопії виявлено ознаки початкової катаракти. На магнітно-резонансній томограмі шийного відділу хребта відзначено інтраканальні протрузії міжхребцевих дисків С4—С5, С5—С6, С6—С7 (2,0 мм). Магнітно-резонансна томографія головного мозку: відсутність вогнищевих змін.

Під час ЕНМГ виявлено помірне зниження швидкості проведення збудження руховими волокнами окремих нервів верхніх кінцівок, помірне зниження амплітуди (сили скорочень) м'язів тенорів та гіпотенорів під час прямої стимуляції. Голко-



Рис. 3. Характерні фенотипічні риси обличчя хворого з міотонічною дистрофією



Рис. 4. Гіпотрофія надосного і підосного м'язів



Рис. 5. Симптом «міотонічного рівчака», акроціаноз



Рис. 6. Тонічне приведення великого пальця після удару молоточком по м'язах тенера

ва електроміографія дистальних і проксимальних м'язів кінцівок дала змогу визначити візуальні й аускультативні ознаки нейроміотонії. Параметри потенціалів рухових одиниць помірно змінені за міопатичним типом.

Клінічний випадок демонструє характерне для підтипу 1 МД ураження дистальних відділів м'язів верхніх та нижніх кінцівок, м'язів обличчя, поєднання симптомів міотонії дії, перкусійної міотонії, міотонічних реакцій під час електроміографії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Т. Д.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Т. Д., Л. Т.

Література

1. Евтушенко С. К., Гончарова Я. А., Сергиенко А. В. и др. Миотония Куршманна—Баттена—Штейнерта—Россолимо: описание клинической картины и трудностей диагностического поиска // Междунар. неврол. журн. — 2010. — № 3(33).
2. Стеценко Т. И. Миотоническая дистрофия. Современное представление и собственное наблюдение // Совр. педиатрия. — 2014. — № 1(57). — С. 64—66.
3. Шнайдер Н. А. Дистрофическая миотония и беременность // Междунар. неврол. журн. — 2009. — № 1(23). — С. 135—141.
4. Шнайдер Н. А., Козулина Е. А., Дмитренко Д. В. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии // Междунар. неврол. журн. — 2007. — № 3(13). — С. 119—130.
5. Fu Y.-H., Pizzuti A., Fenwick R. Jr. et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy // Sci. — 1992. — Vol. 255. — P. 1256—1258.
6. Huber S., Kissel J., Shuttleworth E., Chakeres D. et al. Magnetic Resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy // Arch. Neurol. — 1989. — Vol. 46. — P. 536—540.
7. Karpati G., Hilton-Jones D., Bushby K., Griggs R. C. Disorders of voluntary muscle. — 8th ed. — Cambridge University Press, 2009. — P. 347—358.
8. Mahadevan M., Tsiflidis C., Sabourin L. et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3 untranslated region of the gene // Sci. — 1992. — Vol. 255. — P. 1253—1255.
9. Mahadevan M. S. Myotonic dystrophy: is a narrow focus obscuring the rest of the field? // Curr. Opin. Neurol. — 2012. — Vol. 25(5). — P. 609—613.
10. Myotonic Dystrophy Foundation. Testing and Diagnosis. <https://www.myotonic.org/living-dm/testing-and-diagnosis>
11. Ranum L. P., Day J. W. Myotonicdystrophy: RNA pathogenesis comes into focus // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 74(5). — P. 793—804.
12. Seznec H., Agbulut O., Sergeant N. et al. Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 2717—2726.
13. Smeets H. J. M. A molecular genetic approach to myotonic dystrophy. Druk: 1991 SSN, Nijmegen. — P. 39—45.
14. UpToDate: Myotonic dystrophy: Etiology, clinical features, and diagnosis <https://www.uptodate.com/contents/myotonic-dystrophy-etiology-clinical-features-and-diagnosis>.

Т. А. ДОВБОНОС, Л. С. ТУРУК

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Миотоническая дистрофия. Клинический случай

Освещены современные представления об этиопатогенезе, классификации, характерные клинические признаки, диагностический алгоритм и подходы к лечению миотонической дистрофии. Описано собственно клиническое наблюдение.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия, нервно-мышечное заболевание.

T. A. DOVBONOS, L. S. TURUK

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Myotonic dystrophy. Clinical case

The article presents modern issues on etiopathogenesis, classification, typical clinical signs, diagnostic algorithm and treatment approaches for myotonic dystrophy. The actual clinical case is described in the article.

Key words: myotonic dystrophy, neuromuscular disease.



О. А. МЯЛОВИЦЬКА¹, С. Р. ПЕЛЕШОК²,
Т. В. БЕРНАЦЬКА², Я. Я. НЕБОР¹

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Київська міська клінічна лікарня № 3

Клінічний випадок розвитку ішемічного інсульту на тлі неспецифічного аортоартеріїту (хвороби Такаясу)

Описано клінічний випадок розвитку поєданого ішемічного інсульту в каротидному та вертебробазиллярному басейнах на тлі неспецифічного аортоартеріїту (хвороби Такаясу). Діагноз підтверджено даними магнітно-резонансної томографії та трансцеребральної ангиографії. Цей випадок демонструє необхідність тісної співпраці невролога та ревматолога при веденні пацієнтів із системними васкулітами, зокрема із неспецифічним аортоартеріїтом.

Ключові слова: неспецифічний аортоартеріїт, системний васкуліт, ішемічний інсульт.

Системні васкуліти (СВ) — гетерогенна група захворювань різної етіології, в основі яких лежить генералізоване ураження судин різного діаметра з імунним запаленням, некрозом судинної стінки та вторинним залученням до патологічного процесу різних органів і систем.

Клінічні ознаки СВ залежать від типу, розміру і локалізації уражених судин, а також від активності системного запалення. Однією із форм СВ є неспецифічний аортоартеріїт (НАА, хвороба Такаясу, синдром дуги аорти, первинний артеріїт дуги аорти, облітерувальний брахіоцефальний артеріїт, хвороба відсутності пульсу). Це рідкісне автоімунне захворювання, котре характеризується гранулематозним запаленням аорти та магістральних артерій [1, 2].

Перші повідомлення про НАА з'явилися в середині XIX ст. У 1908 р. японський офтальмолог Mikito Takayasu опублікував спостереження змін артерій сітківки ока у поєднанні з відсутністю пульсу на променевій артерії у 21-річної жінки зі скаргами на зниження гостроти зору [8].

Для захворювання характерне ураження всіх шарів стінки судин, котрі відходять від аорти, з переважною локалізацією в гирлі. Тому найбільшого

поширення набула назва «неспецифічний аортоартеріїт», що відображує морфологічну суть процесу [12]. Проте в англійській літературі частіше використовують термін «артеріїт Такаясу».

Захворювання трапляється в усіх країнах, але найпоширеніше в Японії, Південно-Східній Азії, Індії, Китаї, країнах Латинської Америки [12]. Відзначено, що НАА переважно трапляється у молодих жінок (відношення захворюваності жінок та чоловіків — 8 : 1) зазвичай у віці від 20 до 30 років [9]. Захворюваність на НАА становить 2,6 випадку на 1 млн населення [13], можливо, більше, оскільки поширення хвороби недостатньо вивчено.

Неспецифічний аортоартеріїт характеризується утворенням судинних аневризм або стенозів аж до сегментарної артеріальної оклюзії, що клінічно виявляється ішемічними розладами і синдромом асиметрії або відсутності пульсу.

Діагностика НАА ґрунтується на ретельному зборі анамнезу, результатах клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень, застосуванні стандартизованих діагностичних критеріїв.

Є чотири види судинного ураження при НАА: стеноз, оклюзія, дилатація, аневризма. Цьому захворюванню властиве множинне сегментарне ураження аорти та її гілок з наявністю стенозів, оклю-

зій, утворенням аневризм в одного пацієнта [3, 7]. Згідно з класифікацією, запропонованою А. В. Покровським (1979), основні клінічні симптоми захворювання представлені 10 синдромами [4, 5]:

- загальнозапальних реакцій;
- ураження гілок дуги аорти;
- стенозування торако-абдомінальної аорти або коарктаційний;
- вазоренальної гіпертензії;
- абдомінальної ішемії;
- ураження біфуркації аорти;
- коронарний;
- аортальної недостатності;
- ураження легеневої артерії;
- аневризматичним.

За характером перебігу запального процесу виділяють гостру, підгостру і хронічну стадії НАА.

За даними НДІ кардіології імені А. Л. Мясникова, описано такі варіанти клінічного перебігу НАА: латентний, підгострий та безперервно рецидивний [4].

Клінічна картина НАА залежить від басейну артерій, залучених у запальний процес, і стадії захворювання [1, 4—6]. Зазвичай у разі початкових стадій захворювання у пацієнтів відзначають неспецифічні симптоми: загальну слабкість (у 40—70%), субфебрилітет (у 10—69%), біль у суглобах і м'язах, що мігрує (25%), втрату маси тіла (у 10—19%), сонливість (зумовлену хронічною ішемією головного мозку). На цій стадії просвіт артерій повністю збережений, тому вона має назву «стадія збереженого пульсу», або фаза активного запалення. У 50% випадків спостерігається безсимптомний перебіг захворювання [6, 11].

Найчастіше симптоми з'являються в стадії стенозу та оклюзії артеріальних судин. Клінічні вияви при ураженні гілок дуги аорти зумовлені ішемією верхніх кінцівок і головного мозку. При ураженні підключичної артерії розвивається синдром ішемії верхніх кінцівок, пацієнти скаржаться на біль, слабкість і парестезії у верхніх кінцівках, які посилюються при навантаженні, виявляється феномен Рейно.

Іноді виникає біль у ділянці лівої половини грудної клітки, лівого плеча, шиї. Виявом залучення каротидно-вертебральної артерії є запаморочення, головний біль, порушення зору, ортостатичні реакції. Ішемія головного мозку може виявлятися транзиторними ішемічними атаками, інфарктом мозку. У термінальній стадії захворювання в ділянці голови, шиї і верхніх кінцівок розвиваються трофічні розлади: атрофія м'язів кистей і передпліч, м'яких тканин обличчя, особливо жирового тіла орбіти (енофтальм), виразки кінчика носа, носової перегородки, піднебіння і вушних раковин, пародонтоз. Виникає шум у вухах, погіршується слух аж до повної глухоти. Найчастішою скаргою при залученні загальних сонних артерій є каротидинія (у 10—20% випадків) — біль у ділянці проєкції цих судин [6]. За описом хворих, це ниючий або стріляючий біль із локалізацією на передній

поверхні шиї, можливо, з іррадіацією в ділянку нижньої щелепи, вушної раковини. Над судинами вислуховується специфічний шум.

При локалізації процесу в ділянці черевної аорти, черевного стовбура, мезентеріальних артерій спостерігаються нудота, блювання, абдомінальний біль, шлунково-кишкові кровотечі. При ураженні ниркових артерій виявляється артеріальна гіпертензія (АГ), ниркова недостатність, при ішемії клубових артерій — ознаки ішемії нижніх кінцівок, при ураженні легеневих артерій — біль у грудях, задишка, кровохаркання, при ураженні коронарних артерій — ішемічна хвороба серця, серцева недостатність.

При об'єктивному дослідженні виявляють ослаблення пульсу на променевих артеріях. Різниця між систолічним артеріальним тиском (АТ) на верхніх кінцівках становить понад 10 мм рт.ст. Аускультативно визначається шум у проєкції ураженої судини, виявляються ретинопатія та інші ознаки, які свідчать про ішемію органів і тканин. У половини хворих відзначається АГ. Залучення ниркових артерій може призвести до розвитку злоякісної АГ.

За даними А. В. Покровського і співавт., у 85% випадків НАА спостерігалось ураження брахіоцефальних артерій [4, 5], частіше — підключичних артерій (лівої майже вдвічі частіше, ніж правої), з локалізацією процесу в сегментах II і III, що пояснює рідкісне виникнення синдрому хребтово-підключичного обкрадання. Рідше в патологічний процес залучаються сонні артерії. Офтальмологічні зміни варіюють залежно від рівня ураження сонних артерій, колатерального кровопостачання ока, тривалості та виразності оклюзивних змін. При фізикальному обстеженні необхідно провести [1, 2]:

- порівняння симетричності пульсу на променевих артеріях;
- вимірювання АТ на обох верхніх і нижніх кінцівках;
- аускультатію загальних сонних та підключичних артерій, черевної аорти.

Важливо встановити діагноз НАА якомога раніше і почати лікування, щоб уникнути розвитку стенозів, аневризм, тромбозів у судинах, ішемії органів та несприятливого наслідку [1].

У світовій практиці при встановленні діагнозу НАА використовують критерії, запропоновані Американською колегією ревматологів (1990) [10]:

1. Розвиток клінічних виявів, властивих НАА, у віці до 40 років.
2. Кульгавість. Розвиток або наростання м'язової слабкості чи дискомфорту в одній або більше кінцівках (особливо верхніх).
3. Зниження висоти пульсу на брахіальних артеріях.
4. Різниця рівнів систолічного АТ на верхніх кінцівках > 10 мм рт.ст.
5. Наявність систолічного шуму над однією або обома підключичними артеріями або черевною аортою.

6. Ангіографічні зміни: звуження та/або оклюзія аорти, її проксимальних гілок або великих артерій у проксимальних відділах верхніх або нижніх кінцівок, не зумовлені атеросклерозом, фібромукулярою дисплазією або іншими причинами. Ці зміни зазвичай фокальні або сегментарні.

Діагноз вважають вірогідним за наявності трьох критеріїв і більше. Чутливість — 90,5 %, специфічність — 97,8 %. Критерії не слід використовувати як діагностичний золотий стандарт, їх можна застосовувати в лікувальній практиці для попередньої діагностики васкуліту.

Наводимо типовий клінічний приклад розвитку ішемічного інсульту на тлі НАА.

Пацієнтка, 48 років, госпіталізована в Київську міську клінічну лікарню № 3 зі скаргами на слабкість у лівих кінцівках, хиткість при ходьбі. З анамнезу відомо, що захворіла гостро, без видимих причин виникла слабкість у лівих кінцівках, розлад координації, виражена хиткість при ходьбі.

При госпіталізації загальний стан середньої тяжкості. У свідомості. Шкіра та слизові оболонки бліді. Перкуторно на легенях ясний легеневиий звук. Аускультативно в легенях везикулярне дихання. Аускультативно: діяльність серця ритмічна. Тони звучні. АД на правій кінцівці — 150/90 мм рт.ст., на лівій — 140/90 мм рт.ст. Частота серцевих скорочень — 64 за 1 хв. Пульс практично не визначається на лівій кінцівці. Язик вологий. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги по правій серединно-ключичній лінії. Периферичних набряків немає.

Неврологічний статус: у свідомості. Орієнтована у просторі та часі. Очні щілини і зіниці S=D симетричні. Рухи очних яблук у повному обсязі. Слабкість конвергенції. Дрібноамплітудний горизонтальний ністагм при крайніх відведеннях. Обличчя асиметричне. Згладжена ліва носогубна складка. Ковтання не порушене. Рефлексів орального автоматизму немає. М'язовий тонус знижений у лівих кінцівках. М'язова сила в лівих кінцівках 3 бали (помірний геміпарез), у правих кінцівках — 5 балів. Глибокі рефлексивні в кінцівках, асиметричні, S > D. Симптом Бабінського зліва. Адіадохокінез зліва. Порушення при виконанні пальце-носової проби зліва. Нестійка в позі Ромберга. Хода атактична.

Додаткові методи дослідження

Загальний аналіз крові: еритроцити — $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін — 118 г/л, лейкоцити — $7,4 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли — 1 %, паличкоядерні — 2 %, сегментоядерні — 60 %, лімфоцити — 35 %, моноцити — 2 %, тромбоцити — $340 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 30 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: С-реактивний білок — негативний, загальний білок — 70 г/л, аланінамінотрансфераза — 24 ОД/л, аспартатамінотрансфераза — 33 ОД/л, мочеви́на — 5,4 ммоль/л, креатинін — 46 мкмоль/л, глюкоза в крові — 5,5 ммоль/л, антитіла до кардіоліпіну, IgG, IgM та вовчаковий антикоагулянт відсутні.

Загальний аналіз сечі: щільність — 1022 г/л, прозора, білок та цукор — не виявлено. Лейкоцити — 3—5 у полі зору, еритроцити та солі не виявлено.

ЕКГ: ритм синусовий. Частота серцевих скорочень — 68 за 1 хв, переважають потенціали лівого шлуночка.

Ехокардіографія: скоротлива здатність міокарда задовільна. Дилатації порожнин серця не виявлено. Мінімальна фізіологічна регургітація на мітральному та трикуспідальному клапанах.

Транскраніальне триплексне сканування судин: Виражена поперечна асиметрія кровоплину в артеріальних басейнах, різке зниження кровоплину в правій внутрішній сонній артерії, кровоплин у басейні лівої внутрішньої сонної артерії компенсаторний, посилений.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку: зображення отримані в трьох взаємоперпендикулярних площинах. У довгастому мозку визначається фокус магнітно-резонансного сигналу розміром 8,5 × 5,0 мм. Аналогічної структури вогнища визначаються в корі нижніх відділів правої півкулі мозочка розміром 9,0 × 10,5 × 13,0 мм, корі задньобазальних відділів правої скроневої частки розміром 10,5 × 9,0 × 10,0 мм і білій речовині правої лобової частки розміром 3,0 × 3,0 × 5,0 мм). Висновок: магнітно-резонансні ознаки ішемічних інфарктів у басейнах вертебробазиллярної, середньої та передньої мозкової артерії справа.

Трансцеребральна ангіографія. Оклюзія гирла правої внутрішньої сонної артерії, оклюзія дистального стовбура правої хребтової артерії, стеноз V2 лівої хребтової артерії 35 % за діаметром і 75 % за площею.

Консультація ревматолога: за даними клініко-параклінічних методів пульс практично не визначається на лівій верхній кінцівці, наявність 3 вогнищ ішемії в головному мозку (за даними магнітно-резонансної томографії головного мозку). Оклюзія гирла правої внутрішньої сонної артерії на трансцеребральній ангіограмі, підвищення ШОЕ до 30 мм/год. Діагноз: неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такааясу).

Клінічний діагноз: гостре порушення мозкового кровообігу ішемічного характеру в басейні правої середньої мозкової та правої передньої мозкової артерії, у вертебробазиллярному басейні на тлі НАА, тромбозу правої внутрішньої сонної артерії (20.01.2018) у вигляді помірного лівобічного геміпарезу, статико-локомоторних та динамічних кординаторних розладів, астено-невротичного синдрому.

Не всі дані клінічних та ультразвукових обстежень, а саме транскраніальної триплексної доплерографії, ехокардіографії на ранньому етапі діагностики були інформативними.

Таким чином, НАА є складним для діагностики і небезпечним захворюванням, котре протребує пильної уваги клініцистів. Спектр клінічних ознак включає як симптоми, спричинені системним за-

паленням, так і симптоми ішемії внаслідок артеріального стенозу або оклюзії. Неспецифічність клінічних виявів та невелике поширення НАА зменшують можливість своєчасного встановлення діагнозу, що може загрожувати життю пацієнта. З огляду на незначну та малоспецифічну клінічну картину при НАА, деякі автори рекомендують усім особам

віком менше 50 років з підвищеними ШОЕ та вмістом С-реактивного білка за відсутності достовірних причин скринінгове дуплексне сканування артерій дуги аорти та черевної аорти. Своєчасна діагностика, правильна організація медикаментозного лікування і диспансерний нагляд поліпшують прогноз життя пацієнтів з НАА.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — О. М., С. П.; збір матеріалу — Я. Н., Т. Б.; обробка матеріалу, редагування — О. М., Я. Н.

Література

1. Бережний В. В., Герман О. Б. Хвороба Такаюсу (неспецифічний аортоартеріт) // Совр. педиатрия. — 2015. — № 8. — С. 34—40.
2. Бокерия Л. А., Покровский А. В., Сокуренок Г. Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // Российский согласительный документ. — М., 2013. — 72 с.
3. Зотиков А. Е., Суслов А. П., Минкина А. Е. и др. Иммунологические механизмы развития неспецифического аортоартериита // Тер. архив. — 1990. — № 4. — С. 114—118.
4. Покровский А. В. Заболевания аорты и ее ветвей. — М.: Медицина, 1979. — С. 19—23.
5. Покровский А. В., Зотиков А. Е., Юдин В. И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). — М.: Ирсис, 2002. — 144 с.
6. Чихладзе Н. М., Сивакова О. А., Чазова И. Е. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при неспецифическом аортоартериите // Системные гипертензии. — 2008. — № 4. — С. 22—24.
7. Direskeneli H., Aydin S. Z., Merkel P. A. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2011. — Vol. 29, suppl. 64. — P. S86-S91.
8. Guido R., Domenico A., Alessandro B. et al. Aortic aneurysms in Takayasu arteritis. — 2001. — www.intechopen.com
9. Hedna V. S., Patel A., Bidari S. et al. Takayasu's arteritis: is it a reversible disease? Case report and literature review // Surg. Neurol. Int. — 2012. — N 3. — P. 132.
10. Mukhtyar C. et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis // Ann. Rheum. Dis. — 2009. — Vol. 68. — P. 318—323.
11. Vanoli M. et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 53. — P. 100—107.
12. Vidhate M., Garg R. K., Yadav R. et al. An unusual case of Takayasu's arteritis: Evaluation by CT angiography // Ann Indian Acad Neurol. — 2011. — Vol. 14 (4). — P. 304—306.
13. Watts R., Al-Taiar A., Mooney J. et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK // Rheumatol. — 2009. — Vol. 48 (8). — P. 1008—1011.

Е. А. МЯЛОВИЦКАЯ¹, С. Р. ПЕЛЕШОК², Т. В. БЕРНАЦКАЯ², Я. Я. НЕБОР¹

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

²Киевская городская клиническая больница № 3

Клинический случай развития ишемического инсульта на фоне неспецифического аортоартериита (болезни Такаюсу)

Описан клинический случай развития ишемического инсульта в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах на фоне неспецифического аортоартериита (болезни Такаюсу). Диагноз подтвержден данными магнитно-резонансной томографии и трансцеребральной ангиографии. Этот случай демонстрирует необходимость тесного сотрудничества невролога и ревматолога при ведении пациентов с системными васкулитами, в частности с неспецифическим аортоартериитом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, неспецифический аортоартериит, системный васкулит.

О. А. MYALOVITSKA¹, S. R. PELESHOK², T. V. BERNATSKA², Y. Y. NEBOR¹

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Kyiv City Clinical Hospital № 3

Clinical case of ischemic stroke development associated with nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease)

The article describes a clinical case of development of ischemic stroke in the carotid and vertebrobasilar basin associated with nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease). The diagnosis is confirmed by magnetic resonance imaging and transcerebral angiography. This case demonstrates the necessity for close cooperation of a neurologist and a rheumatologist in the management of patients with systemic vasculitis, in particular with nonspecific aortoarteritis.

Key words: ischemic stroke, nonspecific aortoarteritis, systemic vasculitis.



С. І. ГЕНИК¹, С. М. ГЕНИК¹, Я. І. ГЕНИК², В. А. ГРИБ¹,
О. О. ДОРОШЕНКО¹, Л. Т. МАКСИМЧУК¹

¹ Івано-Франківський національний медичний університет

² Івано-Франківська обласна клінічна лікарня

Ведення хворих із менінгітом

За останні десятиліття епідеміологія і стратегія ведення хворих з менінгітом значно змінилися, однак проблема їх ранньої діагностики та диференціації залишається актуальною. Бактеріальний менінгіт — загрозовий для життя стан, що зумовлює доцільність раннього етіотропного лікування, тоді як багато типів асептичного менінгіту не потребують диференційованого лікування, однак до проведення обстеження неможливо вірогідно встановити вид збудника. Основним завданням лікаря на догоспітальному етапі є організація якнайшвидшої доставки пацієнта з підозрою на менінгіт до лікарні. На госпітальному етапі слід негайно зробити люмбальну пункцію (за відсутності протипоказань) та призначити антибіотики широкого спектра дії. Дослідження інших рідин проводять у разі неможливості забору чи аналізу ліквору. Рекомендовано якнайшвидшу зміну антибіотикотерапії препаратами широкого спектра на специфічну терапію чи інше етіотропне лікування залежно від результатів дослідження ліквору. Додатково слід вводити дексаметазон. Для профілактики ефективними є вакцинація, ізоляція та механічний захист. Хіміопротекцію проводять у виняткових випадках. Лікування інших видів менінгіту — етіотропне та симптоматичне.

Ключові слова: менінгіт, менінгеальний синдром, люмбальна пункція, антибіотикотерапія, ад'ювантна терапія, профілактика.

Менінгіт — клінічний синдром, який характеризується запаленням мозкових оболонок. Класична триада менінгіту — лихоманка, головний біль, ригідність потиличних м'язів [11]. Клінічно менінгіт маніфестує у вигляді менінгеальних симптомів (головний біль, ригідність потиличних м'язів, світлобоязнь), а також плеоцитозу (збільшення кількості лейкоцитів у лікворі) [28]. За етіопатогенетичним принципом менінгіт поділяють на бактеріальний (піогенний) та асептичний [18].

За останні десятиліття епідеміологія і стратегії лікування позалікарняного бактеріального менінгіту значно змінилися [8]. Нині на бактеріальний менінгіт страждають здебільшого дорослі [25]. Важливою є проблема неухильного зростання зменшення сприйнятливості до звичайних антимікробних агентів серед штамів *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок) [34] та *Neisseria meningitidis* (менінгокок). Існують великі відмінності щодо рівня резистентності в Європі. Емпіричне лікування ан-

тибіотиками потребує корекції відповідно до регіональної епідеміології [13, 36].

Асептичний менінгіт зазвичай має підгострий перебіг і минає без лікування, однак деякі випадки можуть бути серйозними та загрожувати життю [1]. Термін «асептичний менінгіт» нині не вважають синонімом лише вірусного менінгіту, який найчастіше спричиняється ентеровірусами, вірусами простого герпесу типу 1 і 2, вітряної віспи, арбовірусами, вірусами Епштейна—Барр, імунodefіциту людини, грипу А і В, паротиту, колорадської кліщової лихоманки, лімфоцитарного хориоменінгіту, сказу, а також: бактеріями (параменінгеальна інфекція, ендокардит, *Mycoplasma pneumoniae* [31], *Mycobacterium tuberculosis*, ерліхіоз, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Brucella*), грибами [2, 16], паразитами, медичними препаратами (нестероїдні протизапальні засоби [4], антимікробні препарати (триметоприм-сульфаметоксазол, амоксицилін [33], ізоніазид), Муромонаб-CD3, азатіоприн, внутрішньовенний імуноглобулін, інтратекальний метотрексат, інтратекальний цистин арабінозид, вакцини, алопуринол), системними захворюваннями,

іншими причинами (арахноїдит, мігрень, постінфекційні синдроми) [30].

Найнебезпечнішим є бактеріальний менінгіт, особливо у разі його поєднання з менінгококовим сепсисом (МС) [35]. Оскільки вірогідно диференціювати ці загрозові для життя стани від інших типів менінгіту можливо лише після аналізу ліквору, недиференційований підхід до ведення пацієнта слід розпочинати відразу, якщо є підозра щодо менінгіту.

Раннє виявлення та лікування хворих з гострим менінгітом та ідентифікація збудника — актуальні завдання. Також важливе значення має оцінка можливості лікування інфекції центральної нервової системи при підозрі на підгострий та хронічний менінгіт [8, 10, 18]. Бактеріальний менінгіт має бути запідозрений насамперед у пацієнтів з головним болем, ригідністю потиличних м'язів, лихоманкою і змінами психічного статусу. Гострий бактеріальний менінгіт — це невідкладний стан. Несвоєчасне проведення ефективної антимікробної терапії призводить до збільшення захворюваності та смертності [18, 25, 28, 35].

Вірогідно диференціювати бактеріальний менінгіт від інших типів можна лише за результатами аналізу ліквору, тому недиференційовану антибіотикотерапію (АБТ) слід починати якомога швидше. У 2016 році запропоновано оновлені алгоритми діагностики та лікування пацієнтів з підозрою на менінгіт, які опубліковано в настановах Європейського товариства фахівців із клінічної мікробіології та інфекційних хвороб [36] та об'єднаних товариств спеціалістів Великої Британії [24]. Ці рекомендації доповнюють одна одну.

Метою роботи було систематизувати рекомендації щодо діагностики, недиференційованого, диференційованого та симптоматичного лікування менінгіту на підставі аналізу публікацій останніх років.

Догоспітальний етап [6, 21, 32, 38]

1. Усіх пацієнтів, у яких запідозрено менінгіт та/або МС, слід госпіталізувати для обстеження, зокрема для проведення люмбальної пункції (ЛП). Задokumentувати наявність або відсутність головного болю, зміненого психічного стану, ригідності потиличних м'язів, підвищення температури, висипань, судомних нападів та ознак шоку (гіпотензії, подовження часу капілярного наповнення). Симптоми Керніга та Брудзинського не є вирішальними для встановлення діагнозу.

2. До госпіталізації АБТ призначають у разі: ознак менінгококової інфекції (висипання у поєднанні з ознаками менінгізму або тяжкого сепсису; ознак тяжкого сепсису (гіпотензія, подовження часу капілярного наповнення, змінений психічний стан); неможливості якнайшвидшої госпіталізації пацієнта в лікарню (пізніше 1 год). Рекомендовано: бензилпеніцилін (1200 мг) внутрішньом'язово або цефалоспорины IV/III покоління (цефотаксим (2 г) або цефтріаксон (2 г) внутрішньом'язово чи внутрішньо-

венно (в/в)). У разі відомої алергії на пеніцилін або цефалоспорины не вводити антибіотики (АБ) до госпіталізації. Введення парентеральних АБ не має подовжувати термін доставки пацієнта в лікарню.

Госпітальний етап [6, 22, 38]

1. Стабілізація дихання та циркуляції є пріоритетним завданням. Рішення щодо необхідності інтенсивної терапії приймають упродовж першої години. Рівень свідомості пацієнта визначають за шкалою коми Глазго (GCS).

2. Слід якомога швидше відправити кров на посів.

3. Пацієнтам з підозрою на менінгіт (без ознак шоку або тяжкого сепсису): ЛП проводять якомога швидше (за відсутності протипоказань); лікування розпочинають відразу після проведення ЛП; якщо неможливо виконати ЛП упродовж 1 год, то лікування слід розпочати відразу після того, як було взято кров на посів (ЛП проводять якомога швидше після цього).

4. Пацієнтам з ознаками сепсису або висипаннями: АБ мають бути введені відразу після того, як було забрано кров на посів; негайно вводять рідину (розпочинають з кристалодів (500 мл болюсно)) [23]; дотримуються рекомендацій щодо лікування сепсису; не слід проводити ЛП до стабілізації стану.

5. При поєднанні менінгіту та МС лікар-інфекціоніст здійснює постійний моніторинг стану.

Дослідження ліквору [10, 15, 26]

1. Немає потреби проводити нейровізуалізацію до ЛП за відсутності ознак набряку мозку. Комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку до ЛП виконують при вогнищевому неврологічному дефіциті (за винятком недостатності черепних нервів), первинних нападах судом, розладах свідомості (GCS < 10), вираженому імунодефіцитному стані. Якщо показана попередня нейровізуалізація, то ЛП слід провести якомога швидше після обстеження за відсутності ознак дислокації головного мозку, у разі альтернативного діагнозу, погіршення стану та свідомості пацієнта, судомного синдрому, наростання дихальної та серцевої недостатності.

2. Слід відкласти (не проводити) ЛП при наростанні дихальної та серцевої недостатності, ознаках тяжкого сепсису або швидкому поширенні висипу, інфекційному ураженні тканин у місці ЛП, коагулопатіях.

3. При підозрі на неврологічну інфекцію профілактичне підшкірне введення низькомолекулярних гепаринів (НМГ) не слід застосовувати упродовж 4 год після виконання ЛП. У пацієнтів, яким проводять профілактичне введення НМГ, ЛП не слід виконувати впродовж 12 год після введення антикоагулянтів. У пацієнтів, котрі отримують терапевтичні дози НМГ, ЛП слід відкласти на 24 год після прийому останньої дози. Внутрішньовенне

введення терапевтичних доз нефракціонованого гепарину можна відновити через 1 год після ЛП. Пацієнтам, які отримують варфарин, ЛП не слід проводити якщо рівень міжнародного нормалізованого відношення менше 1,4. В осіб, котрі отримують ацетилсаліцилову кислоту та інші нестероїдні протизапальні засоби, не слід відкладати проведення ЛП. Пацієнтам, які отримували клопідогрель, ЛП слід відкласти на 7 діб після останнього прийому препарату або додати трансфузію тромбоцитів чи десмопресину, що необхідно узгодити з гематологом. Потрібна консультація гематолога у разі прийому пацієнтом нових антикоагулянтів (апіксабан, дабігатрану етексилат та ривароксабан). Пацієнтам зі встановленою тромбоцитопенією ЛП не слід проводити при кількості тромбоцитів $< 40 \cdot 10^9 / \text{л}$ або при швидкому зниженні кількості тромбоцитів. ЛП не слід відкладати до отримання результатів аналізу крові, якщо немає підозри на виникнення геморагічного діатезу. За неможливості негайного проведення ЛП рішення щодо цього слід переглянути через 12 год.

4. Лабораторне дослідження ліквору: фізико-хімічні показники, цитоз, рівень лактату, прокальцитоніну [3, 27] (за можливості), якщо не проводили попередню АБТ; визначення рівня глюкози в крові під час проведення ЛП; фарбування за Грамом + мікроскопія (результат через 30—60 хв); посів ліквору (температурний режим: $+37^\circ\text{C}$; результат — через 1—8 діб); чутливість до АБ.

При відсутності росту бактеріальних культур: полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на наявність у лікворі пневмококів та менінгококів, ентеровірусів, вірусів простого герпесу типу 1 та 2, вітряної віспи, токсоплазми, мікобактерії туберкульозу [20]. Показаннями до ПЛР-тестування ліквору або серологічних аналізів на інші збудники є анамнестичні дані (наприклад, перебування за кордоном) чи виявлені супутні захворювання, імунодефіцит.

Інші дослідження

1. Посів крові та визначення чутливості до АБ. Якщо АБ було введено на догоспітальному етапі, то посів крові провести якомога швидше після госпіталізації.

2. ПЛР-діагностика: пневмокок та менінгокок (ЕДТА-плазма), зразки калу та мазки з горла на ентеровіруси.

3. Дослідження крові: рівень глюкози, лактату та прокальцитоніну [37] (за можливості лабораторії), загальний, біохімічний аналіз, коагулограма, аналіз на ВІЛ-інфекцію.

4. Мазок із задньої стінки носоглотки слід отримати якомога швидше і відправити на менінгокову культуру в усіх випадках підозри на менінгоковий менінгіт/МС. Будь-які значні бактеріальні ізоляти (зокрема менінгококи, виявлені з носоглотки) слід направляти до відповідної лабораторії для серотипування.

Антибіотикотерапія [6, 22]

1. Час до введення АБ не має перевищувати 1 год після огляду пацієнта [21, 32]. Якщо застосування ЛП відкладається, наприклад, через проведення КТ головного мозку, то слід негайно розпочати емпіричне лікування [11, 21].

2. Якщо пацієнт упродовж останніх 6 міс перебував у країні, де переважають пеніцилін-стійкі пневмококи, то до лікування додати ванкоміцин або рифампіцин.

3. Імунокомпетентним пацієнтам (зокрема з цукровим діабетом та зловживанням алкоголю в анамнезі) до цефалоспору додати 2 г ампіциліну/амоксициліну в/в (кожні 4 год).

4. У разі алергії на пеніциліни або цефалоспори в анамнезі додати хлорамфенікол у дозі 25 мг/кг маси тіла в/в (кожні 6 год).

5. Специфічну АБТ можна розпочати відразу після визначення грам-культури (через 30—60 хв) [15].

6. Якщо виявлено грам-позитивний диплокок (імовірно, *Streptococcus pneumoniae*), то: продовжити в/в введення 2 г цефтріаксону кожні 12 год або 2 г цефотаксиму кожні 6 год. Якщо пацієнт перебував у країні з резистентністю до пеніциліну, то додати ванкоміцин у дозі 15—20 мг/кг маси тіла в/в кожні 12 год (рифампіцин у дозі 600 мг в/в перорально кожні 12 год можна призначити пацієнтам з нирковою недостатністю).

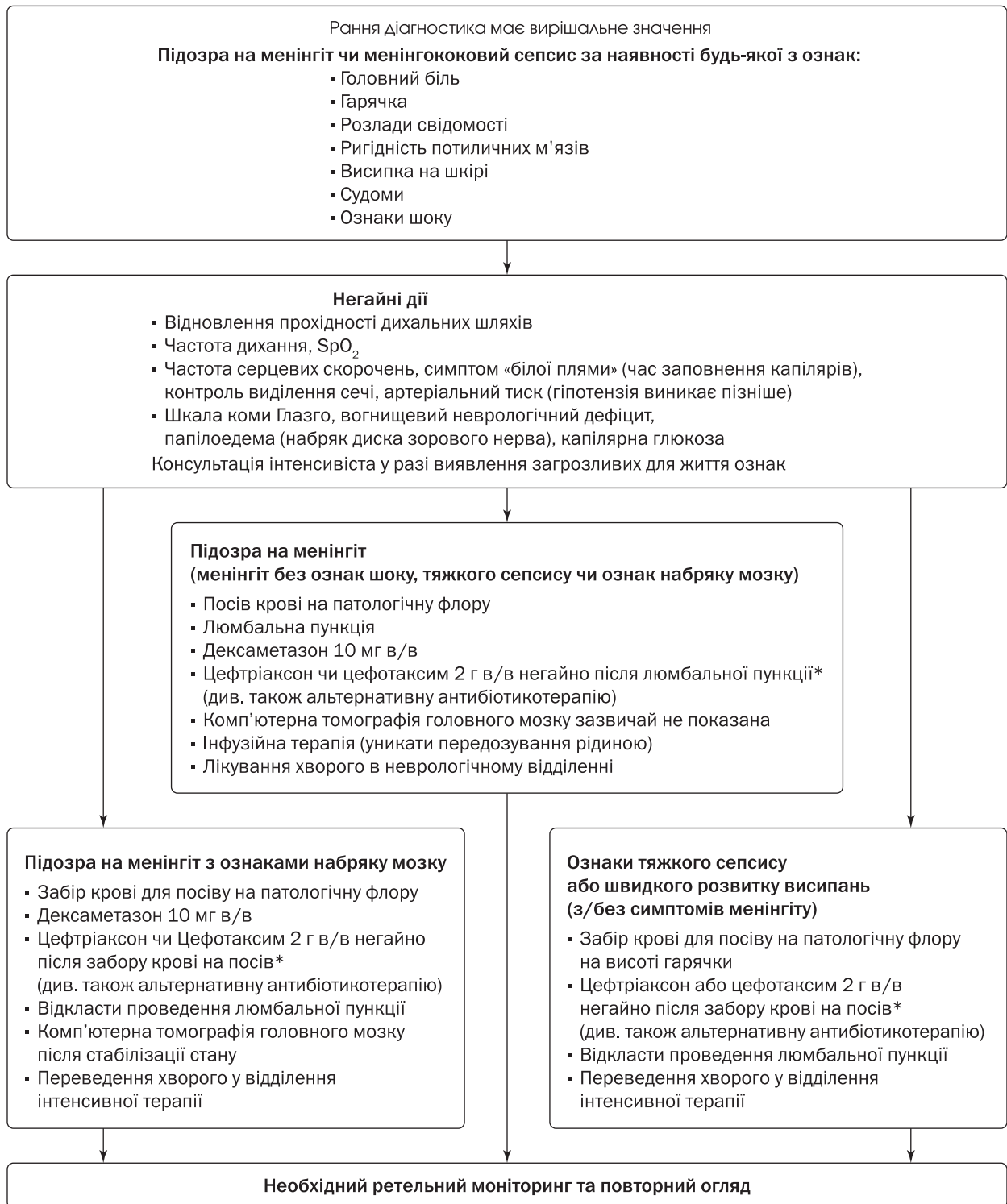
7. Якщо виявлено грам-негативні диплококи (імовірно, *N. meningitidis*), то продовжити в/в введення 2 г цефтріаксону кожні 12 год або 2 г цефотаксиму кожні 6 год.

8. Якщо виявлено грам-позитивні бацили (імовірно, *Listeria monocytogenes*), то: додати ампіцилін/амоксицилін по 2 г кожні 4-год в/в; продовжити в/в введення 2 г цефтріаксону кожні 12 год або 2 г цефотаксиму кожні 6 год.

9. Якщо виявлено грам-негативні палички (*Enterobacteriaceae* або мікроорганізми, котрі виробляють β -лактамази розширеного спектра), то: продовжити в/в введення 2 г цефтріаксону кожні 12 год або 2 г цефотаксиму кожні 6 год; слід запідозрити локальну антибіотикорезистентність. При підозрі на наявність мікроорганізмів, котрі виробляють β -лактамази розширеного спектра, слід вводити меропенем в/в по 2 г кожні 8 год; лікування триває 21 добу.

10. Специфічну АБТ оптимізують після визначення патогену. Якщо патогени не можна культивувати, то лікування продовжують в емпіричному режимі не менше ніж 2 тиж. У пацієнтів з неідентифікованим патогеном, які одужали до 10-ї доби, лікування може бути припинено.

11. Можливий/підтверджений МС (без ЛП): продовжити введення 2 г цефтріаксону в/в кожні 12 год або 2 г цефотаксиму в/в кожні 6 год, альтернатива — 2,4 г бензилпеніциліну в/в кожні 4 год; при одужанні до 5-го дня лікування можна припинити. Якщо наявна типова петехіальна/пур-



* Якщо люмбальну пункцію не можна виконати впродовж першої години, то антибіотик слід ввести негайно після взяття крові на посів

Рисунок. Невідкладні заходи при підозрі на менингіт та/або менингококовий сепсис (18, 24, 36)

пурна менингококова висипка, але неідентифіковано патоген, то лікувати як зазначено вище, при одужанні до 5-го дня лікування можна припинити. Якщо пацієнти з МС не отримували лікування цефтріаксоном, то слід одноразово ввести ципрофлоксацин у дозі 500 мг.

Додаткове лікування [6]

1. Слід починати вводити 10 мг дексаметазону в/в кожні 6 год незадовго до або одночасно з АБ [14, 17, 39]. Якщо вводять АБ, то слід починати введення 10 мг дексаметазону в/в кожні 6 год до 12 год після першої дози АБ [14, 29]. Якщо пнев-

мококовий менінгіт підтверджено або вважають імовірним, то з урахуванням клінічних, епідеміологічних та інших показників дексаметазон продовжують вводити впродовж 4 днів [12, 39]. Якщо іншу причину менінгіту підтверджено або вважають імовірною, то введення дексаметазону слід припинити.

2. Гліцерин, лікувальна гіпотермія, рутинна ад'ювантна терапія манітолом, ацетамінофеном, антиепілептичними препаратами чи гіпертонічним сольовим розчином не рекомендуються при бактеріальному менінгіті [23]. Ад'ювантну терапію імуноглобулінами, гепарином та активованим протеїном С також не рекомендовано.

3. Нормалізація та моніторинг внутрішньочерепного тиску/церебрального перфузійного тиску може бути рятівним для окремих пацієнтів, але не може бути рекомендовано як рутинна процедура, оскільки немає переконливих доказів цього і ймовірні негативні наслідки.

4. Ознаки, які є показаннями до моніторингу у відділенні інтенсивної терапії: рівень свідомості за GCS \leq 12, поява та/або швидке поширення висипань, ознаки ішемії кінцівок, серцево-судинна нестабільність, порушення кислотно-лужного балансу, гіпоксія, дихальна недостатність, судомний синдром, змінений психічний стан.

Профілактика

1. Вакцинація. Нині вакцинацію від менінгіту не внесено до календаря щеплень в Україні як обов'язкову, її віднесено до рекомендованих. Зареєстрована вакцина від менінгококової інфекції — «Менактра». Україна за кошти державного бюджету закуповує Hib-вакцину від гемофільної інфекції. Розглядається можливість впровадження планового щеплення пневмококовою вакциною [1].

2. Ципрофлоксацин слід призначати всім, хто перебував у тісному контакті з пацієнтами з вірогідним або підтвердженим менінгококовим менінгітом. У разі протипоказань до прийому ципрофлоксацину рифампіцин може бути запропонований як альтернатива.

3. Усі пацієнти з імовірним/підтвердженим менінгококовим менінгітом або МС мають бути ізольовані доти, доки менінгококовий менінгіт або МС не буде заперечено або їх вважатимуть малоімовірними, або якщо пацієнти отримали цефтріаксон/ципрофлоксацин упродовж останніх 24 год або рифампіцин упродовж останніх 4 год.

5. Медичному персоналу рекомендовано використовувати хірургічні маски та рукавички при контакті з такими пацієнтами. Хіміопрофілактику АБ медичним працівникам, які тісно контактували з пацієнтом з підтвердженою менінгококовою інфекцією, проводять лише у разі потрапляння респіраторних секретів або крапель на шкіру та/або слизові оболонки.

Лікування інших видів менінгіту [22, 30]

1. Немає етіотропного лікування вірусного менінгіту з доведеною ефективністю. Ацикловір або валацикловір можуть бути корисними, однак існує потенційний великий ризик розвитку побічних ефектів, що призводить до збільшення тривалості госпіталізації. Ці препарати не слід призначати як профілактику рецидивного герпетичного менінгіту. Лікування загалом симптоматичне.

2. Якщо було розпочато введення АБ, то його слід припинити після того, як отримано результати ПЛР.

3. При підозрі на енцефаліт (зміна особистості та поведінки, когнітивні розлади або розлади свідомості) слід розпочати в/в введення ацикловіру.

4. Лікування туберкульозного менінгіту [7, 19, 29] та інших видів менінгіту [2, 16, 31, 33] — етіотропне (за можливості) під контролем інфекціоніста та симптоматичне (негайне введення дексаметазону!). Якщо було розпочато введення АБ, то його слід припинити після того, як отримано результати ПЛР.

Висновки

Основним завданням лікаря на догоспітальному етапі є організація якнайшвидшої госпіталізації пацієнта з підозрою на менінгіт до лікарні.

На госпітальному етапі слід негайно провести ЛП (за відсутності протипоказань) та призначити АБ широкого спектра дії.

Дослідження інших рідин виконують у разі неможливості забору чи аналізу ліквору.

Рекомендовано якнайшвидшу зміну АБТ препаратами широкого спектра на специфічну терапію або інше етіотропне лікування залежності від результатів дослідження ліквору.

Додатково слід уводити дексаметазон.

Для профілактики ефективними є вакцинація, ізоляція та механічний захист, хіміопрофілактику проводять у виняткових випадках.

Лікування інших видів менінгіту — етіотропне та симптоматичне.

Конфлікту інтересів немає.

Це дослідження не отримало жодної фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — С. І. Г.; збір матеріалу — С. І. Г., Я. Г., О. Д., Л. М.; обробка матеріалу — С. І. Г., С. М. Г.; редактування — С. І. Г., В. Г.

Література

1. Менінгіт: типи, причини, симптоми, лікування та профілактика [Електронний ресурс] // МОЗ України. — 2017. — http://old.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20171103_b.html.
2. Abbas K., Dorratoltaj N., O'Dell M. et al. Clinical Response, Outbreak Investigation, and Epidemiology of the Fungal Meningitis Epidemic in the United States: Systematic Review // *Disaster Med. Public Health Prep.* — 2016. — P. 145—151.
3. Alons I., Verheul R., Kuipers I. et al. Procalcitonin in cerebrospinal fluid in meningitis: a prospective diagnostic study. [Електронний ресурс] // *Brain Behav.* — 2016. — Vol. 6. — P. e00545. — doi: 10.1002/brb3.545.
4. Andrés-del Olmo B., Demelo-Rodríguez P., Muñoz Delgado C., Sanz Sanz F. Ibuprofen-induced recurrent aseptic meningitis with good response to corticosteroids // *Med. Clin. (Barc.)* — 2016. — С. 140.
5. Baunbæk-Knudsen G., Sølling M., Farre A. et al. Improved outcome of bacterial meningitis associated with use of corticosteroid treatment // *Infect. Dis. (Lond.)* — 2016. — Vol. 48. — P. 281—286.
6. Bijlsma M., Brouwer M., Kasaanmoentalib E. et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006—14 — a prospective cohort study // *Lancet. Infect. Dis.* — 2016. — P. 339—347.
7. Boeree M., Gillespie S., Hoelscher M.; PanACEA core team. Therapy for Tuberculous Meningitis // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 374. — P. 2187—2188.
8. Brouwer M., Wijdsicks E., van de Beek D. What's new in bacterial meningitis // *Intensive Care Med.* — 2016. — P. 415—417.
9. Buchholz G., Koedel U., Pfister H. et al. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis // *Crit. Care.* — 2016. — Vol. 20. — P. 312.
10. Costerus J., Brouwer M., Bijlsma M. et al. Impact of an evidence-based guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2016. — Vol. 22. — P. 928—933.
11. Degraeve A., Clemente M., Huttner B., Rutschmann O. Management of suspected meningitis in the emergency department // *Rev. Med. Suisse.* — 2016. — P. 1310—1315.
12. Engelen-Lee J., Brouwer M., Aronica E., van de Beek D. et al. Pneumococcal meningitis: clinical-pathological correlations (MeninGene-Path) // *Acta Neuropathol. Commun.* — 2016. — Vol. 4. — P. 26.
13. Gaillemain O., McGill F. Have a high index of suspicion for meningitis in adults // *Practitioner.* — 2016. — P. 25—30.
14. Glimåker M., Brink M., Naucler P., Sjölin J. Betamethasone and dexamethasone in adult community-acquired bacterial meningitis: a quality registry study from 1995 to 2014 // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2016. — P. 814.e1—814.e7.
15. Godet M. Diagnosis of meningitis // *Rev Infirm.* — 2016. — Vol. 65. — P. 53—54.
16. Góralaska K., Blaszkowska J., Dzikowicz M. Neuroinfections caused by fungi // *Infection.* — 2018. — doi: 10.1007/s15010-018-1152-2.
17. Gudina E., Tesfaye M., Adane A. et al. Adjunctive dexamethasone therapy in unconfirmed bacterial meningitis in resource limited settings: is it a risk worth taking? // *BMC Neurol.* — 2016. — Vol. 16. — P. 153.
18. Hasbun R. Meningitis // *Medscape.* — 2017. — <http://emedicine.medscape.com/article/232915-overview#showall>.
19. Heemskerk A., Bang N., Mai N. et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 374. — P. 124—134.
20. Huang T., Zhang X., Wu Q. et al. Antibody detection tests for early diagnosis in tuberculous meningitis // *Int. J. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 48. — P. 64—69.
21. Klein M., Pfister H. Bakterielle Meningitis bei Erwachsenen im Notfall- und Rettungswesen // *Med. Klin. Intensivmed Notfmed.* — 2016. — Bd. 111. — S. 647—659.
22. Klein M., Pfister H. Neues zur akuten bakteriellen Meningitis // *Med. Wochenschr.* — 2016. — Bd. 141. — S. 470—473.
23. Maconochie I., Bhaumik S. Fluid therapy for acute bacterial meningitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — DOI: 10.1002/14651858.CD004786.pub5.
24. McGill F., Heyderman R., Michael B. et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults // *J. Infection.* — 2016. — N 72. — P. 405—438.
25. McGill F., Heyderman R., Panagiotou S. et al. Acute bacterial meningitis in adults // *Lancet.* — 2016. — P. 3036—3047.
26. Miró Ò. Meningitis, lumbar puncture and procalcitonin // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* — 2016. — Vol. 34. — P. 538.
27. Morales Casado M., Moreno Alonso F., Juárez Belaunde A. Ability of procalcitonin to predict bacterial meningitis in the emergency department // *Neurologia.* — 2016. — Vol. 31. — P. 9—17.
28. Piquet A., Lyons J. Infectious meningitis and encephalitis // *Semin. Neurol.* — 2016. — P. 367—372.
29. Prasad K., Singh M., Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. [Електронний ресурс] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — doi: 10.1002/14651858.
30. Ramachandran T.S. Aseptic Meningitis // *Medscape.* — 2017. — <http://emedicine.medscape.com/article/1169489-overview>.
31. Reissier S., Masson R., Guérin F. et al. Fatal nosocomial meningitis caused by *Mycoplasma hominis* in an adult patient: case report and review of the literature // *Int. J. Infect. Dis.* — 2016. — P. 81—83.
32. Stetefeld H., Dohmen C. Acute care of patients with bacterial meningitis // *Med. Klin. Intensivmed Notfmed.* — 2016. — P. 215—223.
33. Turk V., Šimić I., Makar-Aušperger K., RadaĀ-Aumiler M. Amoxicillin-induced aseptic meningitis: case report and review of published cases // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2016. — P. 716—718.
34. Van Aalst M., Lötsch F., Spijker R. et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis // *Travel Med. Infect. Dis.* — 2018. — <http://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.05.016>.
35. Van de Beek D., Brouwer M., Hasbun R. et al. Community-acquired bacterial meningitis // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2016. — doi: 10.1038/nrdp.2016.74.
36. Van de Beek D., Cabellos C., Dzupova O. et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2016. — N 22. — P. 37—62.
37. Velissaris D., Pintea M., Pantzaris N. et al. The Role of Procalcitonin in the Diagnosis of Meningitis: A Literature Review // *J. Clin. Med.* — 2018. — Vol. 7. — P. 148. — <http://doi.org/10.3390/jcm7060148>.
38. Viallon A., Bothelo-Nevers E., Zeni F. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights // *Open Access Emerg. Med.* — 2016. — P. 7—16.
39. Wu X., Xu P., Shao M. et al. The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: an updated systematic meta-analysis // *Patient Prefer Adherence.* — 2016. — Vol. 10. — P. 1243—1249.

С. И. ГЕНИК¹, С. Н. ГЕНИК¹, Я. И. ГЕНИК²,
В. А. ГРИБ¹, А. А. ДОРОШЕНКО¹, Л. Т. МАКСИМЧУК¹

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет

²Ивано-Франковская областная клиническая больница

Ведение пациентов с менингитом

В последние десятилетия эпидемиология и стратегия ведения больных с менингитом значительно изменились, но проблема их ранней диагностики и дифференциации остается актуальной. Бактериальный менингит — угрожающее жизни состояние, что обуславливает целесообразность более раннего этиотропного лечения, тогда как много типов асептического менингита не требуют дифференцированного лечения, однако до проведения обследования невозможно достоверно установить вид возбудителя. Основной задачей врача на догоспитальном этапе является организация скорейшей доставки пациента с подозрением на менингит в больницу. На госпитальном этапе следует немедленно сделать люмбальную пункцию (при отсутствии противопоказаний) и назначить антибиотики широкого спектра действия. Исследования других жидкостей проводят при невозможности забора или анализа ликвора. Рекомендуется скорейшая смена антибиотикотерапии препаратами широкого спектра на специфическую терапию или иное этиотропное лечение в зависимости от результатов исследования ликвора. Дополнительно следует вводить дексаметазон. Для профилактики эффективны вакцинация, изоляция и механическая защита. Химиопрофилактику проводят в исключительных случаях. Лечение других видов менингита — этиотропное и симптоматическое.

Ключевые слова: менингит, менингеальный синдром, люмбальная пункция, антибиотикотерапия, адъювантная терапия, профилактика.

S. I. GENYK¹, S. M. GENYK¹, Ya. I. GENYK², V. A. GRYB¹,
O. O. DOROSHENKO¹, L. T. MAKSYMCHUK¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University

²Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital

Management of meningitis

In the last decades, epidemiology and strategy of managing patients with meningitis have changed significantly, however the problem of their early diagnosis and differentiation remains relevant. Bacterial meningitis is life-threatening condition, which determines the expediency of prompt etiotropic treatment. Conversely, many types of aseptic meningitis do not require differential treatment, however, before the liquor examination, it is impossible to reliably establish the type of meningitis. The main task of the doctor at the pre-hospital stage is to organize the early delivery of a patient with suspicion of meningitis to the hospital. At the hospital stage, a lumbar puncture should be performed immediately (in the absence of contraindications) and antibiotics of a broad spectrum of action should be prescribed. Investigations of other liquids takes precedence when it is impossible to collect or analyze liquor. It is recommended to change swiftly the antibiotic therapy with broad spectrum drugs to specific ones or to other etiotropic treatment, depending on the results of the study of liquor. In addition, dexamethasone should be administered. Vaccination, isolation and mechanical protection are effective for the prevention, chemoprophylaxis is carried out in exceptional cases. Treatment of other types of meningitis is etiotropic and symptomatic.

Key words: meningitis, meningeal syndrome, lumbar puncture, antibiotic therapy, adjuvant therapy, prevention.

Н. О. НЕКРАСОВА¹, І. А. ГРИГОРОВА¹, В. В. ТРЕТЯК²¹Харківський національний медичний університет²Харківський національний аерокосмічний університет
імені М. Є. Жуковського «ХАІ»

Скринінговий алгоритм «SVBI-pro» та його застосування в неврологічній практиці

За результатами обстеження 240 хворих з верифікованим діагнозом «спондилогенна вертебробазиларна недостатність» (СВБН) обґрунтовано та розроблено інформаційно-консультативну систему «SVBI-pro», яка дає змогу скоротити терміни діагностики та обсяг обстежень при одночасному підвищенні доступності діагностики СВБН особливо при скринінгових обстеженнях. Ефективність застосування інформаційно-консультативної системи «SVBI-pro» досліджували інверсним методом у 136 пацієнтах молодого віку без неврологічної патології та 240 хворих із верифікованим діагнозом СВБН (I стадія — 104, II — 76, III — 60). Із 136 клінічно здорових за результатами алгоритмізованої оцінки за допомогою системи «SVBI-pro» у 7 виявлено наявність СВБН (помилка гіпердіагностики — 5,1%), а із 240 хворих із СВБН 32 ідентифіковано як здорові (помилка гіподіагностики — 13,3%). Частота помилок гіподіагностики залежала від стадії захворювання: при СВБН-I — 21,1%, при СВБН-II — 10,5%, при СВБН-III — 3,3%, що визначає різну ефективність ранньої діагностики та потребу в персоналізованому підході до верифікації стадії СВБН.

Ключові слова: скринінговий алгоритм, спондилогенна вертебробазиларна недостатність.

Використання автоматизованих, стандартизованих комп'ютерних програм, особливо при проведенні скринінгових обстежень, є цікавим напрямом клінічної медицини. Застосування цього напряму діагностики передбачає, з одного боку, реєстрацію (з можливістю документування) суб'єктивних та об'єктивних виявів нозологічної форми у конкретного пацієнта, а з другого — «консультування» лікаря щодо можливості лікування та реабілітації пацієнтів.

Проблему лікування і реабілітації хворих зі спондилогенними порушеннями кровообігу у вертебробазиларному басейні (ВББ) на тлі дегенеративно-дистрофічних порушень шийного відділу хребта досі не вирішено [1—4, 6, 7, 13]. Практично повсюдно «симптоматичне» та «базисне» лікування повноцінно не відновлює функціональну активність, а в тривалій перспективі призводить до прогресування дисциркуляторних розладів [5, 8, 11, 12]. Завданням лікувально-реабілітаційної програми є поліпшення здоров'я і підвищення якості жит-

тя пацієнтів, відновлення ушкоджених функцій. Складність вирішення зазначених проблем зумовлена тим, що реабілітаційний процес зазвичай набагато триваліший, ніж курс лікування гострої фази захворювання, і потребує залучення різних фахівців. Тому якомога раніша і якісніша реабілітація дає змогу уникнути розвитку неврологічних ускладнень у цієї категорії хворих [14, 15]. Програмний комплекс «SVBI-pro» призначений для скринінгових обстежень осіб молодого віку зі спондилогенними порушеннями кровообігу у ВББ [1], дає змогу зареєструвати суб'єктивні та об'єктивні неврологічні вияви спондилогенної вертебробазиларної недостатності (СВБН) [9, 10] і визначити необхідні лікувально-реабілітаційні заходи, пов'язані з виявами цієї патології.

На підставі досліджень особливостей патогенетичних змін, властивих СВБН, а саме клініко-неврологічних, вертеброгенних та гемодинамічних змін, вегетативної складової, відповідних порушень основних функцій судинної стінки (тканинного киснезабезпечення, секреторної та проліферативної функцій ендотелію) у пацієнтів зі спондило-

генними порушеннями кровообігу у ВББ [4, 10, 15] було визначено діагностичну цінність та їх прогностичне значення з подальшою розробкою скринінгового алгоритму стратифікації груп ризику СББН. Ця програма дає змогу провести комплексну оцінку стану здоров'я хворого на міжсистемному, системному і тканинному рівні та визначити відповідні критерії лікування хворого. Програмний комплекс призначений для проведення медичної діагностики. З огляду на скринінгові властивості «SVBI-pro», її можна застосовувати на рівні первинної медико-санітарної допомоги для відбору осіб молодого віку для детальнішого обстеження (верифікації) та лікування на вищих рівнях надання медичної (спеціалізованої неврологічної) допомоги.

Першим етапом оцінюють суб'єктивні та об'єктивні неврологічні вияви з використанням даних обґрунтованого в цьому дослідженні табличного алгоритму та спеціальної візуально-аналогової

шкали (табл. 1). Обрахунок прогностичних коефіцієнтів виконується автоматично при внесенні даних до екранної форми «SVBI-pro» (табл. 2, 3). Це дає змогу в режимі реального часу визначити ступінь ризику СББН у конкретного пацієнта при скринінгових дослідженнях.

Для стандартизованого відображення закономірностей гемодинамічного профілю пацієнтів з ВБН використано інноваційну методику, яка відрізняється тим, що вимірюють лінійну швидкість кровоплину в лівій і правій хребцевих та базилярній артеріях у стані спокою, після чого виконують ротаційну пробу та повторно вимірюють лінійну швидкість кровоплину в лівій і правій хребцевих та базилярній артеріях та розраховують відповідні функціонально-гемодинамічні індекси для кожної

Таблиця 1

Синдромологічний алгоритм диференційної діагностики стадії вертебробазилярної недостатності в осіб молодого віку за комплексом суб'єктивних та об'єктивних ознак

Ознака	Прогностичні коефіцієнти	
	Так	Ні
Слабкість у кінцівці	+18,7	-5,4
Наявність вегетосудинних кризів	+17,0	-2,8
Непритомність (несподівана втрата свідомості)	+16,7	-2,5
Ністагм	+14,3	-3,0
Різниця в силі між верхніми кінцівками	+15,2	-1,6
Зниження слуху	+13,7	-2,5
Зниження або відсутність черевних рефлексів	+13,5	-2,4
Зниження гостроти зору	+13,5	-2,3
Болючість точок хребтової артерії	+12,5	-3,0
Болючість точок потиличних нервів	+10,7	-3,6
Болючість точок шийних міжхребцевих дисків	+10,5	-3,1
Потемніння перед очима	+5,7	-7,6
Стопні патологічні знаки	+10,3	-2,9
Системне запаморочення	+11,5	-1,3
Червікогенний головний біль щотижнево	+7,3	-5,0
Ірадіювальний характер головного болю	+10,5	-0,9
Порушення статика (атаксія)	+6,8	-4,3
Шум у вухах	+2,5	-5,8
Лобна локалізація головного болю	+3,6	-3,5

Таблиця 2

Бальна оцінка результатів додаткових методів дослідження на системному рівні

Дослідження	Бали
УЗДГ судин ВББ	
ФГ $\leq 15\%$	0
$15\% < \text{ФГ} \leq 30\%$	1
$30\% < \text{ФГ} \leq 50\%$	2
ФГ $> 50\%$	3
Функціональна спондилографія шийного відділу хребта	
Норма	0
Ураження C ₄ —C ₅	1
Ураження KB3	3
Ураження C ₄ —C ₅ та KB3	4
MPT шийного відділу хребта	
Норма	0
Кила > 4 мм	1
Стеноз хребтового каналу	3
УЗДГ ХА	
ISD $\leq 2,0$	0
$2,0 < \text{ISD} \leq 2,2$	1
ISD $> 2,0$	2
Дуплексне сканування	
Вигин, звивистість	1
Компресія ХА	2
Петлеутворення, гіпоплазія	3
VCP	
Еутонія	0
Парасимпатикотонія	1
Симпатикотонія	2
Стан ендотеліальної функції	
IMB $\leq 2,7$	0
IMB $> 2,7$	2

ФГ — функціонально-гемодинамічний індекс;
 KB3 — краніовертебральне зчленування;
 ISD — відношення систолічної швидкості до діастолічної по каузальній ХА; IMB — інтегративний індекс.

Таблиця 3

Бальна оцінка результатів додаткових методів дослідження на органному та тканинному рівні

Показник	Значення	Бали
Відношення А/НА	≤ 0,08	0
	> 0,08	2
Вміст серотоніну, мкМ/дм ³	≤ 0,45	0
	> 0,45	2
Коефіцієнт атерогенності	≤ 2	0
	2—3	1
	> 3	2
2,3-ДФГ, мкМ/дм ³	≤ 4,82	0
	> 4,82	2

з трьох судин. Для оцінки вазоконстрикторно-вазодилаторного балансу секреторної функції ендотелію, який відображає превалювання вазоконстрикторної або вазодилаторної направленості судинних реакцій розраховували інтегративний індекс ІМВ.

Вивчення ефективності застосування інформаційно-консультативної системи «SVBI-pro» виконано інверсним методом за участю 136 пацієнтів молодого віку без неврологічної патології та 240 хворих з верифікованим діагнозом спонділогенної ВБН (I стадія — 104, II — 76 осіб, III — 60 осіб). Із 136 клінічно здорових за результатами алгоритмізованої оцінки за допомогою системи «SVBI-pro» у 7 виявлено наявність СВБН (помилка гіпердіагностики — 5,1%), а із 240 хворих із СВБН 32 ідентифіковано як здорові (помилка гіподіагностики — 13,3%). Частота помилок гіподіагностики залежала від стадії захворювання: при СВБН-I — 21,1%, при СВБН-II — 10,5%, при СВБН-III — 3,3%, що визначає різну ефективність ранньої діагностики та потребу в персоналізованому підході до верифікації стадії СВБН.

Визначення базової групи ризику полягає у формуванні числового діапазону, в який потрапляє пацієнт за даними первинного неврологічного огляду та опитування з регламентованою кількістю пунктів. Кожен пункт опитування та об'єктивного неврологічного обстеження відповідає визначеній кількості балів, яку отримує пацієнт за наявності симптомів, зазначених у цьому пункті. За наявності симптому пацієнт отримує додатний бал, що збільшує сумарний бал. У разі невідповідності критерія, пацієнт отримує від'ємний бал. Отже, на цьому етапі за результатами клініко-неврологічного обстеження хворих із СВБН зареєстровано суб'єктивні та об'єктивні вияви ураження нервової системи і прогностичні значення кожної з ознак. Отримані прогностичні коефіцієнти (за ранговим місцем) використано для оцінки ступеня вираження неврологічної маніфестації. На основі методології послідовного аналізу Вальда у модифікації Е. В. Гублера складено стандартизований (патометричний) таб-

личний алгоритм. Цей алгоритм складається на основі методології послідовного аналізу Вальда у модифікації Е. В. Гублера, де кожний пункт стандартизованого опитувальника ранжований за ступенем інформативності виявлених ознак. Кожний пункт стандартизованого опитувальника ранжовано за ступенем інформативності виявлених ознак. Застосування алгоритму дає змогу документувати наявні значущі суб'єктивні та об'єктивні ознаки ураження нервової системи та виявляти осіб з високим ризиком розвитку СВБН.

На етапі інструментального обстеження (ультразвукова доплерографія (УЗДГ) судин шиї та магістральних артерій голови, дуплексне сканування (ДС) судин шиї, магнітно-резонансна томографія шийного відділу хребта, дослідження вегетативної нервової системи за допомогою варіабельності серцевого ритму) та клініко-лабораторного дослідження (ліпідограма, стан ендотеліальної дисфункції, катехоламінергічний дисбаланс, стан тканинної гіпоксії) [15] виявлено характерні зміни, використані нами для урахування патогенетичних порушень на системному, органному і тканинному рівні. Після визначення основної групи ризику можна провести уточнення остаточної групи за допомогою методу експертної оцінки, який ґрунтується на підрахунку додатних балів, які пацієнт може набрати при застосуванні додаткових методів обстеження (інструментального та клініко-лабораторного). Результати, отримані за допомогою додаткових методів дослідження, було ранжовано так:

- граничні стани — за їх наявності пацієнт отримує додатково 1 бал (наприклад, коефіцієнт атерогенності — 2—3 од.);
- причини:
 - які підлягають усуненню — 1 бал (функціонально-гемодинамічний індекс, отриманий на підставі проведення УЗДГ судин шиї);
 - які не підлягають усуненню — 3 бали (наявність звивистості, петлеутворення за даними ДС судин);
- наслідки:
 - результати проміжні — 1 бал;
 - зворотні — 2 бали (ISD > 2,2);
 - незворотні — 3 бали (петлеутворення хребтової артерії).

Усі дані, отримані при застосуванні додаткових методів дослідження, мають оцінку в балах. Отже, пацієнт із вихідної групи ризику отримує додаткові бали, які найповніше відображують стан здоров'я на міжсистемному рівні.

Діапазон розподілу пацієнтів за остаточною групами ризику визначають на підставі суми балів, які може отримати пацієнт при використанні додаткових методів обстеження. Таким чином, результатом проведення експертної оцінки є максимально повна інформаційна картина щодо стану здоров'я з точки зору глибини і повноти обстежен-

ня пацієнта на різних рівнях (системному, органно-му, тканинному) (див. табл. 2, 3).

За результатами отриманої та обчисленої інформації програма обирає оптимальні методи лікувально-реабілітаційних заходів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І. Г.; збір матеріалу, написання та редагування тексту — Н. Н.; обробка матеріалу — Н. Н., В. Т.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням гемодинамічно зумовлених метаболічних розладів та їх взаємозв'язку зі стабільністю вертебробазиллярної недостатності в осіб молодого віку.

Література

1. Абдуллаев Р.Я., Марченко В.Г., Калашников В.И. Клиника и доплерография при синдроме позвоночной артерии // Междунар. мед. журн. — 2006. — Т. 12, № 3. — С. 139—142.
2. Бугровецкая О. Г., Рудковский А. И., Тардов М. В., Аршинов Б. В. Влияние пробы с повторными поворотами головы на кровоток в позвоночных артериях у больных с краниоцервикалгией // Нейродиангностика и высокие биомеханические технологии. — 2010. — № 4. — С. 14—22.
3. Верещагин Н. Н. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. — М.: Медицина, 1980. — С. 214—242.
4. Григорова І. А., Тихонова Л. В., Некрасова Н. О. Клініко-неврологічні, рентгенологічні і гемодинамічні зміни у пацієнтів молодого віку з проявами вертебробазиллярної судинної недостатності // Медицина сьогодні і завтра. — 2011. — С. 101—107.
5. Зозуля І. С., Несукай В. Г. Транзиторні ішемічні атаки у вертебрально-базиллярній системі, зумовлені патологією шийного відділу хребта // Ліки України. — 2013. — № 3. — С. 4—9.
6. Калашников В. И. Синдром позвоночной артерии: клинические варианты, классификация, принципы диагностики и лечения // Междунар. неврол. журн. — 2010. — № 1 (31). — С. 31—33.
7. Камчатнов П. Р., Чугунов А. В., Михайлова Н. А. Вертебрально-базиллярная недостаточность — проблемы диагностики и терапии // Медицинский совет. — 2013. — № 1. — С. 69—73.
8. Коваленко О.Є. Клініко-діагностична характеристика, профілактика та лікування порушень кровообігу в вертебрально-базиллярному басейні при патології шийного відділу хребта: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — К., 2007. — 36 с.
9. Любимов А. В. Спондилогенная вертебрально-базиллярная недостаточность: клиника, оптимизация диагностики // Вестн. мед. стоматол. ин-та. — 2010. — № 1. — С. 28—30.
10. Некрасова Н. О. Оцінка вегетативного забезпечення організму у хворих молодого віку з явищами вертебрально-базиллярної дисциркуляції // Укр. мед. альманах. — 2013. — Т. 16, № 4 (дод.). — С. 80—84.
11. Нефёдов А. Ю. Патогенез и диагностика спондилогенной недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе. Новые подходы к лечению: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 2005. — 42 с.
12. Ситель А. Б., Кузьминов К. О., Бахтадзе М. А. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушения гемодинамики в вертебрально-базиллярной системе // Мануальная терапия. — 2010. — № 1 (37). — С. 10—21.
13. Шебатин А. И. Клинические и инструментальные признаки синдрома позвоночной артерии и стадии его течения // Междунар. неврол. журн. — 2009. — № 4. — С. 97—104.
14. Lima Neto A., Bittar R., Scarabotolo Gattas G. et al. Pathophysiology and diagnosis of vertebrobasilar insufficiency: a review of the literature // Int. Arch. Otorhinolaryngol. — 2017. — Vol. 21 (3). — P. 302—307. Published online 2016 Oct 26. doi: 10.1055/s-0036-1593448.
15. Nekrasova N. O. Disbalance of vasoactive substances in the blood of patients with spondylogenic vertebra-basilar insufficiency // New Armenian Med. J. — 2015. — N 4 (9). — P. 69—72.

Н. А. НЕКРАСОВА¹, И. А. ГРИГОРОВА¹, В. В. ТРЕТЬЯК²

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Харьковский национальный аэрокосмический университет имени Н. Е. Жуковского «ХАИ»

Скрининговый алгоритм «SVBI-pro» и его применение в неврологической практике

По результатам обследования 240 больных с верифицированным диагнозом «спондилогенная вертебрально-базиллярная недостаточность» (СВБН) была обоснована и разработана информационно-консультативная система «SVBI-pro», позволяющая сократить термин и объем обследований при одновременном повышении доступности диагностики СВБН. Эффективность использования информационно-консультативной системы «SVBI-pro» исследовали инверсным методом у 136 пациентов молодого возраста без неврологической патологии и 240 пациентов с верифицированным диагнозом СВБН (I стадия — 104, II — 76, III — 60). Из 136 клинически здоровых по результатам алгоритмизированной оценки с помощью системы «SVBI-pro» у 7 выявлено наличие СВБН (ошибка гипердиагностики — 5,1%), а из 240 пациентов с верифицированной СВБН 32 пациента идентифицированы как здоровые (ошибка гиподиагностики — 13,3%). Частота ошибок гиподиагностики зависела от стадии заболевания: при СВБН-I — 21,1%, при СВБН-II — 10,5%, при СВБН-III — 3,3%, что определяет разную эффективность ранней диагностики и необходимость в персонализированном подходе к верификации стадии СВБН.

Ключевые слова: скрининговый алгоритм, спондилогенная вертебрально-базиллярная недостаточность.

N. O. NEKRASOVA ¹, I. A. GRYGOROVA ¹, V. V. TRETAK ²

¹Kharkiv National Medical University

²Kharkiv National Aerospace University named by N. Ye. Zhukovskiy «KhAI»

The usage of the scrining algorithm *SVBI-pro* in practical neurology

As a result of the examination of 240 patients with verified diagnosis of spondylogenic vertebrobasilar insufficiency (sVBI), the usage of the screening algorithm was substantiated. This system provides decreasing of terms for diagnostics and volume of diagnostical procedures. The efficacy of screening algorithm on the base of examination of 136 healthy persons and 240 patients with sVBI (I stage — 104, II stage — 76, III stage — 60 patients) was confirmed. On the base of the results of *SVBI-pro* system, it has been revealed, that among 136 healthy people 7 people had the sVBI (the mistake of hyperdiagnostics is 5.1%), among 240 patients with verified sVBI, 32 people were identified as a healthy persons by *SVBI-pro* (the mistake of hypodiagnostics is 13.3%). The data confirms the efficacy of the early diagnostic method and necessity of individual sVBI stage verification.

Key words: screening algorithm, spondylogenic vertebro-basilar insufficiency.

Питання Європейського іспиту

Зразки питань до Європейського іспиту. Вибірку підготовлено професором В.А. Гриб та асистентом В.С. Ботевим. Наступний, 11-й, Європейський іспит відбудеться 28 червня 2019 р. у м. Осло, Норвегія.

Інформація щодо складання іспитів на сайті: <https://www.uems-neuroboard.org/web/index.php/uems-ebn-examination>

European Board Examination in Neurology Variants of questions with answers

Closed Book

Questions related to the guidelines

- Which of the following would be first-line therapy for sialorrhoea in Amyotrophic Lateral Sclerosis, according to EFNS guidelines (2012)?*
 - Botulin toxin into the salivary glands
 - Irradiation of salivary glands
 - Submandibular duct transposition
 - Transdermal hyoscine
 - Oral trihexiphenidyl
- Which of the following has been recommended to be performed every 6 months in a patient with definite amyotrophic lateral sclerosis, according to the EFNS guidelines (2012)?*
 - Expiratory peak flow
 - Mini Mental State Examination
 - Serum albumin
 - Assessment of speech function
 - Chest X-ray
- In which of the following regions of the world is dentatorubral-pallidoluysian-atrophy (DRPLA) most prevalent?*
 - Africa
 - Asia
 - Australia
 - Europe
 - South America
- Which of the following diseases is most likely given the finding of 14-3-3 proteins in the CSF?*
 - Amyotrophic lateral sclerosis
 - Alzheimer's disease
 - Creutzfeld-Jakob disease
 - Frontotemporal dementia
 - Progressive supranuclear palsy
- Which of the following imaging techniques is useful to distinguish between the various Parkinsonism-Dementia Syndromes?*
 - Diffusion-tensor Imaging (DTI) MRI
 - Diffusion Weighted Image (DWI) MRI
 - Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI
 - SPECT perfusion imaging
 - T1-weighted MRI with gadolinium

6. Which of the following is in the exclusion-criteria for Parkinson's disease, according to the EFNS-Guideline (2013)?
- Hyposmia
 - Severe L-dopa-induced chorea
 - Strictly unilateral involvement after 3 years
 - Symmetric presentation of symptoms
 - Visual hallucinations
7. Which of the following test is most sensitive for the diagnosis ocular myasthenia gravis?
- AChR antibody detection
 - The edrophonium test
 - The ice-pack test
 - Repetitive stimulation of a cranial nerve
 - Single fibre EMG of a facial muscle
8. For which of the following anti-epileptic drugs is there some evidence of effectiveness in the treatment of primary restless legs syndrome?
- Lamotrigine
 - Levetiracetam
 - Oxcarbazepine
 - Phenytoin
 - Pregablin
9. Which of the following non-pharmaceutical therapies has some effectiveness in the short-term treatment of restless legs syndrome?
- Aerobic training
 - Infrared light therapy
 - Physiotherapy
 - Yoga
 - None of the above
10. Which of the following statements with regard to Polymerase Chain Reaction (PCR) in the diagnosis of viral CNS infections is most valid?
- Due to technical restrictions only one virus within one CSF sample can be detected
 - Adequate specimen storage is important for optimal reliability of this test
 - The sensitivity of a PCR for Herpes Simplex Encephalitis decreases after 3 days
 - The specificity of a PCR for viral CNS diseases generally is lower than 80 %
 - Nowadays with PCR, brain biopsy for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is obsolete
11. Which of the following is the most prominent effect of pallidotomy in Parkinson's disease?
- Reduction of bradykinesia
 - Reduction of dyskinesia
 - Reduction of freezing
 - Reduction of rigidity
 - Reduction of tremor
12. Which drug is recommended in the EFNS guidelines as first line treatment for convulsive status epilepticus in an adult person?
- Diazepam
 - Levetiracetam
 - Lorazepam
 - Phenytoin
 - Valproate

Closed book**General questions**

1. What kind of identification inability does prosopagnosia reflect?
- Facial expression
 - Familiar faces
 - Melody in language
 - Non-musical sounds
 - Pitch of a melody

2. Which of the following symptoms is found with increased frequency in patients with neuropathic pain as compared with patients with nociceptive pain?
 - A. Deep aching pain
 - B. Lancinating pain
 - C. Pain evoked by local pressure
 - D. Pain on exercise
 - E. Sensation of pins and needles
3. What do laser evoked potentials mainly assess in patients with neuropathic pain?
 - A. The autonomous reflex loop
 - B. The function of lemniscal pathway
 - C. The function of spinothalamic pathway
 - D. The function of spinal interneurons
 - E. The interaction between lemniscal and spinothalamic pathways
4. Which of the following drugs is recommended as the first line treatment of painful diabetic neuropathy?
 - A. Alpha1 blockers
 - B. Chloride channel inhibitors
 - C. Dopaminergic agents
 - D. Serotonergic agents
 - E. GABA-antagonists
5. Which is the most common skeletal deformity associated with Charcot-Marie-Tooth disease?
 - A. Pes cavus (high arched foot)
 - B. Pes equinus (horse foot)
 - C. Pes equinovarus (club foot)
 - D. Pes planus (flat foot)
 - E. Pes valgus (skew foot)
6. Which of the following drugs is the most effective in preventing attacks in Menière's disease ?
 - A. A glutamate antagonist
 - B. A histaminergic drug
 - C. A potassium-channel blocker
 - D. A serotonergic drug
 - E. A sodium-channel blocker
7. Which of the following signs/syndromes is most likely to occur in a carotid artery dissection?
 - A. Adie syndrome (tonic pupil)
 - B. Argyll Robertson pupil (pupillary dysfunction with near-light dissociation)
 - C. Horner's syndrome (ptosis and miosis)
 - D. Marcus-Gunn pupil (relative afferent pupillary defect)
 - E. Parinaud syndrome (Vertical eye movement restriction with pupillary dysfunction)
8. What is the correct term when a patient reports the experience of colours when hearing sounds?
 - A. Dysaesthesia
 - B. Hyperaesthesia
 - C. Paraesthesia
 - D. Polyaesthesia
 - E. Synaesthesia
9. A bedbound and thin 81-year-old female presented with footdrop (weakened dorsiflexion and eversion of the foot). During the examination she also had sensory deficit in the anterolateral aspect of the lower leg and the dorsum of the foot including the web space between the 1st and 2nd metatarsals. Hip abduction by the gluteus medius was unaffected. Which nerve is most likely to be affected?
 - A. The femoral nerve
 - B. The peroneal nerve
 - C. The posterior tibial nerve
 - D. The saphenous nerve
 - E. The sciatic nerve

10. Which of the following statements relating to torticollis (cervical dystonia) is correct?
- Torticollis is the most common form of focal dystonia
 - Torticollis is most common in men
 - Torticollis in young women is mostly associated with an autoimmune disease
 - The first line treatment of torticollis is an anticholinergic drugs
 - Torticollis is most often associated with an isolated genetic mutation
11. Which one of the following statements is most valid for primary torsion dystonia (PTD)?
- PTD mostly starts after the age of 40 years
 - PTD can successfully be treated with botulinum toxin
 - PTD can successfully be treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation
 - A cerebral MRI shows no abnormalities specific to PTD
 - More than half of the patients with PTD show pyramidal signs
12. Which of the following signs is a feature of progressive supranuclear palsy (PSP)?
- Atrophy of the tongue
 - Broad based gait
 - Extensor plantar responses
 - Miosis
 - Spastic hypernasal speech
13. Which of the following structures undergoes degeneration that leads to neuropathic symptoms in Friedreich's ataxia?
- Anterior roots
 - Dorsal root ganglia
 - Posterior columns
 - Posterior roots
 - Spinocerebellar tracts
14. In which region of the cortex is alpha-activity most prominent in an EEG done with the eyes closed?
- Central
 - Frontal
 - Occipital
 - Parietal
 - Temporal
15. Which component of somatosensory evoked potentials (SEPs or SSEPs) indicates radicular-medullary damage?
- N13
 - P40
 - N70
 - P100
 - P300
16. Which of the following drugs should be chosen preferentially for treating vestibular paroxysmia due to vascular compression of the vestibular nerve?
- Acetazolamide (Carbo-Anhydrase-Inhibitor)
 - Aminopyridine (Potassium Channel Blocker)
 - Baclofen (GABA-ergic Drug)
 - Carbamazepine (Sodium Channel Blocker)
 - Diazepam (Chloride Channel Activator)
17. Where do the cholinergic neurons of the nucleus basalis Meynert mainly project to?
- Corpus pineale
 - Frontal neocortex
 - Nucleus subthalamicus
 - Putamen
 - Thalamus

18. What does gadolinium enhancement reflect in patients with MS?
- Active antigen presentation
 - Acute axonal damage
 - Blood brain barrier permeability abnormalities
 - Presence of macrophages
 - Vanishing white matter
19. What can be measured using proton MR spectroscopy?
- Axonal density
 - The molecular composition of tissue
 - The relative proportions of free and bound water
 - Tissue anisotropy
 - Water molecular motion and tissue anisotropy
20. What does the cerebrospinal fluid (CSF) albumin / serum albumin ratio reflect?
- Total protein content
 - Cerebrospinal fluid density
 - Blood-brain barrier status
 - Neurodegeneration
 - Immunological status

ANSWERS

Closed Book

Questions related to the guidelines

1. D. Transdermal hyoscine.

Sialorrhoea (drooling or excessive salivation) is common and may be socially disabling. Amitriptyline is often used, but there are no formal studies proving its efficacy. Oral doses of 10 mg three times a day are often sufficient. Atropine drops, 0.5 % or 1 %, administered three or four times a day sublingually have the advantage of a short duration of action — valuable in patients who suffer from sialorrhoea alternating with an uncomfortably dry mouth. Transdermal hyoscine (scopolamine), 1.5 mg every third day, reduces salivary flow. Care is needed in elderly patients, because of the frequent side effects of confusion or loss of bladder control. Caution is needed in patients with significant bulbar palsy as increased dysphagia may occur, with serious consequences. Another option is external irradiation of the salivary glands, with four studies showing satisfactory results.

2. D. Assessment of speech function.

1. Regular assessment (i.e. every 3—6 months) of speech and language function by a trained speech and language therapist is recommended (GCPP). 2. Those with evidence of early language deficits should undergo full neuropsychological testing (GCPP). 3. The use of appropriate communication support systems (ranging from pointing boards with figures or words, to computerized speech synthesizers) should be individualized and appropriate training and support provided as required (GCPP).

3. B. Asia.

Dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA), also known as Naito-Oyanagi disease, Haw River syndrome, or myoclonic choreoathetosis with epilepsy is a hereditary neurodegenerative disease that is especially prevalent among individuals of Japanese origin, is a rare subtype of type I autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA type I). It is characterized by involuntary movements, ataxia, epilepsy, mental disorders, cognitive decline and prominent anticipation.

4. C. Creutzfeldt-Jakob disease.

The 14-3-3 protein is a normal neuronal protein that is released into cerebrospinal fluid (CSF) in association with acute neuronal injury. It has been suggested that the presence of 14—3-3 protein in CSF is a reliable marker for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), with sensitivity and specificity for this protein reported as high as 96 % and 93 % to 100 %, respectively. These reports have recently led the World Health Organization to revise its diagnostic criteria for probable sporadic CJD (sCJD) to allow substitution of a positive 14—3-3 test for a positive electroencephalogram, provided the disease has less than a 2-year duration. Yet, a series of studies has suggested that both sensitivity and specificity for sCJD are lacking with this test.

5. E. T1-weighted MRI with gadolinium.

MR imaging in Parkinson disease reveals loss of the substantia nigra pars compacta, with reduced width in a lateral to medial gradient (most prominently of the more lateral portion), best evaluated on dedicated inversion recovery T1-weighted sequences.

6. C. Strictly unilateral involvement after 3 years.

Exclusion criteria for Parkinson's disease:

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury

- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language and praxis
- Babinski sign
- Presence of a cerebral tumor or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of L-dopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

7. E. Single fibre EMG of a facial muscle.

8. E. Pregablin.

The need for treatment should be based on the frequency of troublesome symptoms and the effect that these have on sleep quality. For patients with infrequent bouts of RLS, treatment on an as-required basis may be appropriate. Avoidance of aggravating substances, such as nicotine, caffeine, and alcohol, should be advised. Stretching and light exercise may also help. The following recommendations are in line with advice provided by the American Academy of Sleep Medicine and the EFNS/ European Neurological Society (ENS)/European Sleep Research Society (ESRS) joint guidelines:

- First line: dopamine agonists (DAs, e.g. pramipexole, ropinirole, and rotigotine);
- Second line: levodopa, gabapentin enacarbil, or opioids;
- Third line: cabergoline, pregabalin, or carbamazepine;
- Other: benzodiazepines (short term to improve sleep quality).

Additionally, iron supplementation in those known to be deficient can improve symptoms.

Seventy per cent of patients treated with levodopa, and to a lesser extent dopamine agonist (DA), are associated with the phenomenon of «augmentation». Patients report the onset of symptoms earlier in the day, spread to the trunk and upper limbs, and reduced duration of treatment effect.

9. E. None of the above.

10. B. Adequate specimen storage is important for optimal reliability of this test.

Both the timing of the CSF sample and the physical conditions such as specimen storage can be important confounding variables in PCR diagnosis, so close attention needs to be given to these. Related to this, a self-evident pre-requisite for obtaining a very high specificity for viral PCR is that the laboratory carrying out the assay is fully experienced in this technique; in particular, it is vital to avoid contamination.

11. B. Reduction of dyskinesia.

Pallidotomy

- Reduction of dyskinesia associated with levodopa therapy.

Indications

Advanced idiopathic Parkinson disease with predominant symptoms of rigidity and tremor and «on time» dyskinesia.

Contraindications

- Significant dementia, cognitive, swallowing, or speech difficulties
- High risk for hemorrhage, coagulopathy, poorly controlled hypertension, and advanced age
- Procedure should not be performed bilaterally.
- Ipsilateral hemianopsia
- Short duration of disease

12. C. Lorazepam.

The preferred treatment pathway for generalised convulsive status epilepticus (GCSE) is intravenous (i.v.) administration of 4–8 mg lorazepam or 10 mg diazepam directly followed by 18 mg/kg phenytoin. If seizures continue more than 10 min after first injection, another 4 mg lorazepam or 10 mg diazepam is recommended.

Closed book

General questions

1. B. Familiar faces.

Prosopagnosia, also called face blindness, is a cognitive disorder of face perception in which the ability to recognize familiar faces, including one's own face (self-recognition), is impaired, while other aspects of visual processing (e.g., object discrimination) and intellectual functioning (e.g., decision making) remain intact.

Patients do not recognize familiar faces, including those of family members. This syndrome is usually due to lesions of the right inferior occipitotemporal medial temporal (fusiform gyrus) region.

Prosopagnosia is a form of visual agnosia characterized by an inability to recognize previously known human faces or equivalent stimuli (hence, a retrograde defect) and to learn new ones (anterograde defect).

As with more pervasive visual agnosia, this may be

- apperceptive: due to faulty perceptual analysis of faces; or
- associative: a semantic defect in recognition.

Familiar individuals may be recognized by their voices or clothing or hair; hence, the defect may be one of visually triggered episodic memory. It is important to note that the defect is not limited solely to faces; it may encompass animals ('zoagnosia') or cars.

Prosopagnosia is often found in association with a visual field defect, most often a left superior quadrantanopia or even hemianopia, although for the diagnosis of prosopagnosia to be made this should not be sufficient to produce a perceptual deficit. Alexia and achromatopsia may also be present, depending on the exact extent of the underlying lesion.

Anatomically, prosopagnosia occurs most often in association with bilateral occipito-temporal lesions involving the inferior and mesial visual association cortices in the lingual and fusiform gyri, sometimes with subjacent white matter. Unilateral non-dominant (right) hemisphere lesions have occasionally been associated with prosopagnosia, and a syndrome of progressive prosopagnosia associated with selective focal atrophy of the right temporal lobe has been reported. Involvement of the periventricular region on the left side may explain accompanying alexia, and disconnection of the inferior visual association cortex (area V4) may explain achromatopsia.

Pathological causes of prosopagnosia include

- Cerebrovascular disease: by far the most common cause;
- Tumour, e.g. glioma, extending from one hemisphere to the other via the splenium of the corpus callosum;
- Epilepsy (paroxysmal prosopagnosia), due to bilateral foci or spread from one occipital focus to the contralateral hemisphere;
- Focal right temporal lobe atrophy;
- Herpes simplex encephalitis, usually as part of an extensive amnesic syndrome (although memory impairment may put this outwith the operational criteria for an agnosia);
- Developmental (or 'congenital') prosopagnosia; suggests that facial recognition is a separate neuropsychological function (the acquired pathologies do not respect functional boundaries).

2. E. Sensation of pins and needles.

If we start with the concept of pain as a disease, then treatment begins with a pain diagnosis. Pain pathophysiology comprises 2 categories: nociceptive and neuropathic pain. Nociceptive pain is further divided into visceral and somatic pain, and neuropathic pain is divided into peripheral and central neuropathic pain.

Nociceptive, or somatic, pain is the common discomfort we have all experienced as a result of injury — a paper cut, a broken bone, or appendicitis, among other things. Somatic pain makes sense to us; we can understand the patient's pain.

Neuropathic pain is associated with injury to a nerve or the central nervous system. Such injuries can give rise to paresthesias, such as numbness, tingling, or electrical sensations. Neuropathic pain can also generate unusual symptoms, such as anesthesia dolorosa, in which the area producing the pain is numb to the touch. This symptom is often puzzling to patients, and some have questioned their own sanity because painful numbness makes no sense. They can pinch the area and not feel the pinch, yet the area is excruciatingly painful. In addition, with nerve, spinal cord, or brain injuries, syndromes (such as allodynia) can develop and ordinarily non-noxious stimuli (such as light pressure or stroking) cause pain.

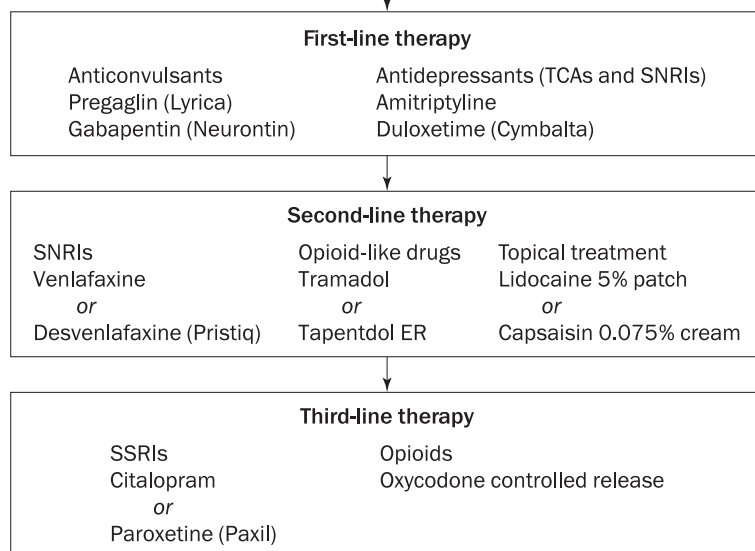
3. C. The function of spinothalamic pathway.

Until the 1980s, central neuropathic pain (CNP) was mainly viewed as a 'release' phenomenon caused by a lesion that removed inhibitory influences of the lemniscal pathways on pain systems. However, detailed sensory analysis of CNP patients later demonstrated that almost all cases had lesions affecting the major pathways for temperature and pain sensation (the spino-thalamo-cortical pathways), while concomitant injury to the medial lemniscal system was not essential for the development of CNP. Accordingly, impairment of spinothalamic pathways is now regarded as a crucial or even sine qua non condition for the occurrence of CNP.

4. D. Serotonergic agents.

Management of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy

Rule out other causes of neuropathy
Establish treatment goals
Optimize glycemic control



ER = extended release; SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant.

Pregabalin (Lyrica), gabapentin (Neurontin), amitriptyline (except in older adults), or duloxetine (Cymbalta) should be used as first-line treatment for painful diabetic peripheral neuropathy.

5. A. Pes cavus (high arched foot).

In CMT1, symptoms often begin during the first or second decade of life. It is characterized by slowly progressive weakness, muscular wasting, and sensory impairment predominantly involving the distal legs. Foot deformities and difficulties in running or walking resulting from symmetrical weakness and wasting in the intrinsic foot, peroneal, and anterior tibial muscles are often present. In two-thirds of patients, the upper limbs are involved later in life. Inspection reveals pes cavus and hammer toes in nearly three-quarters of adult patients, mild kyphosis in approximately a tenth, and palpably enlarged hypertrophic peripheral nerves in a quarter. The foot deformities occur because of long-term muscular weakness and imbalance between the intrinsic extensor and long extensor muscles of the feet and toes (a similar process causes clawing of the fingers in more advanced cases).

6. B. A histaminergic drug.

Treatment

There is no cure for Ménière's disease; hence the aim of treatment is to reduce symptom load.

- Acute: treatment of Ménière's disease involves the control of vertigo and nausea in the acute setting with antiemetics, antihistamines, and other centrally acting sedative medication.
- Long-term treatment:
 - First line: salt restriction and diuretics;
 - Second line: betahistine;
 - Third line: steroids and gentamicin administered via intratympanic injection.

7. C. Horner's syndrome (ptosis and miosis).

How does carotid dissection present? Sudden neck pain, ipsilateral Horner syndrome, and sometimes lower cranial nerve palsies.

Where do intracranial dissections most commonly occur? Vertebral >> basilar > internal carotid > MCA > ACA, PCA, PICA.

How do spontaneous dissections present? Vertebral artery: neck pain, generalized severe headache, stroke, TIA, SAH

ICA: ipsilateral headache (often orbital), and incomplete Horner's syndrome (aka oculosympathetic palsy; ptosis and miosis without anhidrosis), bruit.

8. E. Synaesthesia.

Synaesthesia is a perceptual experience in one sensory modality following stimulation of another sensory modality. The most commonly encountered example is colour-word synaesthesia ('coloured hearing' or chromaesthesia), experiencing a visual colour sensation on hearing a particular word. Synaesthesia occurs in a small percentage of the normal population. Known synaesthetes include the composers Messiaen and Scriabin, the artist Kandinsky, and the author Nabokov. There may be concurrent excellent memory (hypermnnesia), sometimes of a photographic nature (eidetic memory). Symptomatic synaesthesia is rare but has been described with epileptic seizures of temporal lobe origin and with drug use (LSD). Characteristics ascribed to synaesthetic experience include its involuntary or automatic nature, consistency, generic or categorical and affect-laden quality. Neuropsychologically, this phenomenon has been conceptualized as a break down of modularity. Functional imaging studies of colour-word synaesthetes show activation of visual associative areas of cortex (but not primary visual cortex), as well as perisylvian language areas, when listening to words which evoke the experience of colour.

9. B. The peroneal nerve.

The deep fibular (peroneal) nerve is a terminal branch of the common fibular nerve that supplies motor innervation to the four muscles of the anterior compartment of the leg: (1) tibialis anterior, (2) extensor digitorum longus, (3) extensor hallucis longus, and (4) fibularis (peroneus) tertius. These four muscles are responsible for dorsiflexion of the ankle. The deep fibular nerve also innervates the extensor digitorum brevis and extensor hallucis brevis, which are intrinsic muscles of the foot, sends articular branches to joints it crosses, and supplies cutaneous innervation to the first interdigital cleft. The deep fibular nerve is responsible for dorsiflexion of the foot at the ankle joint, and the segmental innervation of this movement is L4 and L5.

10. A. Torticollis is the most common form of focal dystonia.

Cervical dystonia (or spasmodic torticollis) is the most common form of focal or localized dystonia.

11. D. A cerebral MRI shows no abnormalities specific to PTD.

MRI of the brains of patients with DYT1 dystonia is usually normal.

12. E. Spastic hypernasal speech.

Signs & Symptoms

The signs and symptoms of PSP vary from person to person, but patients generally fall into one of four clinical syndromes (phenotypes): Richardson syndrome, atypical Parkinsonism, corticobasal syndrome, and pure akinesia and gait freezing. Less commonly, patients present with cognitive loss and no motor signs.

The most common presentation is the Richardson syndrome, consisting of gait and balance impairment, a wide-eyed staring facial expression, abnormal speech, memory and cognitive impairment and a slowing or loss of voluntary eye movement, particularly in the downward direction (supranuclear ophthalmoplegia). Cognitive symptoms include forgetfulness and personality changes, such as loss of interest in formerly pleasurable activities (apathy), impaired attention and concentration, depression, and increased irritability.

Fewer than half of all PSP patients are initially diagnosed correctly because many patients do not present with the classic Richardson syndrome. Many of these patients are initially slow and have muscle rigidity and occasionally tremor, resembling Parkinson disease, and they may initially respond somewhat to levodopa. Other patients present with bizarre stiffening (rigidity and dystonia) and loss of voluntary function in one upper limb, as is seen in corticobasal degeneration. Rarely, patients exhibit the syndrome of primary akinesia and gait freezing. These patients exhibit hesitant initiation of gait and a tendency to freeze or stop when turning and when crossing thresholds (doorways). Their eye movements and cognition

are normal. Small handwriting and low-volume rapid, mumbling speech (tachyphemia or cluttered speech) are typical and are similar to that which occur in Parkinson disease, but in contrast to Parkinson disease, there is no slowness (bradykinesia) or muscle stiffness (rigidity). Finally, some patients with PSP present with cognitive impairment, resembling Alzheimer disease or frontotemporal dementia. Most patients with atypical presentations ultimately develop abnormalities of eye movement, speech, swallowing and gait (Richardson syndrome) in a few years. Thus, the diagnosis of PSP typically becomes more certain as the disease progresses.

13. B. Dorsal root ganglia.

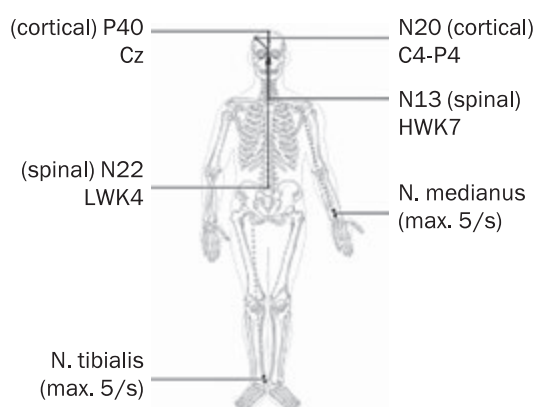
In a post scriptum to his 4 previous articles on ataxia, Friedreich (1825—1882) gave detailed gross and microscopic descriptions of the spinal cord, spinal gray matter, dorsal spinal roots, and medulla oblongata. This review of the neuropathology of Friedreich ataxia stresses the critical role of hypoplasia and superimposed atrophy of dorsal root ganglia.

14. C. Occipital.

Alpha rhythm may have a frequency of between 8 and 13 Hz, but in most adults it is between 9 and 11 Hz. This rhythm is found most typically over the posterior portions of the head during wakefulness. Alpha rhythm is seen best when the patient is resting with the eyes closed. Immediately after eye closure, its frequency may be increased transiently (the «squeak» phenomenon).

15. A. N13.

N13 is a near-field potential recorded at the C5–C7 spinous process using a noncephalic reference, felt to be generated by the postsynaptic activity in the large myelinated fibers in the dorsal horn.



A larger and more consistent component recorded over the lower cervical spine is N13. N13 has a horizontally oriented voltage field, negative dorsally and positive ventrally (see image below), and is generated by postsynaptic activity of neurons in the gray matter of the lower cervical spinal cord. It sometimes is called the stationary cervical potential, because its latency is not affected by changes in the cervical recording electrode location.

16. D. Carbamazepine (Sodium Channel Blocker).

Vestibular paroxysmia

This is a rare, but important, syndrome characterized by brief (milliseconds to seconds) attacks of vestibular and auditory deficits, including vertigo, imbalance, and tinnitus. It is thought to arise from neurovascular cross-compression of the vestibular nerve and an offending vessel. It is important to consider the diagnosis in patients presenting with paroxysmal spontaneous vertigo, as it is readily treatable.

Treatment

- First line: carbamazepine or oxcarbazepine.
- Second line: gabapentin, lamotrigine, phenytoin, or sodium valproate.
- Refractory symptoms: microvascular neurosurgical decompression of the eighth cranial nerve.

17. B. Frontal neocortex.

Basal Forebrain Nuclei and Septal Area

Several poorly defined cell islands, located beneath the basal ganglia deep in the hemisphere, project widely to the cortex. These cell islands include the basal forebrain nuclei (also known as the nuclei of Meynert or substantia innominata), which send widespread cholinergic projections throughout the cerebral cortex. Located just laterally are the septal nuclei, which receive afferent fibers from the hippocampal formation and reticular system and send axons to the hippocampus, hypothalamus, and midbrain.

Major cholinergic pathways

1. Septal nuclei
 - project via the fornix to the hippocampal formation.
2. Basal nucleus of Meynert
 - is located in the substantia innominata of the basal forebrain, between the *globus pallidus* and the anterior perforated substance.
 - projects to the entire neocortex.
 - receives input from the locus ceruleus, raphe nuclei, substantia nigra, amygdaloid nucleus, and orbitofrontal and temporal cortices.
 - degenerates in Alzheimer's disease.

The basal *nucleus* of Meynert projects to the entire cortex; this *nucleus* degenerates in Alzheimer's disease. Striatal ACh-local-circuit neurons degenerate in Huntington's chorea.

18. C. Blood brain barrier permeability abnormalities.

Gadolinium-enhanced MR imaging appears to be more sensitive than HICT in the detection of the transient abnormalities of the blood-brain barrier that occur in patients with active MS and appears capable of distinguishing active lesions that may correspond to the anatomic regions responsible for abnormal clinical findings.

It is generally believed that because acute MS lesions are associated with a transient breakdown of the blood-brain barrier (BBB), gadolinium contrast agents would produce enhancement of these lesions on T1-weighted images. Beginning with the earliest magnetic resonance studies of MS, it became clear that the correlation between enhanced lesions and clinical disease activity is modest at best.

19. B. The molecular composition of tissue.

What is MRS based on? The detection of metabolites that have a concentration of at least 0.5 to 1.0 mM (millimolar).

How does MRS work? By placement of a voxel in the region of interest and comparing the relative concentration of metabolites in that region.

20. C. Blood-brain barrier status.

Albumin is produced exclusively in the liver, so all albumin detected in the CSF originates by definition from blood. Therefore, it serves as an ideal parameter to evaluate the permeability of the blood-CSF barrier.

ОГОЛОШЕННЯ

We are proud to announce that
the 13th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)
will take place in
Madrid, Spain on April 4—7, 2019

It is difficult to keep pace with the enormous growth in clinical and basic data in neurology. Conferences are informative, but there is often only limited time for thorough discussions. CONy provides a platform for international experts to discuss and compare experiences, thus closing the gap between the expansion of knowledge and its dissemination and use.

The core of the CONy Congress are the debates which enable participants to focus on unresolved issues with leading world experts. The Congress aims to provide the most recent data arming the clinician with reliable, up-to-date scientific information, helping in everyday patient care.

We cordially invite you to join us in the beautiful city of Madrid!

To stay updated on CONy 2019 news visit our website: www.comtecmed.com
www.comtecmed.com/cony/2018/

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають 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;
- таблиці, малюнки, графіки, фотографії мають бути вставлені в текст;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 40, 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 або словосполучень) **трьома мовами:** українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше ніж два або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє), розміром не менше 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.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та **участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо).

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.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі 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». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики, за винятком вступу. Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на звороті мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в 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; 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 розміщено статтю.

УВАГА! У зв'язку з необхідністю створення англійськомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться **зміни до оформлення списків літератури**. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukr) або (Rus). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <https://www.slovyk.ua/translit.php>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Зразок оформлення подано на наступній сторінці. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> або <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Експериментальні дослідження», «Огляди», «Лікарські засоби в неврології», підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unplag: <https://ua.unplag.com/free-plagiarism-checker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена 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, vitapol3@gmail.com.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну 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 перевірку статті щодо плагіату;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) 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)

Зразки дублювання джерел англійською мовою для сайту

Стаття

Ткачишин О. В. Ультразвукові параметри серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, після раннього відновного періоду // Український неврологічний журнал. — 2018. — № 2. — С. 43—50.

Tkachyshyn O. V. Ultrasonic parameters of the heart in patients with essential hypertension, complicated with hemorrhagic stroke, after an early recovery period (Ukrainian). *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal [Ukrainian neurological journal]* (Ukrainian). 2018;2:43-50. DOI: <http://doi.org/10.3978/UNJ2018243>

Боброва В. И., Никифоров С. Н., Шевченко Л. А. Терморегуляция организма человека: норма и патология // Украинский неврологический журнал. — 2018. — № 3—4. — С. 17—25.

Bobrova VI, Nikiforov SM, Shevchenko LA. Thermoregulation of the human body: norm and pathology (Russian). *Ukrainskyi nevrolohichnyi zhurnal [Ukrainian neurological journal]* (Ukrainian). 2018;3-4:17-25. DOI: <http://doi.org/10.3978/UNJ2018-3-17>

Книжка

Мишалов В. Г., Теслюк І. І., Копчак В. М. Діагностика та хірургічне лікування гнійних ускладнень калькульозного холециститу. — К.: Віт-А-Пол, 2003. — 92 с.

Mishalov VG, Teslyuk II, Kopchak VM. Diagnostika ta khirurgichne likuvannya gniinikh uskladnen' kal'kul'oznogo kholetsistitu [Diagnostics and surgical treatment of festering complications of calculous cholecystitis] (Ukrainian). Kyiv: Vit-A-Pol; 2003:92.